



№ 3 (30)  
жовтень 2014 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37633

## Неврологія

## Психіатрія

## Психотерапія



Доктор медичинських наук,  
професор  
**Татьяна Слободин**

Новости конгрессов

Читайте на сторінці 4



Доктор медичинських наук,  
професор  
**Людмила Дзяк**

Менеджмент  
нейропатической боли  
при диабетической  
полинейропатии

Читайте на сторінці 15



Доктор медичинських наук,  
професор  
**Олег Чабан**

Деменция и болезнь  
Альцгеймера: не ждать,  
а предотвратить

Читайте на сторінці 28



Доктор медичинських наук,  
професор  
**Олег Сычев**

Немые инфаркты головного  
мозга: определение,  
клиническое значение,  
прогноз и взаимосвязь  
с фибрилляцией предсердий

Читайте на сторінці 37



Доктор медичинських наук  
**Ірина Пінчук**

Права громадян  
із розладами психіки  
в Україні, яка йде в Європу

Читайте на сторінці 52



## АКТОВЕГИН

Мощный современный  
антигипоксикант  
для профилактики и лечения  
гипоксических и ишемических  
нарушений головного мозга  
и их последствий

СОХРАНИ КАЖДОЕ МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ



**Цераксон<sup>®</sup>**  
ЦИТИКОЛИН

Достоверно увеличивает  
степень восстановления  
пациентов после  
ишемического инсульта<sup>1,2</sup>  
и черепно-мозговой травмы<sup>3</sup>

1. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercader J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WC, Lozano R. Stroke 2002; 33: 2850–2857. 2. Cohadon F, Richer E, Poletto B. Etude d'un précurseur des phospholipides dans le traitement des comas traumatiques graves. Neurochirurgie 1982; 28: 287–290. 3. Galletti P, De Rosa M, Cotticelli MG, Morana A, Zappia V. Biochemical rationale for the use of CDP choline in traumatic brain injury: pharmacokinetics of the orally administered drug. J Neurol Sci 1991; 103: 519–525.

**Актовегин. Действующее вещество.** Депротенизированный гемодериват из крови теллят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, раствор для инфузий, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС А16А Х10. **Показания.** Метаболические и циркуляторные нарушения центральной нервной системы: ишемический инсульт, остаточные явления геморрагического инсульта, черепно-мозговые травмы, энцефалопатии различного генеза. Диабетическая периферическая полинейропатия. Нарушения периферического артериального или венозного кровообращения, ангиопатии, в том числе диабетического генеза. Ожоги 1–3 степени (химические, термические, солнечные, лучевые). Заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения — пролежни (Dekubitus), нарушение процессов заживления ран. Радиационные повреждения кожи, слизистых оболочек, радиационная нейропатия. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р.с. МЗ Украины:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01, №UA/11232/04/01, №UA/11232/03/01, №UA/11232/04/02. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя Такеда Австрия ГмбХ, Австрия).

**Цераксон<sup>®</sup>. Действующее вещество.** Citicoline. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, 5 ампул по 1000 мг и 500 мг цитиколина; раствор для перорального приема, 10 мл в саше №6 и №10 и 30 мл (в 1 мл 100 мг цитиколина); таблетки 500 мг цитиколина №10 и №20. **Фармакотерапевтическая группа.** Психостимулирующие и ноотропные средства. Код АТС N06ВХ06. **Показания.** Острая фаза нарушений мозгового кровообращения; лечение осложненной и последствий нарушений мозгового кровообращения; черепно-мозговая травма и ее последствия; когнитивные, сенсорные, моторные и неврологические расстройства, вызванные церебральной патологией дегенеративного и сосудистого происхождения. **Фармакологические свойства.** Цитиколин стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов в мембране нейронов, что способствует улучшению функции мембран, в том числе функционированию ионообменных насосов и нейротрансмиттеров. Благодаря стабилизирующему действию на мембрану цитиколин имеет противоотечные свойства и уменьшает отек мозга. Цитиколин ослабляет выраженность симптомов, связанных с церебральной дисфункцией после таких патологических процессов, как черепно-мозговые травмы и острые нарушения мозгового кровообращения. **Побочные реакции.** Очень редко Цераксон<sup>®</sup> может стимулировать парасимпатическую систему, а также оказывать кратковременное гипотензивное действие. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель:** «Феррер Интернационал, С.А.», Испания. **Р.с. МЗ Украины:** №UA 4464/01/01, UA/4464/02/01, UA/4464/01/02 от 12.04.2011, №UA/4464/03/01 от 26.11.2009.

Полная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г,  
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



# Гилоба™

## ФИТОСОМЫ

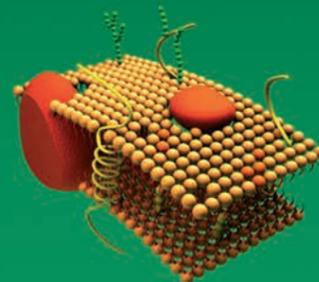
Гинкго билоба экстракт 40 мг  
Фосфолипиды 75 мг

## Новая сила Гинкго билоба



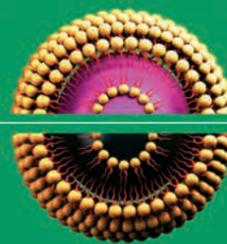
**Фитосомы —  
это компактность:**

обеспечение абсорбции фитосом в кишечнике за счет простой диффузии (соответственный размер для всасывания составляющих GBE).



**Фитосомы —  
это липофильность:**

точный химический анализ определяет единицу фитосомы как обычную флавоноидную молекулу, связанную с молекулой фосфатидилхолина (ФХ). Фитосома более липофильна и имеет большее сродство с мембраной энтероцита, которая также более липофильна. Таким образом, фитосома способна лучше проникать сквозь энтероцит и попадать в сосудистое русло.



**Фитосомы  
и липосомы:  
в чем разница?**

Структура фитосом (нижний сегмент) в сравнении с липосомами (верхний сегмент): фитосома — это новая молекула, которая образовывается вследствие специфической связи флавоноидной молекулы GBE и фосфатидилхолина. Липосома — это отдельные сосредоточения молекул ФХ и флавоноидов без специфических связей.

Препарат Гинкго билоба, созданный по уникальной фитосомальной технологии, повышающей биодоступность действующего вещества в 2,5-3 раза.

✓ Уникальная фитосомальная технология повышает биодоступность действующего вещества в 2,5-3 раза.

✓ Мягко-желатиновая капсула — более удобная для применения, растворяется в тонком кишечнике.

GINKGO BILOBA® N06D X02

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА: капс. 40 мг, № 10, № 30

Экстракт листьев гинкго двулопастного ..... 40 мг

Прочие ингредиенты: масло соевое, масло растительное гидрогенизированное, воск белый, лецитин, желатин, глицерин, титана диоксид, железа оксид черный, хлорофилл E141.

1 капсула содержит фитосомы гинкго билоба (1:3) в количестве, эквивалентном 40 мг экстракта гинкго двулопастного (Ginkgo biloba). **ПОКАЗАНИЯ:** нарушение мозгового кровообращения у лиц пожилого возраста, проявляющееся ухудшением памяти и умственных способностей, замкнутостью и беспокойством, головокружением, шумом в ушах, нарушением сна; нарушение периферического кровообращения в конечностях. **ПРИМЕНЕНИЕ:** По 1 капсуле 3 раза в сутки после еды, запивая водой. Первые признаки улучшения состояния отмечают через 1 мес после начала терапии. Для продолжительного эффекта Гилобу следует принимать не менее 3 месяцев. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый инфаркт миокарда, острая или хроническая гипотензия, сниженная свертываемость крови, эрозивный гастрит, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, период беременности. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** крайне редко — диспепсия, головная боль, кожно-аллергические реакции (гиперемия, отек, зуд). При возникновении реакций гиперчувствительности применение препарата следует прекратить. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** редко препарат может вызывать нарушения со стороны ЖКТ у чувствительных пациентов. У пациентов со склонностью к гипотензии необходимо контролировать уровень АД ввиду сосудорасширяющего действия препарата. Очень редко применение Гилоба может вызывать седативный эффект, поэтому рекомендуется оценить индивидуальную реакцию на препарат при управлении автотранспортными средствами или при выполнении других видов деятельности, требующих быстрой психомоторных реакций. Капсулы Гилоба не рекомендуется назначать в период беременности и кормления грудью, однако экспериментально не установлено отрицательного влияния препарата на плод. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** с осторожностью назначают препарат одновременно с ацетилсалициловой кислотой и антикоагулянтами. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Симптомы: диарея, диспепсия, тошнота. Лечение: необходимо снизить дозу или прекратить прием препарата. При необходимости назначают поддерживающую терапию. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** в сухом, защищенном от света месте при температуре 15–25 °С.

**MEGA**  
We care

! Данная информация предназначена для работников здравоохранения

! Перед назначением препарата обязательно ознакомьтесь с инструкцией

№ UA/3693/01/01 от 30.07.2010 до 30.07.2015

Согласно данным ВОЗ цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) находятся на третьем месте в структуре причин смертности населения развитых стран, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям (первое место) и онкологической патологии (второе место). В Украине мозговых инсультов регистрируется в 2 раза больше, чем случаев инфаркта миокарда. Следует также отметить, что, по официальной статистике МЗ Украины, почти половина всех случаев ЦВЗ наблюдается у лиц трудоспособного возраста (Мищенко Т.С., 2006-2013).

# ГИНКГО БИЛОБА:

## потенциал применения в клинической практике

Помимо непосредственного повышения смертности, ЦВЗ вызывают тяжелые хронические последствия, приводящие к экономическим и социальным потерям. Серьезной проблемой являются когнитивные расстройства, обусловленные сосудистыми заболеваниями головного мозга. Когнитивный дефицит может развиваться постепенно вследствие дисциркуляторной энцефалопатии, со временем прогрессируя в тяжелую деменцию, или же возникать резко в постинсультном периоде. Особое значение для практики имеют так называемые умеренные когнитивные нарушения, поскольку своевременное вмешательство на ранней стадии когнитивного снижения может, по крайней мере, отсрочить наступление деменции. В этом контексте актуальность поиска эффективных средств для профилактики и лечения ЦВЗ и их когнитивных последствий не вызывает сомнения. В настоящее время с этой целью применяется широкий спектр препаратов с разными механизмами действия: антиагреганты, антигипертензивные, вазоактивные, нейрометаболические, антиоксидантные средства. Сегодня пациенты с ЦВЗ, особенно пожилого возраста и с множественной сопутствующей патологией, могут одновременно получать более десятка разных препаратов, в связи с чем повышается риск нежелательных лекарственных взаимодействий и остро встает проблема безопасности лечения. И здесь становятся очевидными преимущества натуральных лекарственных средств растительного происхождения. Одним из наиболее популярных фитопрепаратов, применяемых в неврологии и смежных областях медицины, является экстракт Гинкго билоба.

### Гинкго билоба: активные вещества и их терапевтические свойства

Гинкго двулопастный (латинское название – *Ginkgo biloba*) – реликтовое растение, сохранившееся до наших дней с мезозойской эры (около 250 млн лет) и получившее свое название благодаря характерной двулопастной форме листьев. В естественных условиях Гинкго произрастает только в некоторых регионах Юго-Восточной Азии, но как парковое дерево широко известно во всем мире. Наряду с женьшенем Гинкго является популярным средством традиционной китайской медицины. Современные лекарственные препараты и пищевые добавки на основе Гинкго появились около 40 лет назад в результате детального изучения химического состава и спектра фармакологической активности экстракта из листьев растения. Выяснилось, что экстракт содержит более 40 активных веществ, основными из которых являются флавоноидные гликозиды (проантоцианидины, кверцетин, кемпферол) и терпеновые лактоны, получившие название «гинкголиды» и «билобалиды». Именно они обуславливают специфическую фармакологическую активность экстракта.

Препараты на основе Гинкго оказывают выраженное антиоксидантное действие. Как известно, важнейшим следствием ишемии и гипоксии головного мозга, которые возникают в результате нарушений мозгового кровообращения, является активация процессов свободнорадикального окисления. Повышенная продукция свободных радикалов является одной из главных причин спазма церебральных сосудов, прогрессирования пост-ишемического отека и дегенерации нейронов за счет нарушения целостности нейрональных мембран. Гинкго обладает как прямым, так и косвенным свойством подавлять процессы свободнорадикального окисления. Флавоноиды в его составе обладают способностью нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, а также ингибировать перекисное окисление липидов, защищая нервные клетки.

В исследованиях *in vitro* применение экстракта Гинкго билоба предотвращало гибель нейронов (Luo Y., Smith J.V.,

2002; Bate C., Tayebi M., 2007), а у состарившихся грызунов способствовало восстановлению нейрогенеза в области гиппокампа (Tchantchou F., 2007).

Учитывая тот факт, что нарушения мозговой гемодинамики приводят к развитию тканевой гипоксии, важно отметить антигипоксический эффект экстракта Гинкго, который способствует сохранению нейронов в условиях дефицита кислорода.

Нейромедиаторный эффект Гинкго заключается в активации холинергической передачи нервных импульсов, в частности стимуляции обратного захвата холина в участках мозга, напрямую связанных с когнитивными и психоэмоциональными функциями.

Гинкго обладает выраженным вазотропным действием: нормализует процессы микроциркуляции, активизирует кровообращение, прежде всего на уровне артериол и капилляров, уменьшая капиллярную проницаемость и устраняя периваскулярный отек.

Полезным дополнительным свойством является способность улучшать венозный отток, что отличает препараты Гинкго от подавляющего большинства вазотропных средств.

Гинкго способствует нормализации реологических свойств крови за счет стабилизации мембран эритроцитов и угнетения фактора агрегации тромбоцитов, а это качество очень важно для лечения пациентов с высоким риском развития ишемических осложнений.

Сосудистые и нейромедиаторные эффекты экстракта Гинкго обуславливают его ноотропное действие, которое проявляется в улучшении когнитивных функций.

### Преимущества Гинкго перед ноотропами и вазоактивными средствами

Важно отметить, что экстракт гинкго практически лишен противопоказаний к применению, за исключением случаев индивидуальной непереносимости, детского возраста, беременности и периода кормления грудью. Также для Гинкго не существует риска передозировки и нежелательных лекарственных взаимодействий, что позволяет безопасно комбинировать его с другими нейротропными лекарственными средствами. Благодаря сочетанию вышеперечисленных благоприятных эффектов и высокой безопасности экстракт Гинкго является одним из самых популярных компонентов фитопрепаратов и биодобавок.

### Доказательная база

У пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями и смешанными формами деменции (цереброваскулярное заболевание и дегенерация альцгеймеровского типа) препараты на основе экстракта Гинкго при курсовом применении в течение 6-12 мес существенно уменьшали когнитивный дефицит (по данным шкал ADAS-cog, CGI, SCAG и др.), улучшали общее состояние и социальную активность, а также нормализовали параметры ЭЭГ (Kanowski S., Herrmann W.M., Stephan K. et al., 1996; Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. et al., 1997). В клинической практике при СД была также подтверждена способность стандартизированного экстракта Гинкго билоба существенно улучшать церебральную макро- и микроциркуляцию, венозный отток, нормализовать параметры свертывающей системы крови.

Очень важным представляется выявленная способность экстракта Гинкго при долговременной терапии (до 1 года) реально замедлять не только развитие когнитивного дефицита, но и прогрессирование инвалидизации больных, а также увеличивать длительность периода способности к самообслуживанию (Naan J., Hoerr R., 2004). Это ведущие медико-социальные показатели тяжести деменции, прямо связанные с величиной прямых

и не прямых материальных затрат в связи с необходимостью ухода за пациентом и потерей рабочих дней членами семьи.

Повторные анализы и метаанализы исследований подтвердили, что терапия экстрактом Гинкго улучшает когнитивное функционирование и замедляет прогрессирование умеренных когнитивных нарушений в деменцию (Kanowski S., Hoerr R., 2003; Napryeuenko O., Sonnik G., Tartakovsky I., 2009; Le Bars P.L., Velasco F.M., Ferguson J.M. et al., 2002).

### Другие сферы применения

Помимо коррекции нейрокогнитивных нарушений, в последнее время изучаются новые перспективные направления терапевтического использования экстракта Гинкго. Недавний систематический обзор китайских авторов Lei Zhang, Wei Mao, Xinfeng Guo et al. (2013) выявил обнадеживающие результаты терапии пациентов с ранней диабетической нефропатией в 16 РКИ. На фоне приема экстракта Гинкго уменьшалась секреция альбумина, снижался уровень гликемии натощак, креатинина и азота мочевины. С учетом патогенетической роли сахарного диабета и его осложнений в развитии ЦВЗ и когнитивных расстройств исследования в этом направлении будут продолжены.

Экстракт Гинкго также может стать адьювантным средством в офтальмологии. В статье А.К. Сублиска-Heinrich, М. Mozaffarieh, J. Flammer (2012) представлено обоснование использования вазотропных и цитопротекторных свойств Гинкго при таком распространенном и дезадаптирующем заболевании, как глаукома.

Таким образом, на сегодняшний день стандартизированный экстракт листьев *G. biloba* (GBE), применяемый ежедневно в дозе 120-240 мг перорально, рассматривается как эффективное и безопасное средство для коррекции последствий инсультов и черепно-мозговых травм, хронических нарушений мозгового кровообращения, артериопатий нижних конечностей, варикозного расширения вен и тромбозов, диабетической ангиопатии, нефропатии, а также офтальмологической патологии.

### Гилоба – современный препарат Гинкго

Компания «Мега Лайфсайенсиз» (Австралия, Таиланд) представляет на украинском рынке препарат Гилоба с фитосомами. Одна капсула препарата Гилоба содержит фитосомы *G. biloba* эквивалентно 40 мг GBE. Фитосомы – растительно-липосомные комплексы, позволяющие значительно улучшить биодоступность биологически активных веществ растений. Капельки экстракта Гинкго билоба покрыты двухслойной оболочкой фосфолипидов (растительного лецитина), что обеспечивает высокое сродство к поверхностям клеточных мембран и улучшает абсорбцию в ЖКТ. Образование комплекса GBE с фосфолипидами повышает всасывание флавоноидных компонентов, а также биодоступность терпеновых трилактонов.

Показанию к назначению препарата Гилоба: нарушения церебрального кровообращения, которые проявляются нарушениями памяти и умственных способностей, внимания, а также тревогой, головокружением, шумом в ушах, расстройствами сна; нарушения периферического кровообращения в конечностях.

Препарат следует принимать по 1 капсуле 3 раза в день (суммарная доза 120 мг/сут) после еды, запивая водой. Первые признаки клинического улучшения наблюдаются обычно через 1 мес от начала терапии. Для получения долгосрочного эффекта следует принимать препарат курсами не менее чем по 3 мес.

Подготовил Дмитрий Молчанов

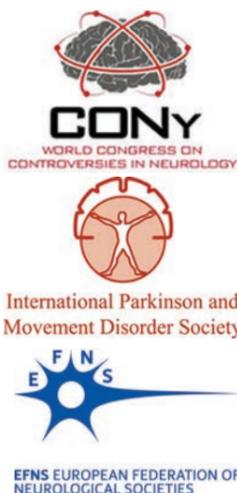


Т.Н. Слободин, д.м.н., профессор кафедры неврологии №1 НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Новости конгрессов



Т.Н. Слободин



Подводя итоги уходящего года, нельзя не вспомнить его важнейшие для неврологов события: Европейский конгресс «Спорные вопросы неврологии» (Controversies in Neurology), проходивший в г. Берлине (ФРГ) 8-10 мая, конгресс Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) в г. Стамбуле (Турция) 31 мая – 3 июня, конгресс Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств, состоявшийся в г. Стокгольме (Швеция) 8-12 июня. Хочется остановиться на докладах, имеющих концептуальное значение и охватывающих различные направления неврологии, при том что нейродегенеративные заболевания, по традиции, занимали центральное место в тематиках всех конгрессов.

Доклад **Е. Feldman (США)** о диабетической нейропатии (ДН) раскрывает новые аспекты лечения этой патологии. Если ключевым подходом в тактике лечения ДН до настоящего времени была нормализация уровня глюкозы крови, повышение которой является патогенетической основой для поражения периферических нервов при сахарном диабете, то сейчас все более активно звучит тезис о том, что только контролем глюкозы крови нельзя добиться позитивного влияния на течение ДН. Причем в этом отношении полинейропатии при диабете 1 и 2 типа отличаются: если в первом случае они являются «глюкозочувствительными», где нормальный уровень глюкозы в крови – основное условие сохранности периферических нервов, то во втором – скорее метаболическими. Оказалось, что на прогрессирование нейропатии при диабете 2 типа оказывают влияние метаболические нарушения, в частности ожирение, повышенный уровень липидов крови, артериальная гипертензия, составляющие метаболического синдрома. Считается, что при метаболическом синдроме активация процессов свободнорадикального окисления приводит к аксональному повреждению волокон периферических нервов, снижая их плотность.

При этом замечено, что у пациентов с метаболическим синдромом полинейропатия развивается и без диабета. Кроме того, метаболический синдром нередко оказывается также predisposing фактором для развития синдрома беспокойных ног. **Е. Feldman (г. Мичиган, США)** делится опытом лечения ДН при помощи назначения пациентам программы физических упражнений и диеты для снижения веса, и как показали результаты исследований в ее клинике, такая программа приводила к регенеративным процессам в периферических нервах.

Дебаты между **L. Grinberg (США)** и **L.T. Middleton (Великобритания)** подвели итог результатам 20-летнего изучения роли  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ) и тау-протеина в развитии деменции при болезни Альцгеймера (БА). Оказалось, что, во-первых, не существует корреляции между степенью распространения амилоидных бляшек в мозге, а также тяжестью деменции, потерей нейронов и формированием нейрофибриллярных клубков. Во-вторых, в 35% случаев у пожилых людей без признаков деменции наблюдается отложение амилоидных бляшек. И наконец, исследования последних лет с использованием активной иммунотерапии (в том числе препаратом бацинезумаб) продемонстрировали отсутствие клинического эффекта, несмотря на элиминацию более 30% А $\beta$  из мозга на фоне лечения. При этом выявлены корреляции между тау-фосфорилированием с отложением нейрофибриллярных клубков и степенью когнитивного дефицита. Скорее всего, появление А $\beta$  в мозге является ответом на неблагоприятие в нем (гипоксию?), но только при запуске следующей программы – гиперфосфорилирования тау-протеина – начинается нейронная гибель и развитие болезни с ее проявлениями в виде прогрессирующей деменции. В связи с этим внимание исследователей в настоящее время направлено на тау-протеин и создание препаратов, останавливающих его гиперфосфорилирование.

Насколько важно использование биомаркеров в продромальной фазе БА? **R. Perneczky (Великобритания)** – сторонник их применения для уточнения диагностических критериев БА – указывает на возможность ранней диагностики болезни, так как снижение А $\beta$  42 в ликворе отмечается за 25 лет до клинических проявлений заболевания, отложенные А $\beta$  выявляются с помощью радиоактивного изотопа PIV-Pet – за 15 лет и повышенные уровни тау в ликворе – также за 15 лет.

Красной линией через все доклады конференций проходит тема необходимости пересмотра традиционных диагностических критериев болезни Паркинсона (БП). Биомаркер БП в виде интранейронального  $\alpha$ -синуклеина обнаруживается не при всех вариантах болезни, например, при мутациях в генах parkin и LRRK2, тем не менее клинические проявления пресинаптического паркинсонизма и типичное снижение уровня дофамина в стриатуме на СPECT несомненно относят эти варианты к БП. Dat Scan не может с абсолютной точностью подтверждать или исключать диагноз БП, указывая лишь на nigrostriарный дофаминовый дефицит, характерный не только для идиопатической БП, но и для мультисистемной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, деменции с тельцами Леви, и отсутствующий при лекарственном, психогенном, сосудистом паркинсонизме и эссенциальном треморе. Имея определенные ограничения, режимы диффузионно-взвешенных изображений (DWI) и FDG PET могут служить для дифференциальной диагностики типичного паркинсонизма и атипичного.

Несмотря на безусловную пользу нейровизуализационных методов, помогающих определиться с диагнозом на ранних стадиях, а также объяснить неэффективность

леводопатерапии, клинические критерии остаются первостепенными для установления диагноза, а разработка новых био- и нейровизуализационных маркеров остается актуальной для подтверждения или исключения клинических предположений.

Не вызывает сомнения целесообразность выделения подтипов в клинико-патологической структуре самой БП – но только при сочетании клинико-феноменологического, генетического и молекулярно-патогенетического подходов, так как до сих пор существующие клинические классификации подтипов БП оказались не достаточно эффективными, хотя и отражающими гетерогенность БП (доклады **A. Shapira, A.D.Korczyn, A. Antonini, D. Brooks, D. Berg**).

Где начинается зарождение патологического  $\alpha$ -синуклеина – в периферической или центральной нервной системе, распространяется ли он на соседние структуры мозга прионоподобным путем и есть ли риск заражения при нейродегенеративных заболеваниях, подобно болезни Крейтцфельда-Якоба? Дискуссия между **H. Reichman (Германия), R.E. Burke (США), C.W. Olanow (США)** и **A. Shapira (Великобритания)** привела к заключению о том, что БП является прионным заболеванием, а потенциальный риск заражения может произойти только при пересадке пораженных тканей к здоровым, учитывая, что не только мозг, но и эпителий кишечника и структуры вегетативной нервной системы вовлечены в патологический процесс.

Какой из методов лечения наилучший при поздних осложненных стадиях БП: глубинная мозговая стимуляция (DBS), интестинальный гель леводопы-карбидопы или инфузии апоморфина? **J. Volkman, A. Antonini, F. Stocchi** осветили преимущества этих подходов и способность драматически изменять качество жизни больных с тяжелыми флюктуациями и дискинезиями, подчеркнув при этом и ограничения каждого из них. Если говорить о DBS, единственно доступном в Украине методе, абсолютными противопоказаниями для него являются плохой ответ на леводопу, тяжелые когнитивные нарушения, поражение печени, беременность и период лактации. Следует быть осторожным при наличии депрессии, которая может усугубиться, а также иметь в виду, что в результате операции слаживаются только двигательные флюктуации, но, как ни странно, могут сохраняться немоторные (например, тревога и депрессия). Самым дорогостоящим методом является лечение леводопой/карбидопой с установлением интестинальной помпы. Этому методу отдают предпочтение в последнюю очередь, после рассмотрения возможности приема апоморфина, на втором месте – DBS. Кроме того, леводопа/карбидопа предпочтительна для пациентов пожилого возраста, когда апоморфин может вызывать нейропсихиатрические побочные эффекты и сомноленицию, а DBS не показан из-за возрастных ограничений и риска побочных эффектов, в том числе сосудистого генеза.

Как перспективный метод патогенетического лечения нейродегенеративных заболеваний в настоящее время рассматривается иммунотерапия, разработка олигоклональных антител, учитывая иммунный ответ организма на синтез и отложение в структурах мозга патологически конформированных белков.

С появлением нового препарата деферипрона (хелатное соединение) появилась надежда на лечение экстрапирамидных заболеваний (в частности, болезни Галлервордена-Шпатца), вызванных отложением железа в структурах мозга. Рассматривается роль железа в патогенезе других нейродегенеративных заболеваний, в частности БП и БА, и возможности использования деферипрона.

Для лечения нарушений ходьбы и равновесия, повышающих риск падений при нейродегенеративных заболеваниях, предлагается назначать варениклин – парциальный агонист никотиновых рецепторов, используемый в настоящее время при никотиновой зависимости.

Обсуждался вопрос противопоказаний к назначению тромболитика при ишемическом инсульте (**J.S. Balami**). Такие из них, как 3-часовой промежуток от появления симптомов, когнитивные нарушения до инсульта, амилоидная ангиопатия, даже сопровождаемая микрокровоизлияниями на МРТ, наличие асимптомной аневризмы небольших размеров, некоторыми авторами не рассматриваются как абсолютные противопоказания. Так же и судорожный синдром (Tsivgoulis et al., 2011), и тяжесть состояния больного (по NIHSS $\geq$ 25) (Mlynash et al., 2014) не расцениваются как абсолютное противопоказание для тромболитика в том случае, если отсутствуют данные о внутримозговом кровоизлиянии. Некоторые авторы рекомендуют тромболитик при минимальном клиническом дефиците. Основным тезисом был взвешенный и спокойный творческий подход к выбору пациента для тромболитика, держа в фокусе возможность внутримозгового кровоизлияния как абсолютное противопоказание. Необходимы еще многочисленные исследования и наблюдения, чтобы данные положения стали руководством к действию во всех инсультных центрах.



# Ксеплион® уже в Украине: продолжение успешной истории компании «Янссен» в области психиатрии

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социальной и судебной психиатрии XXI века» (25-26 сентября, г. Киев) состоялся симпозиум компании «Джонсон и Джонсон Украина, фармацевтическое подразделение Янссен», приуроченный к выходу на украинский рынок нового пролонгированного атипичного антипсихотика Ксеплион® (палиперидона пальмитат).



С.А. Маляров, И.Я. Пинчук, А. Шрайнер

Кандидат медицинских наук, врач-консультант консультативно-поликлинического отделения Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины Сергей Александрович Маляров свой доклад посвятил ключевому аспекту лечения пациентов с шизофренией – приверженности терапии. В докладе было отмечено, что традиционная направленность лечения шизофрении на устранение продуктивных симптомов и предотвращение обострений явно отстает от существующих возможностей реабилитации и психофармакотерапии. В эру атипичных антипсихотиков приходит понимание, что целями терапии должны быть не только отсутствие симптомов заболевания и продолжительная ремиссия, но и возможность возвращения пациента к выполнению своих функциональных обязанностей и реализации прав в обществе. Однако пациент должен сам почувствовать и оценить, что продолжение терапии открывает для него новые возможности: возвращение к учебе или работе, восстановление как равноправного члена семьи, достижение самообеспечения и самореализации. Только при этом условии больной начнет ценить свое лекарство, своего врача и реабилитационную среду.

Современные атипичные антипсихотики при условии постоянного приема (поддерживающей терапии) не только предотвращают обострения заболевания, но и способствуют когнитивному восстановлению, выравниванию аффективных колебаний, нормализации межличностных отношений, адаптации пациента в обществе. Однако отношение пациента к лекарствам и дальнейшая приверженность терапии определяется различными факторами, в том числе сложившимся партнерством с врачом и положительным опытом в течение первичной госпитализации. Из-за отрицания болезни и терапии, неприятия побочных эффектов, недостаточной информированности, семейной поддержки и/или других причин пациенты

ремиссии более затруднительное, а большое количество назначаемых психотропных препаратов снижает возможность достичь прежнего уровня функционирования. Пропуск всего лишь одного дня лечения повышает риск госпитализации в 2 раза (Weiden P.J. et al., 2004).

Далее лектор представил и обосновал современную трактовку понятия «приверженность», которая подразумевает не только неукоснительное соблюдение пациентом врачебных предписаний, но и активное участие в восстановлении и поддержании своего здоровья путем совместного с врачом принятия решений о назначении и изменении терапии. Это модель совместного менеджмента заболевания, при которой доктор и пациент несут ответственность за результаты лечения в равной степени. Врач как эксперт предлагает свои варианты, обеспечивает информацией и на равных обсуждает выбор, уважая мнение пациента.

Стратегия повышения приверженности терапии предполагает выяснение представлений пациента о болезни и его отношения к лечению, обсуждение проблем соблюдения режима в дружественной атмосфере, скрининг рисков отсутствия комплайенса. Важно показать пациенту, что прекращение лечения связано с риском развития рецидива, а конечной целью терапии является возвращение в социум. Очень важно при выборе стратегии лечения сочетать максимальную эффективность при минимальном развитии побочных эффектов с приемлемым для пациента способом и режимом введения препарата.

Пролонгированные формы атипичных антипсихотиков избавляют от необходимости ежедневного приема препарата и минимизируют риск рецидива (17%) по сравнению с традиционными нейролептиками (40%) и атипичными препаратами в обычных лекарственных формах (25%), что было продемонстрировано в исследованиях с оригинальным пролонгом рисперидона – препаратом Рисполепт Конста® (Llorca et al., 2002). С.А. Маляров завершил лекцию обоснованием современных тенденций назначения пролонгированных форм антипсихотиков. Если раньше переключение на атипичный пролонг рекомендовалось при неэффективности предшествующей терапии и у пациентов с хорошим комплайенсом, то сегодня его назначение рассматривается как профилактика, возможно, неэффективной терапии у пациентов с факторами риска (Kane J.M., 2003).

Характеристики и доказательную базу препарата Ксеплион® представил вице-президент по медицинским и научным вопросам компании «Янссен» Андреас Шрайнер (Германия).

Ксеплион® является логичным продолжением успешной истории компании «Янссен» в Украине в области психиатрии. Ксеплион® – это палиперидона пальмитат в пролонгированной форме для инъекционного введения. Ксеплион® показан как для терапии обострения шизофрении, так и для поддерживающего лечения.

В рандомизированных контролируемых исследованиях изучены эффективность и переносимость палиперидона пальмитата у разных категорий пациентов с шизофренией. У пациентов с обострением значимая эффективность в сравнении с плацебо по шкале PANSS наблюдалась уже на 8-й день после инъекции 150 мг экв. палиперидона пальмитата (Pandina et al., 2010).

Частота некоторых побочных эффектов, связанных с лечением палиперидона пальмитатом в дозах 25, 100 и 150 мг экв.,

превышала 5%, но была сопоставимой с группой плацебо. Самым частым из них была бессонница – до 13% после введения 150 мг экв. палиперидона пальмитата (16,5% в группе плацебо). Частота экстрапирамидных нарушений в группах Ксеплиона составила до 5%. У 3 из 488 пациентов (<1%) в группе палиперидона пальмитата и 1 из 164 пациентов (<1%) в группе плацебо определяли побочные эффекты, связанные с повышением пролактина. Побочных эффектов, связанных с изменением уровня глюкозы, не наблюдали (Pandina et al., 2010).

Доказанным фактом является меньшая частота рецидивирования психоза на фоне терапии палиперидона пальмитатом (10%) по сравнению с плацебо (34%) в течение 320 дней наблюдения (Hough et al., 2010).

В другом исследовании с фазой открытого лечения палиперидона пальмитатом наблюдалось значительное и достоверное уменьшение количества психиатрических госпитализаций – на 88,6% по сравнению с показателем до лечения (Kozma et al., 2011).

В марте на Европейском конгрессе психиатров в г. Мюнхене (Германия) автор доклада профессор А. Шрайнер представил результаты двухлетнего сравнительного исследования PROSIPAL, в котором снижение риска рецидива при терапии палиперидона пальмитатом относительно группы пероральных антипсихотиков составило 29,4% за 24 месяца наблюдения.

В проспективном 6-месячном исследовании PALMFLexS изучали эффективность и безопасность палиперидона пальмитата у пациентов с опытом безуспешной терапии пероральными антипсихотиками. Условия проведения этого исследования максимально приближены к реальной клинической практике. У многих пациентов диагностированы коморбидные заболевания, злоупотребление психоактивными веществами. Тем не менее процент отмены палиперидона пальмитата по причине неэффективности был очень небольшим: 2,5% – в группе симптомных пациентов вне обострения и 2,8% – в группе пациентов с острым психозом. Остальные пациенты как с острым психозом, так и вне обострения получили пользу от лечения палиперидона пальмитатом, причем улучшение состояния достигалось и у больных, которые оценивались лечащими врачами как стабильные и соблюдающие режим лечения.

Технология Nanocrystal® обеспечивает оптимальный профиль постепенного высвобождения палиперидона при режиме введения «одна инъекция в месяц». Инъекция можно выполнять в дельтовидную или ягодичную мышцы. Максимальная концентрация в плазме крови выше на 28% при введении инициальной инъекции в дельтовидную мышцу по сравнению с ягодичной, что позволяет быстрее достичь терапевтической концентрации препарата в плазме крови. Препарат выпускается в заполненных шприцах с дозировками 50, 75, 100 и 150 мг эквивалентов, что равно 78, 117, 156 и 234 мг палиперидона пальмитата соответственно, не требует дополнительной подготовки и особых условий хранения.

Схема инициации и продолжения лечения Ксеплионом представлена на рисунке.

Практические аспекты перевода пациентов с пероральных антипсихотиков на Ксеплион® и индивидуального подбора дозы лектор рассмотрел более детально, а после лекции ответил на дополнительные вопросы слушателей.

Директор Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, доктор медицинских наук Ирина Яковлевна Пинчук поделилась впечатлениями от проекта «Искусство, которое объединяет всех», который стартовал 7 июня 2013 года по инициативе НИИ социальной и судебной психиатрии при поддержке Министерства здравоохранения Украины, посольства Великобритании в Украине и общественных организаций. Проект направлен на приобщение пациентов с проблемами психического здоровья к разным видам искусства. Арт-терапия является перспективным направлением реабилитационной работы, актуализирует потенциал личностного развития, задействует глубинные ресурсы восстановления социального функционирования пациентов. В течение 2013-2014 гг. во многих областях Украины проходили выставки и театральные постановки, на которых пациенты психиатрических больниц демонстрировали свои достижения.

На этапе выведения препарата Ксеплион® на украинский рынок компания «Янссен» также обратилась к теме арт-терапии. Присутствующим на конференции врачам было предложено выразить представления о будущем своих пациентов при помощи такого доступного и легкого в работе материала, как пластилин. На стенде компании в течение двух дней конференции экспонировались некоторые работы врачей (на фото).

ID PHUA/XEP/1014/0001

Подготовил Дмитрий Молчанов



Врачи выразили представления о будущем своих пациентов при помощи пластилина



Работы из пластилина, выполненные врачами, на стенде компании «Янссен»



Рис. Дозирование палиперидона пальмитата

# Туннельные нейропатии и возможности метаболической терапии

В научной литературе описано более 30 вариантов туннельных невропатий (Левин О.С., 2005). Названия синдромов обозначают вовлеченные анатомические структуры. Чаще всего возникает компрессия срединного нерва в области запястного канала — карпальный туннельный синдром, локтевого нерва на уровне локтевого сустава — кубитальный туннельный синдром, малоберцового нерва на уровне коленного сустава — фибулярный туннельный синдром.

Анатомическая узость канала, как правило, генетически детерминированная, является только предрасполагающим фактором развития туннельного синдрома. Основными причинами являются патологические изменения нервов, которые развиваются при сахарном диабете, гипотиреозе и других метаболических нарушениях, а также заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, остеоартроз, подагра), которые приводят к деформации и воспалению структур естественных анатомических каналов. Реже причиной туннельного синдрома становятся объемные образования нерва (шваннома, неврома), а также другие опухоли (гемангиомы, липомы) (Голубев В.Л. и соавт., 2009).

## От профессии к диагнозу

Развитию туннельных синдромов способствуют часто повторяющиеся стереотипные движения, микротравмы. Поэтому распространенность туннельных нейропатий достоверно выше у лиц, занимающихся определенной деятельностью, у представителей определенных профессий.

Например, у офисных работников, которые проводят большую часть дня за компьютером, часто развивается синдром карпального канала (синдром «компьютерной мыши»), обусловленный компрессией срединного нерва в том месте, где он проходит через запястный канал под перепончатой связкой запястья. Этому способствуют нарушения эргономики рабочего места (Данилов А.Б., 2011).

После значительной мышечной нагрузки в течение многих часов с участием пронатора и сгибателя пальцев может произойти ущемление срединного нерва в проксимальной части предплечья между пучками круглого пронатора — пронаторный синдром. Такие виды деятельности часто встречаются у музыкантов (пианистов, скрипачей, флейтистов и особенно часто — у гитаристов), стоматологов, спортсменов (Жулев Н.М., 2005).

Синдром кубитального канала представляет собой сдавление локтевого нерва в кубитальном канале (канале Муше) в области локтевого сустава между внутренним надмышечком плеча и локтевой костью и занимает второе место по частоте встречаемости после синдрома карпального канала. Развивается обычно в результате часто повторяющихся сгибаний в локтевом суставе, чаще всего у строителей.

Туннельный синдром канала Гийона развивается вследствие сдавления глубокой ветви локтевого нерва в канале, образованном гороховидной костью, крючком крючковидной кости, ладонной пястной связкой и короткой ладонной мышцей. Отмечаются жгучие боли и расстройства чувствительности в IV-V пальцах, затруднения шипковых движений, приведения и разведения пальцев. Синдром является результатом длительного давления на ладонь рабочих инструментов — отверток, щипцов, или воздействия вибрации (например, при работе с отбойным молотком, перфоратором). Иногда синдром канала Гийона развивается после пользования тростью или костью.

## Клиника и диагностика

Клиническая картина любого туннельного синдрома включает сенсорные (боль, парестезии, онемение), моторные (снижение мышечной силы, утомляемость вследствие поражения двигательных ветвей нерва), реже трофические нарушения, совокупность которых формирует индивидуальную мозаику заболевания. Чаще всего синдром дебютирует резко выраженной болью, которая вынуждает обратиться к врачу. Боль может включать как ноцицептивный, так и нейропатический компоненты. Ноцицептивная боль обусловлена воспалительными изменениями, происходящими в зоне нервно-канального

конфликта. Нейропатический компонент связан с повреждением нерва. Для туннельных синдромов характерны такие нейропатические феномены, как аллодиния (боль в ответ на неболевой стимул), ощущение прохождения электрического тока («электрический прострел»), жжение.

Как правило, диагноз устанавливается на основании характерных клинических проявлений. Ряд клинических тестов позволяют дифференцировать различные виды туннельных синдромов. Например, тест Тинеля: постукивание неврологическим молоточком по запястью над местом прохождения срединного нерва вызывает ощущение покалывания в пальцах или иррадиацию боли (электрический прострел) в пальцы руки. Положительный симптом Тинеля обнаруживается у 26-73% пациентов с синдромом карпального канала.

В некоторых случаях необходимо проведение электромиографии: измерение скорости проведения импульса по нерву позволяет уточнить характер и уровень поражения нерва.

## Консервативная терапия и роль витаминов группы В

**Общие направления лечения туннельных синдромов (Голубев В.Л. и соавт., 2009):**

- прекратить воздействие физического патогенного фактора;
- изменить привычный локомоторный стереотип или образ жизни;
- купировать боль с учетом преобладающих причин.

Первая задача решается путем временной иммобилизации в области поражения специальными приспособлениями — ортезами, бандажами, лангетами. Современные ортопедические изделия удобны в использовании, их можно быстро надевать и снимать, что позволяет пациенту сохранять свою повседневную активность. Лечебная физкультура является важным компонентом лечения туннельных нейропатий. Разработаны специальные упражнения и рекомендации по оптимальной организации рабочего места.

И все же в большинстве случаев болевой синдром требует назначения фармакотерапии, причем до визита к врачу пациент, как правило, проходит этап самолечения: успевает попробовать купировать боль простыми анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), чаще всего в форме гелей и мазей, а также холодными или горячими компрессами и другими подручными средствами.

**Для эффективного купирования боли чаще всего приходится комбинировать НПВП с преимущественно противовоспалительным действием (диклофенак, ибупрофен), а также препараты, действующие в отношении нейропатического компонента боли: антиконвульсанты (прегабалин, габапентин), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин), локальные средства. В таких комбинациях препараты потенцируют действие друг друга, что позволяет уменьшать их дозы и снижает риск развития побочных эффектов.**

Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) в качестве средств первой линии терапии большинства нейропатических болевых синдромов рекомендованы амитриптилин, прегабалин и габапентин. Вторая линия терапии представлена опиоидами, альтернативными антиконвульсантами (топирамат, ламотриджин, вальпроаты), средствами локального действия (мази, кремы и пластыри, содержащие капсаицин или лидокаин), антагонистами NMDA-рецепторов (кетамин, амантадин).

Из всех предложенных на сегодняшний день сочетаний для лечения нейропатической боли наиболее изученными с точки зрения суммирования терапевтических эффектов и безопасности взаимодействий являются комбинации габапентина и прегабалина с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (коксибами) и трициклическими

антидепрессантами (Gilon I., Jensen T.S., Dickenson A.H., 2013).

Эффективным и приемлемым для большинства видов туннельных нейропатий методом лечения является блокада с введением анестетика и кортикостероидного препарата в область ущемления.

К хирургическому лечению обычно прибегают, когда исчерпаны другие возможности оказания помощи пациенту. Операция заключается в освобождении нерва от сдавления и реконструкции анатомического туннеля.

**К дополнительным (адьювантным) средствам купирования боли при нейропатиях относят метаболические препараты, в частности витамины группы В. Хотя при более детальном рассмотрении их эффектов становится ясно, что они относятся скорее к патогенетической, чем к симптоматической терапии, поскольку не только влияют на боль как симптом, но и способствуют сохранению структурной целостности нервных волокон и их функции.**

Тиамин (В<sub>1</sub>), пиридоксин (В<sub>6</sub>) и цианкобаламин (В<sub>12</sub>) часто называют «нейротропными» или «нейротрофическими» в связи с их важной физиологической ролью в качестве коферментов биохимических реакций энергообразования, синтеза нейромедиаторов, компонентов клеточных структур и миелина нервных волокон. В высоких (терапевтических) дозах витамины группы В проявляют широкий спектр фармакодинамических свойств, которые определяют их клинические эффекты при патологии периферических нервов: улучшение проведения нервного импульса, замедление прогрессирования нейропатии, уменьшение интенсивности болевого синдрома. Поэтому витамины группы В часто используются в комплексной терапии невритов, радикулопатий и нейропатий, в том числе туннельных синдромов.

Накоплено много данных о наличии у тиамина, пиридоксина и цианкобаламина обезболивающего эффекта при нейропатических болевых синдромах. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях витамины группы В усиливали анальгетический эффект НПВП и других анальгетиков. Сочетанное назначение витаминного комплекса В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и диклофенака позволяет сократить сроки лечения и уменьшить дозу последнего, снизив таким образом риск развития побочных явлений (Bruggemann G. et al., 1990; Mibielli M.A. et al., 2009; Chiu C.K. et al., 2011; Ponce-Monter H.A. et al., 2012). В исследовании M. Alparag и соавт. (2012) доказаны эффективность и безопасность комбинированной терапии болевой формы периферической диабетической нейропатии габапентином в комбинации с витаминами группы В. Повышение скорости проведения нервных импульсов по периферическим нервам на фоне терапии витаминами группы В подтверждается данными электромиографии (Peters T.J. et al., 2006).

**Современным комплексным препаратом с высокими дозировками трех витаминов группы В является Нейрорубин компании «Тева». Препарат производится в таблетированной и инъекционной формах. В одной таблетке Нейрорубин Форте Лактаб содержится тиамин мононитрата 200 мг, пиридоксин гидрохлорида 50 мг и цианкобаламина 1 мг. В одной ампуле Нейрорубин (3 мл) содержится тиамин гидрохлорида 100 мг, пиридоксин гидрохлорида 100 мг и цианкобаламина 1 мг.**

Фиксированная комбинация витаминов в одной ампуле удобна в применении и уменьшает количество инъекций по сравнению с традиционным режимом (отдельные инъекции растворов тиамин, пиридоксин и цианкобаламина с чередованием препаратов). Поскольку витамины группы В хорошо всасываются слизистой оболочкой ЖКТ, пероральный прием является естественным и наиболее подходящим при амбулаторном лечении.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

## ЗМІСТ

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Гинкго билоба: потенциал применения в клинической практике</b> .....	3
<b>Возможности малых нейролептиков в кардиологической практике</b> С.Г. Бурчинский.....	10-11
<b>Бессонница как один из факторов, нарушающих гомеостаз организма, и пути коррекции ее негативного влияния</b> Е.А. Хаустова.....	22-23
<b>Деменция и болезнь Альцгеймера: не ждать, а предотвратить</b> О.С. Чабан.....	28
<b>Депрессия в повседневной практике врача</b> .....	34-35
<b>Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий</b> О.С. Сычев, А.А. Бородай, Э.С. Бородай.....	37-39
<b>Застосування хондропротекторних ефектів Піаскледину в комплексній терапії болю в нижній частині спини</b> М.А. Трищинська, І.В. Бельська .....	42
<b>Женская мигрень</b> Н.В. Латышева .....	47-48
<b>Некоторые психотропные и соматотропные эффекты сертралина (Золофта) при лечении депрессий у больных общей медицинской практики</b> Д.Ю. Вельтищев .....	51
<b>Тактика дій при судомогах у дітей</b> Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф .....	58-59
<b>Психологическая цена оказания помощи. Как предотвратить эмоциональное выгорание профессионалов в сфере онкологии?</b> .....	62-63

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

<b>Дисекції артерій шиї та їх зв'язок із мануальною терапією: рекомендації Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту</b> Дж. Біллер, Р.Л. Сакко, Ф.К. Альбукерке та ін. ....	24-27
--	-------

## НЕВРОЛОГІЯ

<b>Новости конгрессов</b> Т.Н. Слободин .....	4
<b>Туннельные нейропатии и возможности метаболической терапии</b> .....	6
<b>Метаболическая терапия хронических вертеброгенных болевых синдромов</b> Е.А. Статинова, Ю.И. Коценко .....	13-14
<b>Менеджмент нейропатической боли при диабетической полинейропатии</b> Л.А. Дзяк .....	15
<b>Европейский взгляд на рациональную политерапию эпилепсии</b> Eugen Trinka.....	16-17
<b>NeuroSummit 2014: в авангарде современной неврологии и психиатрии</b> Kestutis Petrikonis, M.M. Орос, С.М. Кузнецова и др.....	18-19
<b>Головная боль: что нового?</b> Е.И. Асауленко.....	20-21



**Сучасні можливості лікування болю**

**Олфен™**  
Диклофенак натрію

Лікарські форми препаратів Олфен™

**Олфен™-75** - Склад: 2 мл розчину (1 ампула) містять диклофенаку натрію 75 мг і лідокаїну гідрохлориду 20 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Показання. Призначають у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій при: загострення запальних або дегенеративних форм ревматизму; гострий напад подагри; ниркова та печінкова колька; біль, запалення та набряки після травм і хірургічних втручань. Побічні реакції. Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін. **Олфен™-100 Ректокапс** - Склад: 1 капсула ректальна містить диклофенаку натрію 100 мг. Лікарська форма. Капсули ректальні. Показання. Запальні та дегенеративні форми ревматизму; ревматичні захворювання позасуглобових тканин; посттравматичні та післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком; біль та/або запалення при гінекологічних захворюваннях; напади мігрені; гострі напади подагри; як допоміжне лікування при гострих запальних інфекційних захворюваннях вуха, носа та горла, що супроводжуються больовим синдромом. Побічні реакції. Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін. **Олфен™-100 СР Дипокапс** - Склад: 1 капсула пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг. Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії. Показання. Запальні та дегенеративні форми ревматизму; ревматичні захворювання позасуглобових тканин; посттравматичні та післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком; біль та/або запалення при гінекологічних захворюваннях; напади мігрені; гострі напади подагри; як допоміжне лікування при гострих запальних інфекційних захворюваннях вуха, носа та горла, що супроводжуються больовим синдромом. Побічні реакції. Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін. **Олфен™-50 Лактаб** - Склад: 1 таблетка кишковорозчинна містить диклофенаку натрію 50 мг. Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні. Показання. Запальні та дегенеративні форми ревматизму; ревматичні захворювання позасуглобових тканин; посттравматичні та післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком; біль та/або запалення при гінекологічних захворюваннях; гострі напади подагри; як допоміжне лікування при гострих запальних інфекційних захворюваннях вуха, носа, горла, що супроводжуються больовим синдромом. Побічні реакції. Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін. **Олфен™ Гель** - Склад: 1 г гелю містить диклофенаку натрію 10 мг. Лікарська форма. Гель. Показання. Симптоматичне лікування болю, запалення та набряків, пошкодження м'яких тканин, травми сухожил'я, зв'язок, м'язів і суглобів; спортивні травми; локалізовані форми ревматизму м'яких тканин і дегенеративного ревматизму. Побічні реакції. Легкі тимчасові реакції на шкірі в місці нанесення, алергічні реакції, пустулозні висипання, реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк та ін. **Олфен™ трансдермальний пластр** - Склад: 1 пластр містить диклофенаку натрію 140 мг/12 год на 140 см<sup>2</sup>. Лікарська форма. Пластр трансдермальний. Показання. Місцеве лікування запалень сухожил'я, зв'язок, м'язів і суглобів травматичної етіології. Побічні реакції. Висипання, свербіж та ін.

**Виробники.** Меркле ГмБХ, Німеччина; Аціно Фарма АГ, Швейцарія; Р.П. Шерер ГмБХ, Німеччина; Мефа ЛЛС, Швейцарія. Р.П. МОЗ України: №НРА/5122/01/01, UA/5124/01/01, UA/5125/01/01, UA/5123/01/01 від 18.08.2011, UA/0646/02/01 від 11.11.2011, UA/5930/01/01 від 15.12.2011.

**Інформація про лікарські засоби. Характеристики та лікувальні властивості лікарських засобів. Повна інформація про застосування лікарських засобів і повний перелік побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування. Зберігати в недоступному для дітей місці. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено до друку: вересень, 2014.**  
ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби Народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042. Тел. +38 (044) 594-70-80 - www.teva.ua



**Високі дози трьох вітамінів в 1 ампулі!**  
Вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, що відіграють важливу роль у роботі нервової системи\*

**Нейрорубін™**  
розчин для ін'єкцій

Вітаміни В<sub>1</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>12</sub>  
Для внутрішньом'язового застосування  
СТЕРИЛЬНО

Р.П. № UA/10051/01/01

5 ампул по 3 мл

**Нейрорубін™**  
Вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>

\* Інструкція для медичного застосування препарату Нейрорубін™.

**Склад:** діючі речовини: 3 мл розчину (1 ампула) містить: тіаміну гідрохлориду (вітамін В<sub>1</sub>) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін В<sub>6</sub>) 100 мг, ціанокобаламіну (вітамін В<sub>12</sub>) 1 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Вітамін В<sub>12</sub> у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> та/або вітаміном В<sub>1</sub>. Код АТС А11Д В. Показання. Захворювання, пов'язані з хронічним вживанням алкоголю (периферійна нейропатія, синдром Верніке-Корсакова); діабетичні полінейропатії; бері-бері (суха та волога). Як допоміжне лікування: гострі або хронічні неврити та поліневрити; невралгія трищого нерва, цервікобрахіальна невралгія, ішіалгія. Протипоказання. Препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам, які мають чутливість до одного або кількох компонентів, особливо до вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub>. Побічні реакції. Нечасті алергічні реакції: у поодиноких випадках - відчуття неспокою; при застосуванні високих доз піридоксину гідрохлориду (500 мг на день) протягом довгого періоду часу відзначалися поодинокі випадки виникнення периферійної сенсорної нейропатії; нудота; раптова пітливість, відчуття слабкості, запаморочення та ін. Упаковка. В упаковці 5 ампул по 3 мл. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Меркле ГмБХ, Німеччина. Р.П. МОЗ України: №НРА/10051/01/01 від 01.10.2009.

**Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Зберігати в недоступному для дітей місці. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено до друку: вересень, 2014.**  
ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби Народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042. Тел. +38 044 594 70 80 - www.teva.ua

# SANOFI в епілептології

**Депакін\* — перша лінія терапії епілепсії  
у дітей та дорослих  
як при генералізованих, так і при фокальних типах нападів\*\***



ЩОРІЧНИЙ  
КОНКУРС  
ПРОФЕСІОНАЛІВ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
ГАЛУЗІ УКРАЇНИ  
**ПАНАЦЯ**  
ПРЕПАРАТ РОКУ 2011



## Показання

- Дорослі та діти.<sup>1-4</sup> У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для:
  - лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;
  - лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).
- Діти.<sup>3</sup> Профілактика повторних нападів після однієї або більше фебрильних судом відповідно до критеріїв ускладнених фебрильних судом, коли переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна.

UA.VPA.14.02.02

## Спосіб застосування та дози:

– немовлята та діти до 12 років: 30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати сиропу, оральному розчину або гранулам пролонгованої дії);  
– діти (від 12 до 18 років) та дорослі: 20–30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати таблеткам, таблеткам пролонгованої дії або гранулам пролонгованої дії).

## Протипоказання.

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами. Печінкова порфірія. Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Діти з масою тіла менше 17 кг. Діти віком до 6 років (тільки для таблетованих форм препарату у зв'язку з ризиком потрапляння таблетки у дихальні шляхи при ковтанні).

## Побічні реакції.

Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок і сечовивідних шляхів, шкіри та підшкірної клітковини, судинні розлади, метаболічні та аліментарні розлади, розлади з боку імунної системи, гепатобіліарні розлади, розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз, психічні розлади, вроджені, сімейні та генетичні розлади.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

\* В Україні представлені наступні форми випуску препарату Депакін: Депакін Хроно 300 мг, Депакін Хроно 500 мг, Депакін Ентерік 300, Депакін (сироп).

\*\* NICE — Clinical Guideline 20: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2004. [www.nice.org.uk/CG020NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG020NICEguideline)

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Хроно 300 мг. Наказ МОЗ України від 30.08.2011 № 542. Реєстраційне посвідчення № UA/10298/01/01.

<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Хроно 500 мг. Наказ МОЗ України від 30.08.2011 № 542. Реєстраційне посвідчення № UA/10118/01/01.

<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Депакін. Наказ МОЗ України від 20.11.13 № 991. Реєстраційне посвідчення № UA/3817/01/01.

<sup>4</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Ентерік 300. Наказ МОЗ України від 03.01.12 № 2. Реєстраційне посвідчення № UA/2598/02/01.

Депакін Хроно 500 мг — переможець в номінації «Препарат року» Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея-2011». Додаток № 1 від 31.08.2011 до Договору № 01/17 від 31.08.2011.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях. Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua)



## З М І С Т

## НЕВРОЛОГІЯ

## Боль и тревога:

## где выход из замкнутого круга?

Т.Н. Слободин ..... 29

## Патогенетически обоснованный подход

## к превентивной терапии цереброваскулярной патологии

М.А. Трещинская ..... 31-32

## Выбор терапии эпилепсии у женщин и детей:

## как соблюсти баланс эффективности и безопасности?

Л.Н. Танцура, Ю.И. Горанский ..... 33

## Прегабалин при нейропатической боли:

краткий обзор доказательной базы ..... 36

## Актуальные вопросы патофизиологии

субкортикальной ишемической сосудистой деменции ..... 41

## Цитиколин индуцирует ангиогенез, улучшая выживаемость

эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга ..... 43

Х. Крупински, М. Абудавуд, Е. Петку ..... 43

## Коррекция когнитивных нарушений Актовегином

у больных гипертонической болезнью ..... 44-45

О.Д. Остроумова, Н.Ю. Галеева, Е.И. Первичко ..... 44-45

## Возможно ли остановить

прогрессирование когнитивных нарушений? ..... 49

Т.Н. Слободин ..... 49

## Нейрокогнитивные расстройства.

Дайджест зарубежной научной литературы ..... 57

## Использование инъекционной формы вальпроевой кислоты

В.Ю. Мартынюк, В.И. Харитонов ..... 60

## Современная терапия стресс-зависимой патологии

в неврологической практике ..... 66

С.Г. Бурчинский ..... 66

## ПСИХІАТРІЯ

## Ксеплион® уже в Украине:

продолжение успешной истории компании «Янссен» ..... 5

в области психиатрии ..... 5

С.А. Маляров, И.Я. Пинчук, А. Шрайнер ..... 5

## Права граждан із розладами психіки в Україні, яка йде в Європу.

Довгий шлях до порозуміння ..... 52-54

Н. Скрипка, І. Кушнір, В. Руденко та ін. .... 52-54

## Тразодон – проверенное и высокопотенциальное лечение

А. Fagiolini ..... 55

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

## Оценка предвыборных программ и активности

представителей ряда партий, идущих на парламентские ..... 64-65

выборы в Украине, с точки зрения влияния на реформирование ..... 64-65

системы здравоохранения в Украине ..... 64-65

В.П. Кидонь ..... 64-65

## Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

## Редакційна колегія

**К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет**Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»**Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України**С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»**Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України**Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України**Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»**Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України**В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України**В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»**В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України**Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України**В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України**О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України**Н.В. Пасєнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»**В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу**Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України**С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»**І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»**М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»**Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»**П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України**В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»**В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

## Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Володимир Савченко

ШЕФ-РЕДАКТОР Дмитро Молчанов

ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Станіслава Шапошнікова

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ольга Радучич

НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ Лідія Тралло

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Ірина Назаренко

Ірина Сандул

Аліна Пасьонь

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ Інна Мартиненко

ДИЗАЙНЕРИ Олена Дудко

Максим Маліков

Ірина Лесько

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенова

МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова

Інна Головка

Зоя Маймескул

Андрій Присяжнюк

АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Мирослава Табачук

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Івалін Крайчев

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

Свідоцтво КВ № 14866-3837Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37633

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

## Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

## Контактні телефони:

Редакція ..... 521-86-98, 521-86-97

Відділ маркетингу ..... 521-86-91, 521-86-86

Відділ передплати та розповсюдження ..... 521-86-98

Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.

Підписано до друку 20.10.2014 р.

Замовлення № ..... Наклад 15 000 прим.

Наклад з 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес

С.Г. Бурчинский, к.м.н., ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

# Возможности малых нейролептиков в кардиологической практике



С.Г. Бурчинский

Психопатологические расстройства являются одним из наиболее распространенных синдромов в общемедицинской практике. До 15% всех пациентов, обратившихся к врачу-терапевту широкого профиля, предъявляют те или иные жалобы, непосредственно связанные с проявлениями тревоги, депрессии, ипохондрии, фобии и т.д. [2, 12]. Не менее актуальна проблема тревожности и в кардиологии. Зачастую тревожные, депрессивные и/или ипохондрические проявления значительно осложняют течение сердечно-сосудистой патологии. Выраженность данных симптомов может варьировать в зависимости от длительности и/или типа кардиологического заболевания [9, 19].

Среди расстройств тревожно-депрессивного спектра у кардиологических больных наиболее распространены невротические, связанные со стрессом, и соматизированные синдромы. Так, кардиофобии диагностируются у 80% больных общемедицинской практики, обращающихся по поводу болей в сердце [19]. Удельный вес пациентов с тревожными расстройствами в структуре больных патологией сердечно-сосудистой системы составляет 51%, из них 20% лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 30% пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [13]. Особенно часто сопровождается психопатологическими расстройствами артериальная гипертензия (АГ) — у 45-80% больных [8].

Известно, что наличие тревожности, фобии, депрессии негативно влияет на течение и прогноз всех видов кардиологической патологии, ухудшает клинический ответ на фармакотерапию кардиотропными средствами, усложняет процесс ресоциализации больных [6, 20]. Результаты проспективных многолетних исследований здоровых лиц выявили 3-4-кратное повышение риска развития острых коронарных катастроф у пациентов с тревожным и тревожно-депрессивным расстройствами [17]. Оказалось, что наличие психоэмоционального дисбаланса в целом коррелирует с более тяжелым течением соматического заболевания и 3-кратным увеличением риска смертности, в частности от сердечной недостаточности [6, 18]. Сегодня считается доказанным, что синдром тревоги и тревожно-депрессивные расстройства являются предиктором смертности у пациентов с ИБС.

В итоге в настоящее время сформировалось отдельное направление в рамках современной психосоматической медицины, изучающее психиатрические аспекты кардиологии, — психокardiология [6, 12]. Одним из основных вопросов исследования являются психосоматические расстройства, формирующиеся в результате разнообразных коморбидных взаимодействий симптомокомплексов психической и соматической сферы. Как известно, психосоматические расстройства образуют большую группу самостоятельных видов патологии: соматизированные психические расстройства, психогенно спровоцированная соматическая патология и т.д. [6, 13].

В кардиологической практике выделяют такие формы психосоматической патологии:

- 1) собственно психосоматические заболевания (АГ, ИБС);
- 2) органические неврозы (нейроциркуляторная дистония — НЦД, протекающая по кардиальному либо церебральному типу);
- 3) нозогения (психопатологическое расстройство, возникающее как психогенная реакция на соматический диагноз — АГ, ОИМ и др.);
- 4) соматогения (психопатологическое расстройство, обусловленное наличием тех или иных симптомов соматической патологии — кардиофобии, гипертонической фобии и др.)

**Центральное место в клинической концепции возникновения психосоматических расстройств, в частности развития психопатологических синдромов, занимает психоэмоциональный стресс.**

Помимо субъективных переживаний (внутреннее напряжение, тревога, подавленность, страх и т.д.) любое психоэмоциональное возбуждение состоит из двух компонентов: неспецифического (клиническим проявлением служит вегетативная реакция) и специфического (соответствующая интерпретация индивидом своего самочувствия и сложившейся ситуации в целом. При этом выявление вегетативной симптоматики не свидетельствует о наличии каких-либо органических изменений внутренних органов или центральной нервной системы (ЦНС). Физиологическим отражением упомянутых психопатологических расстройств являются в первую очередь такие сердечно-сосудистые симптомы, как учащенное сердцебиение, тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения или боли в груди, колебания артериального давления, предобморочные состояния, приливы жара или холода и т.д. Наличие более интенсивного и/или продолжительного воздействия отрицательных эмоций обуславливает более значительные и стойкие вегетативные нарушения, что может приводить к их хронизации и морфологическому

повреждению тканей [14], т.е. развитию кардиологической патологии. В то же время необходимо помнить, что нередко серьезная сердечно-сосудистая патология скрывается под маской психосоматики.

Не вызывает сомнения необходимость широкого применения в кардиологической практике психофармакологических средств. Следует подчеркнуть, что в рамках психосоматики назначение только препаратов соматического типа действия, даже самых эффективных, не может обеспечить благоприятного клинического исхода без адекватного воздействия на центральные корково-подкорковые механизмы, лежащие в основе формирования психопатологического синдрома.

Здесь целесообразно подчеркнуть, что традиционные препараты для коррекции психопатологической симптоматики в общемедицинской практике — антидепрессанты и анксиолитики — имеют ряд ограничений для применения в кардиологии. Основное из них — упомянутая полиморфность клинической симптоматики, ее сочетание с сомато-вегетативными проявлениями.

Так, антидепрессанты, являясь эффективными инструментами коррекции депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств, как правило, мало влияют на ипохондрическую, психоастеническую и психовегетативную составляющие клинического синдрома, нередко доминирующие в картине психопатологического расстройства. Кроме того, препараты трициклических антидепрессантов (ТЦА), имеющие серьезные побочные эффекты — психические, кардиотоксические, холинергические, тератогенные и т.д., сегодня в целом не рекомендуются к применению за пределами психиатрии. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) более популярны в терапевтической практике. Однако многие из них имеют негативное влияние на желудочно-кишечный тракт и половую сферу. Кроме того, ряд препаратов СИОЗС может оказывать выраженное тератогенное действие [21].

Анксиолитики — часто назначаемые практическими врачами препараты бензодиазепинового ряда, как инструменты анксиолитической терапии обладают рядом серьезных недостатков, значительно ограничивающих целесообразность их применения при кардиологической психосоматической патологии, — психомоторная заторможенность, сонливость, вялость, головокружение, миорелаксация, ухудшение когнитивных функций, депрессогенный эффект, развитие толерантности и привыкания при длительном приеме (более 1-2 мес), синдром отмены, обширный потенциал межлекарственного взаимодействия, особенно с другими нейро- и психотропными средствами и т.д. [4]. Более безопасны в этом отношении анксиолитики нового поколения небензодиазепиновой природы. Однако все лекарственные средства данной группы эффективны преимущественно при простых по клинической картине тревожных состояниях и практически не влияют на другие компоненты психопатологических синдромов (ипохондрический, истерический, астенический), имеющих в кардиологической практике сложный сочетанный синдромальный характер.

Седативные препараты эффективны только в отношении симптомов психоэмоционального дисбаланса (раздражительности, напряжения, плаксивости и др.), но не оказывают влияния на основные психопатологические проявления в рамках психосоматики (тревогу, депрессию, ипохондрию и др.), а поэтому могут рассматриваться лишь как один из инструментов комплексной фармакотерапии, но не как средства патогенетического воздействия.

С учетом вышесказанного следует обратить внимание на поиск адекватных средств терапии психосоматических расстройств среди представителей других фармакологических групп, одной из которых являются малые нейролептики.

Сегодня все препараты этой группы подразделяются на так называемые большие (классические) и малые нейролептики. Наиболее известные представители больших нейролептиков (аминазин, галоперидол) в силу выраженного антипсихотического действия и наличия серьезных побочных эффектов остаются инструментом фармакотерапии в рамках психиатрии и не могут использоваться в кардиологической и общемедицинской практике.

Поэтому значительный интерес с точки зрения возможностей применения в кардиологии представляют малые нейролептики — препараты со своеобразным механизмом действия, сохраняющим основные преимущества клинических эффектов группы нейролептиков в целом, но существенно расширяющим перспективы клинического использования этих средств. Родоначальником малых нейролептиков является сульпирид (Эглонил), который до сегодняшнего дня остается золотым стандартом препаратов данной группы и одним из наиболее популярных психофармакологических средств за пределами психиатрии.

Чем же определяется упомянутая популярность данного препарата в общемедицинской практике?

**Характерными особенностями сульпирида, в отличие от больших нейролептиков, являются селективность действия на основную мишень препаратов данной группы в головном мозге — дофаминовые D2-рецепторы и наличие двойного диапазона доз.**

Сульпирид воздействует только на D2-рецепторы, локализованные в нейронных путях, связывающих кору с подкорковыми центрами, — мезолимбическом и мезокортикальном, и минимально — на расположенные в гипоталамо-гипофизарной системе, не влияя на D2-рецепторы в нигростриатной системе. Следствием этого служит сохранение антипсихотического действия при минимальной выраженности экстрапирамидных побочных эффектов, дискинезий и др., а также очень малая вероятность развития нейролептического синдрома и прочих осложнений, присущих классическим нейролептикам [3, 15].

Кроме того, сульпирид, в отличие как от классических нейролептиков, так и от другого представителя малых нейролептиков (тиоридазина), дозозависимо связывается с постсинаптическими D4- и пресинаптическими D3-рецепторами, что существенно расширяет его фармакологические возможности в отношении центральной регуляции вегетативных функций, опосредуемых через дофаминергические механизмы.

Сульпирид, в отличие от тиоридазина, не обладает какими-либо сходными свойствами с серотониновыми, гистаминовыми, M-холинергическими и адренергическими рецепторами [5, 7, 16, 22], что обуславливает сохранение комплексного влияния на психопатологическую симптоматику на фоне значительного уменьшения риска развития основных побочных действий, типичных для класса нейролептиков. Таким образом, сочетание эффективности и безопасности является важнейшим преимуществом сульпирида, существенно расширяющим его клинические возможности.

Важнейшей специфической особенностью применения сульпирида в клинике является наличие у него «двойного» диапазона доз. В дозах до 300 мг/сут препарат имеет исключительно антидепрессивный, психостимулирующий, антиипохондрический, анксиолитический, вегетостабилизирующий и анальгетический эффекты, и только в дозах 300-1800 мг/сут реально отмечается антипсихотическое действие. Такое значительное дозовое «разведение» основных эффектов сульпирида непосредственно определяет возможность его применения в кардиологии и общесоматической практике без риска развития психических эффектов и связанного с ними побочного действия, характерного для классических нейролептиков.

В клинической практике главной особенностью сульпирида следует назвать широкий спектр клинико-фармакологических эффектов: антипсихотический, анксиолитический, антифобический, антидепрессивный, антиастенический, психостимулирующий, вегетостабилизирующий, анальгетический [5, 22].

В известной степени сульпирид может рассматриваться как уникальный препарат со своеобразными сочетанными свойствами собственно нейролептика, антидепрессанта и анксиолитика. Именно это, учитывая полиморфность психопатологической симптоматики в кардиологии, привлекает к нему особое внимание.

Исключительно важным с точки зрения кардиологии является вегетостабилизирующий эффект сульпирида, достигаемый двойным путем: за счет опосредованного через центральные дофаминергические механизмы влияния

на высшие регуляторные центры висцеральных функций и через блокаду периферических D2-рецепторов в сердечно-сосудистой системе и желудочно-кишечном тракте. Следует отметить, что такое стабилизирующее действие в отношении вегетативной регуляции в наибольшей степени присуще сульпириду по сравнению с другими нейролептиками [22].

Основными показаниями к применению сульпирида (Эглонила) за пределами психиатрии, в частности в кардиологии (в дозах до 300 мг/сут), являются различные психосоматические и невротические расстройства, прежде всего с преобладанием реакций заторможенности и апатии, депрессивные расстройства не психотического регистра, ипохондрические проявления, тревожные и тревожно-фобические состояния невротической природы, хронические психогенные болевые синдромы, инсомнические нарушения, сочетающиеся с ночными фобическими расстройствами. Таким образом, сульпирид (Эглонил) показан практически при всех основных психопатологических синдромах, характерных для кардиологических психосоматических заболеваний.

При этом наиболее полно клинический эффект данного препарата проявляется при сложных, сочетанных тревожно-депрессивных состояниях с наличием ипохондрических, истерических симптомов, выраженным психовегетативным компонентом и астеническим синдромом.

В кардиологической практике продемонстрирована высокая эффективность сульпирида (превосходящая таковую галоперидола, рисперидона и оланзапина) при лечении нозогенных реакций и депрессии в кардиологической практике – у больных ИБС (в том числе инфарктом миокарда) и АГ [1, 11]. Особенно важно подчеркнуть, что препарат также влияет на психоэмоциональную сферу (ослабляются симптомы тревоги, депрессии, ипохондрии), оказывает антиастенический и вегетостабилизирующий эффекты (уменьшаются частота и выраженность приступов стенокардии, ослабляется лабильность артериального давления), что свидетельствует о мультимодальном нормализующем действии сульпирида на нейромедиаторный дисбаланс в ЦНС. Сульпирид наиболее эффективен по сравнению с другими психотропными средствами при ипохондрическом развитии личности (невротической ипохондрии), формирующемся вследствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе у больных, перенесших оперативное вмешательство на сердце) [10]. Неоспоримое преимущество применения у таких пациентов сульпирида в отличие от тиоридазина – отсутствие клинически значимого

негативного влияния на уровень артериального давления и проводимость миокарда.

Среди побочных эффектов при лечении малыми дозами сульпирида (до 300 мг/сут) возможны следующие проявления:

- а) со стороны ЦНС – сонливость, очень редко ранняя и поздняя дискинезия, акинезия, акатизия;
- б) со стороны эндокринной системы – преходящая гиперпролактинемия, редко повышение массы тела;
- в) со стороны сердечно-сосудистой системы – постуральная гипотензия.

Следует подчеркнуть, что большинство из упомянутых побочных действий проходят самостоятельно в процессе лечения и не требуют отмены терапии. Поскольку нежелательные эффекты сульпирида зависят, в основном, от дозы, применение малых доз препарата в психосоматической медицине имеет минимальный риск.

**Таким образом, сульпирид (Эглонил), в отличие от других психофармакологических средств, позволяет обеспечить коррекцию всего спектра психопатологической симптоматики у пациентов с различными формами кардиологической патологии.**

В настоящее время в Украине доступен оригинальный препарат сульпирида Эглонил, имеющий наиболее высокую доказательную базу применения в различных областях медицины и обладающий основными преимуществами малых нейролептиков как отдельной группы лекарственных средств. Эглонил выпускается в различных дозовых и лекарственных формах (капсулы 50 мг, таблетки 200 мг, раствор для инъекций 100 мг/2 мл). Однако для применения в общей медицинской практике показаны только капсулы, содержащие 50 мг сульпирида, что позволяет использовать гибкие дозовые режимы в зависимости от конкретной формы патологии, состояния больного, анамнеза, сопутствующей терапии, эффективности и переносимости лечения и т.д.

При этом рекомендуемая суточная доза Эглонила в кардиологической и общей медицинской практике составляет 50-200 мг/сут, обычный курс лечения – 4 нед.

Дальнейшее накопление отечественного опыта применения данного лекарственного средства в кардиологии и психосоматической медицине позволит расширить возможности психофармакологии и выявить новые эффекты препаратов одной из наиболее своеобразных и перспективных групп – малых нейролептиков.

## Література

1. Абсеитова С.Р. Сравнительная эффективность различных вариантов психотерапии у больных с острым инфарктом миокарда и невротическими тревожно-депрессивными расстройствами // Психич. расстройства в общ. мед. – 2009. – № 4. – С. 26-29.
2. Акарачкова Г.С., Шварков С.Б. Тревога в неврологической и общесоматической практике. Современные аспекты терапии // Рус. мед. журн. – 2007. – т.15, № 5. – С. 440-445.
3. Буринский С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки. – 2004. – № 5-6. – С. 28-32.
4. Вейн А.М., Дюкова Г.М. Неврозы в практике невролога // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 6. – С. 31-37.
5. Данилов Д.С. Сульпирид: применение в психиатрии и соматической медицине. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2011. – 60 с.
6. Долженко М.Н. Психокоррекция: применение анксиолитиков в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Терапия. – 2007. – № 10. – С. 35-40.
7. Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования // Психиатр. и психофармакотер. – 2004. – Т.6, № 4. – С. 173-179.
8. Ениколопов С.Н. Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Атмосфера. Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 20-24.
9. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Журн. неврол. психиатр. – 2007. – Т. 107. – № 7. – С. 25-29.
10. Самушин М.А., Вечеринина К.О. Патохарактерологические нарушения в отдаленном послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (клиника и терапия) // Психиатр. и психофармакотер. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 214-217.
11. Смудевич А.Б., Иванов С.В., Батурич К.А. Терапия тревожно-депрессивных расстройств в психиатрической и общемедицинской сети: опыт применения препарата просульпин // Психиатр. и психофармакотер. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 128-130.
12. Смудевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Психокоррекция. – М.: МИА. – 2007. – 425 с.
13. Смудевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: МИА. – 2007. – 425 с.
14. Соловьева И.К. Афобазол в терапевтической практике // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 29. – С. 2075-2079.
15. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А., Астафуров Л.А. Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии // Нейронауки. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 12-16.
16. Caley C.F., Weber S.S. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties // Ann. Pharmacother. – 1995. – v.29. – P. 152-160.
17. ENRICHD Investigators: Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design // Psychosom. Med. – 2001. – v.63. – P. 747-755.
18. Lane D., Carroll D., Ring C. et al. Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety // Psychosom. Med. – 2001. – v.63. – P. 221-230.
19. Nielsen O.W. Patient differences related to management in general practice and the hospital: a cross-sectional study of heart failure in the community // Eur. Heart. J. – 2004. – v.25. – P. 1718-1725.
20. Sheps D.S., Sheffield D. Depression, anxiety and the cardiovascular system: the cardiologist's perspective // J. Clin. Psychiat. – 2001. – v.62, suppl. 8. – P. 12-16.
21. Stollberger C., Huber J.O., Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – v.20. – P. 243-251.
22. Wagstaff A.J., Fitton A., Benfield P. Sulpiride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in schizophrenia // CNS Drugs. – 1994. – v.2. – P. 314-333.

37

# Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А   Г А З Е Т А

На нашому сайті  
www.health-ua.com

повна версія всіх  
номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні  
номери



Архів з 2003 року

# Для тих, хто цінує якість

НЕЙРОБІОН  
Вітаміни B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub>

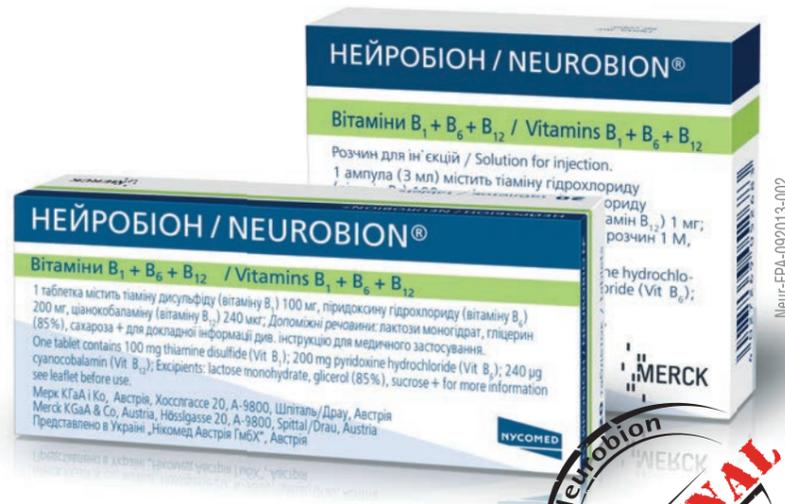
SINCE 1962

# НЕЙРОБІОН

Ефективно допомагає усунути біль та відновити чутливість

**Діюча речовина.** Вітаміни групи: B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>. **Лікарська форма.** Табл., вкриті оболонкою. 1 табл. містить тіаміну дисульфід (вітаміну B<sub>1</sub>) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну B<sub>6</sub>) 200 мг, ціанокобаламіну (вітаміну B<sub>12</sub>) 240 мкг; розчин для ін'єкцій, 1 ампула (3 мл) містить тіаміну гідрохлориду (вітаміну B<sub>1</sub>) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну B<sub>6</sub>) 100 мг, ціанокобаламіну (вітаміну B<sub>12</sub>) 1 мг. **Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну B<sub>1</sub> в комбінації з вітаміном B<sub>6</sub> та/або вітаміном B<sub>12</sub>. Код АТС А11 ВВ. **Показання.** Лікування невритів і невралгій, таких як: невралгія трійчастого нерва; міжреберна невралгія; ішіас; поперековий синдром (люмбаго); плексит (шийного та плечового сплетень); корінцеві неврити внаслідок дегенеративних захворювань хребта; прозоплегія (ураження лицьового нерва). **Фармакологічні властивості.** Препарат містить комбінацію нейротропних активних речовин комплексу вітамінів В. Вітаміни, що містяться: тіамін (B<sub>1</sub>), піридоксин (B<sub>6</sub>) і ціанокобаламін (B<sub>12</sub>), мають особливе значення як коензими в проміжному метаболізмі, що перебігає в центральній і периферичній нервовій системі. **Побічні реакції.** Довготривале застосування (понад 6–12 місяців) у дозах більше ніж 50 мг вітаміну B<sub>6</sub> щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездужання, запаморочення, головного болю; шлунково-кишкових розладів, у тому числі нудоти, блювання, діареї, болю у животі, підвищення кислотності шлункового соку; реакції у місці введення. **Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій: по 3 мл в ампулі, по 3 ампули в картонній коробці; таблетки, вкриті оболонкою: по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.п. МОЗ України: №UA/5409/02/01, №UA/5409/01/01 від 16.09.2011 р. **Виробники.** Розчин для ін'єкцій: Мерк КГаА, Німеччина; таблетки, вкриті оболонкою: Мерк КГаА і Ко, Австрія. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.**

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г  
Тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua



Е.А. Статинова, д.м.н., Ю.И. Коценко, кафедра неврологии и медицинской генетики, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Метаболическая терапия хронических вертеброгенных болевых синдромов

За последнее десятилетие в мире регистрируется увеличение частоты дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. По оценке Всемирной организации здравоохранения, распространенность хронической боли в спине достигает 20-30% [1, 3]. Эпидемиологические данные ВОЗ свидетельствуют о том, что в развитых странах около 80-85% населения трудоспособного возраста (20-70 лет) страдает периодическими болями в спине, среди которых около 84% отмечают затянувшийся болевой эпизод в течение жизни [4, 6], а у 15% пациентов боль носит интенсивный характер. В Украине до 20% работающего населения ежегодно оказываются временно нетрудоспособными из-за болей в спине [2].

На основании анализа проспективных исследований были определены медицинские, психосоциальные, профессиональные, социодемографические факторы, предполагающие хронизацию вертеброгенного болевого синдрома. Манифестация дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника связана с нарушением биомеханики позвоночника и компрессией васкулярных и нейрональных структур протрузией межпозвоночных дисков или имеющихся остеофитами. Дегенерация позвонковых сегментов обусловлена влиянием ряда факторов: гравитационного — перераспределение осевой нагрузки на позвоночник (тяжелая физическая нагрузка, избыточная масса тела, плоскостопие и т.д.), динамического (длительное вынужденное положение, подъем тяжести, вибрация и т.д.), дисметаболического (расстройств трофики тканей позвоночника, вследствие дисгемических нарушений), генетического и ряда других [5, 7]. Клинические проявления дебютируют, как правило, рефлекторными синдромами и могут за короткое время трансформироваться в корешковые и/или корешково-сосудистые синдромы.

Несмотря на широкий арсенал общепринятых консервативных способов и методов лечения болевого синдрома, результаты терапии пациентов с неврологическими проявлениями дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника не всегда дают ожидаемый эффект и нередко остаются малоэффективными. Поэтому поиск новых комбинаций медикаментозного лечения хронических вертеброгенных болевых синдромов определяет актуальность проблемы и необходимость дальнейшего поиска решения.

Цель исследования — оценить эффективность метаболической терапии в лечении хронических вертеброгенных болевых синдромов с использованием комбинации нейротропных витаминов (Нейробион) и двух нуклеотидов (Келтикан) в сочетании с лорноксикамом (Ксефокам).

## Материалы и методы

Обследовано 53 пациента (мужчин — 31, женщин — 22) в возрасте 32-56 лет (средний возраст 49,6±3,9), которые находились на лечении в неврологическом отделении №1 Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения с хроническим пояснично-крестцовым радикулитом, у которых ведущей жалобой был длительный болевой синдром. Всем больным было проведено комплексное клиничко-неврологическое, клиничко-инструментальное (спиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография)

пояснично-крестцового отдела позвоночника, электронейромиография) обследование. С целью исключения соматического болевого синдрома проводился диагностический скрининг, включающий дополнительный спектр клиничко-лабораторных, клиничко-инструментальных обследований. Для объективизации болевого синдрома использовали дополнительные шкалы: визуальная аналоговая шкала (Visual Analog Scale — VAS) для определения субъективного ощущения боли в момент исследования и в динамике, краткий опросник эмоциональной окраски боли (Brief Pain Inventory — BPI, Freynhagen R. et al., 2006) и опросник боли (PainDetect Questionnaire — PD-Q, Freynhagen R. et al., 2006). Нами разработана субъективная шкала оценки клиничко-жалоб (СШКЖ) (табл. 1), которая основана на анализе характера и степени выраженности жалоб пациентов при первичном осмотре и в динамике через 10 и 20 дней от начала медикаментозной терапии. При отсутствии соответствующих жалоб наблюдаемые пациенты получали 0 баллов, при легких — 1, умеренных — 2, выраженных — 3 балла. Суммарное количество баллов по СШКЖ от 0 до 2 нами было принято за норму, от 3 до 6 — легкие расстройства, от 7 до 10 — умеренные и от 11 до 15 баллов — выраженные расстройства.

Жалобы	1-й день терапии	15-й день терапии	30-й день терапии
Боль в пояснице	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Головокружение	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Прихрамывание	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Депрессия	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Тревога	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Интерпретация	0 — отсутствуют, 1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — выраженные		

Критериями включения в исследование были следующие показания: возраст 18-70 лет, вертеброгенный хронический болевой синдром, чувствительные нарушения по корешковому типу, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие остеопороза, суставного синдрома, декомпенсированной тяжелой соматической патологии.

Полученные данные обработаны статистическими методами, которые предусматривают расчет средних величин и их стандартных ошибок с использованием программ Excel 7.0, Statistica 6.0.

## Результаты

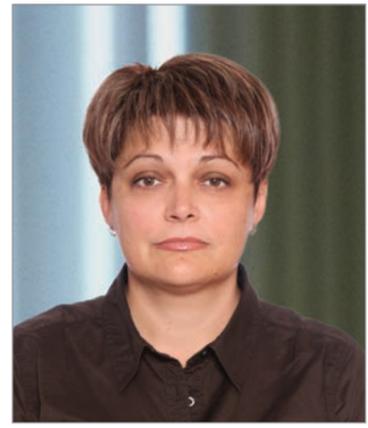
При проведении клиничко-неврологического обследования у всех пациентов выявлены клинические проявления остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника в виде корешкового синдрома. Люмбагия имела место у 11 (20,8%) больных, люмбашиалгия — у 18 (34%), мышечно-тонический синдром — у 48 (90,5%), поражение правого корешка — у 29 (54,7%), левого — у 24 (45,3%) пациентов.

У всех больных выявлена антальгическая походка с прихрамыванием на правую (53,9%) или левую (46,1%) ногу, 3 (5,7%) пациента использовали трость для ходьбы. Сколиотическое искривление поясничного отдела позвоночника выпуклостью вправо отмечалось у 12 (22,6%), влево — у 6 (11,3%) больных, у 17 (32,1%) был выявлен сглаженный поясничный лордоз, у 19 (35,8%) — положительный симптом Бонне. Положение в постели у 16 (30,2%) пациентов было вынужденное, симптом Амосса обнаружен у 29 (58,5%), симптом посадки — у 49 (92,5%) участников обследования.

При поступлении все больные отмечали боль в поясничной области, при этом у 28 (53,4%) пациентов она irradiровала в одну ногу, у 25 (46,6%) — в обе. Усиление болевого синдрома провоцировалось кашлем у 14 (26,1%), чиханием — у 7 (13,2%) и физической нагрузкой — у 23 (43,7%). Пальпаторно диагностирована болезненность паравертебральных точек у 44 (82,6%) пациентов, остистых отростков — у 18 (34,6%), точек Вале — у 42 (79,3%) и Гара — у 6 (11,3%) больных.

Клиническое поражение двигательного корешка на уровне L2-L3 выявлено у 8 (15,1%) пациентов, L3-L4 — у 11 (20,8%) человек, L4-L5 — у 12 (22,6%), L5-S1 — у 22 (41,5%) больных. Неврологическая симптоматика у 7 (13,2%) пациентов сопровождалась односторонней гипорефлексией коленных рефлексов и у 1 (1,9%) — двусторонней. Гипорефлексия одного из ахилловых рефлексов имела место у 27 (50,9%), двух — у 21 (39,6%) больного, у 3 (5,7%) выявлена арефлексия ахиллового рефлекса. Гипотрофия икроножной мышцы выявлена у 3 (5,7%) больных. У 16 (30,2%) пациентов диагностирован периферический монопарез в стопе со снижением мышечной силы до 3 баллов у 12 (22,6%) и 4 баллов — у 4 (7,5%) больных. Выявлены положительные симптомы натяжения: Ласега — у 33 (62,5%), Дежерина — у 21 (39,6%), Мацкевича — у 17 (32,7%), Вассермана — у 7 (12,9%) и Нери — у 5 (9,4%) больных.

Клиническое поражение чувствительного корешка зафиксировано в виде чувства онемения в ногах по переднебоковой поверхности у 10 (18,6%)



Е.А. Статинова

больных, боковой — у 12 (22,6%) и задней — у 31 (58,9%) пациента, гипестезия по корешковому типу на уровне L2-L3 выявлена у 9 (17%), L3-L4 — у 11 (20,9%), L4-L5 — у 12 (22,6%), L5-S1 — у 21 (39,6%) обследованного.

Вегетативно-сосудистые нарушения отмечались у 47 (88,7%) больных, где гипогидроз имел место у 13 (24,5%), гипергидроз — у 15 (28,3%), гипотрихоз — у 9 (17%), бледные участки кожи с сохраненной пульсацией периферических артерий — у 21 (39,6%), гиперемия в иннервируемом дерматоме — у 16 (30,2%), мраморный оттенок кожи — у 24 (45,3%), похолодание конечностей — у 14 (26,4%) пациентов.

Проявления болевого синдрома оценивались по VAS, которая показала умеренную степень выраженности болевого синдрома, где среднее значение составило 7,92±0,21 балла. Среди всех пациентов в 15% случаев выявлена легкая степень боли, в 64,2% — умеренная и в 20,8% — тяжелая. При оценке боли по PD-Q с высокой вероятностью установлено наличие невропатического компонента боли у 90,6% пациентов, что составило 32,4±0,09 балла. Согласно данному опроснику 14 (26,4%) больных отмечали постоянную боль, 23 (43,4%) — постоянную боль с периодами усиления, 9 (17%) — периодическую боль без ощущений в межприступный период и 7 (13,2%) человек ощущали приступы боли с болевыми ощущениями в промежутках между ними. Оценивая выраженность характера клиничко-жалоб по СШКЖ, выявлена легкая степень в 12,7% случаев, умеренная — в 53,2% и выраженная — в 34,1%.

При проведении МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника у пациентов выявлены изменения в межпозвоночных дисках в виде грыж и протрузий в сегментах L3-L4 (18,7%), L4-L5 (38,4%), L5-S1 (42,9%), размерами до 0,3 см у 32,7%, 0,3-0,5 см — у 48,2% и 0,5-0,8 см — у 19,1% больных, деформирующий спондилез (90,6%) и спондилоартроз (92,6%). По данным электронейромиографического исследования, выявлено снижение М-ответа по корешковому типу у 17,5% пациентов, изменений при выполнении электронейромиографии не выявлено у 82,2% больных.

Все пациенты получали комплексное медикаментозное лечение и в зависимости от комбинации терапии были разделены на три группы. Представители I группы (Gr I) — 27 (50,9%) человек получали лорноксикам (Ксефокам) в дозе 16 мг/сут внутримышечно в течение 10 дней с последующим переходом

Продолжение на стр. 14.

Е.А. Статина, д.м.н., Ю.И. Коценко, кафедра неврологии и медицинской генетики, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Метаболическая терапия хронических вертеброгенных болевых синдромов

Продолжение. Начало на стр. 13.

на пероральный прием лорноксикама (Ксефокам рапид) по 8 мг/сут в течение 10 дней. Пациентам II группы (Gr II), в количестве 26 (49,1%) человек, назначали лорноксикам (Ксефокам) в дозе 16 мг/сут внутримышечно сроком в 10 дней с последующим переходом на пероральный прием лорноксикама (Ксефокам рапид) в таблетках по 8 мг/сут в течение 10 дней. Параллельно пациентам Gr II проводилась комбинированная метаболическая терапия с использованием Келтикана по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 мес и Нейробиона по 3 мл в/м через день на протяжении 10 дней, затем по 1 таблетке 3 раза в день сроком в 1 мес.

Фармакологические эффекты Нейробиона определяются комбинацией нейротропных витаминов группы B, которые используются при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника. Келтикан – это комбинация двух нуклеотидов (уридина и цитидина), которые являются нейротрофическими лекарственными субстанциями, играющими ключевую роль в молекулярных метаболических процессах. Экзогенное восполнение этих веществ способствует восстановлению нарушенных функций нейронов. Затем происходит нормализация измененного метаболизма и ускорение регенерации, что четко коррелирует с регрессом клинической симптоматики.

После проведенной медикаментозной терапии у пациентов обеих групп отмечен регресс неврологической симптоматики в виде уменьшения болевого синдрома и корешковых проявлений различной степени выраженности.

Группы	СШКЖ		
	1-й день	10-й день	20-й день
Gr I	11,2±0,2	7,24±0,16 <sup>*</sup>	4,97±0,32 <sup>*</sup>
Gr II	10,9±0,13	5,81±0,19 <sup>##</sup>	2,32±0,22 <sup>##</sup>

<sup>\*</sup> Различия статистически значимо по сравнению с показателями до лечения (p<0,05),  
<sup>##</sup> Различия статистически значимо по сравнению с показателями Gr I в соответствующий период (p<0,05).

По данным СШКЖ, выявлено статистически значимое (p<0,05) снижение выраженности клинических жалоб, где на 20-й день терапии у больных Gr I было 4,97±0,32 балла и у пациентов Gr II – 2,32±0,22 балла, по сравнению с показателями до лечения 11,2±0,2 и 10,9±0,13 балла соответственно (табл. 2). При этом если до лечения статистически значимого различия степени выраженности клинических жалоб не выявлено (p>0,05), то на 10-й день в Gr II таковая в среднем

была ниже, чем в Gr I (5,81±0,19 и 7,24±0,16 балла соответственно, p<0,05). Статистически значимое различие степени выраженности клинических жалоб между группами сохранилось и на 20-й день (p<0,05).

Группы	VAS		
	1-й день	10-й день	20-й день
Gr I	7,85±0,22	5,98±0,24 <sup>*</sup>	3,47±0,61 <sup>*</sup>
Gr II	7,97±0,16	5,42±0,11 <sup>##</sup>	3,11±0,33 <sup>*</sup>

<sup>\*</sup> Различия статистически значимо по сравнению с показателями до лечения (p<0,05),  
<sup>##</sup> Различия статистически значимо по сравнению с показателями Gr I в соответствующий период (p<0,05).

При анализе динамики болевого синдрома по шкале VAS на 20-й день после начала терапии у пациентов Gr I отмечено уменьшение (p<0,05) среднего значения ощущения боли до 3,47±0,61 балла по сравнению с показателями до начала лечения (7,85±0,22 балла), у больных Gr II также отмечено уменьшение среднего значения (p<0,05) выраженности боли до 3,11±0,33 балла (до начала лечения оно составляло 7,97±0,16 балла). До лечения статистически значимого различия степени выраженности боли по VAS не выявлено (p>0,05), при этом на 10-й день степень выраженности болевого синдрома в Gr II в среднем была ниже, чем в Gr I (5,42±0,11 и 5,98±0,24 соответственно, p<0,05). Статистически значимого различия степени выраженности боли по VAS между группами на 20-е сутки не выявлено (p>0,05) (табл. 3).

При оценке эмоциональной окраски боли по ВРІ до лечения средняя величина степени болевого синдрома составила 3,57±0,09 балла в Gr I, 3,21±0,17 балла в Gr II. К 10-му дню медикаментозной коррекции выявлено снижение боли по ВРІ у больных Gr I (2,12±0,11 балла) и Gr II (2,46±0,23 балла).

Группы	ВРІ		
	1-й день	10-й день	20-й день
Gr I	3,57±0,09	2,12±0,11 <sup>*</sup>	1,58±0,33 <sup>*</sup>
Gr II	3,21±0,17	2,46±0,23 <sup>*</sup>	2,06±0,6 <sup>*</sup>

<sup>\*</sup> Различия статистически значимо по сравнению с показателями до лечения (p<0,05).

Согласно ВРІ на 20-е сутки от начала медикаментозной терапии у пациентов Gr I отмечено снижение (p<0,05) уровня эмоциональной

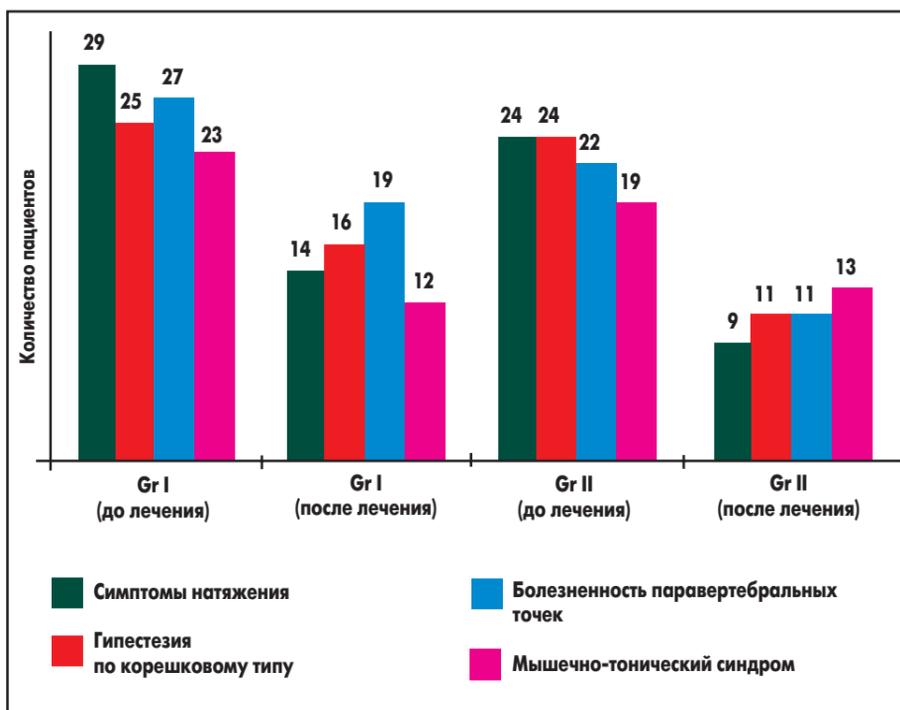


Рис. 5. Динамика неврологических нарушений до и после лечения

характеристики боли в среднем до 1,58±0,33 балла по сравнению с показателями до лечения (3,57±0,09 балла), у больных Gr II выявлено достоверное снижение (p<0,05) показателя боли в среднем до 2,06±0,6 балла в сравнении с уровнем до лечения (3,21±0,17 балла). При динамическом наблюдении за пациентами статистически значимого различия в среднем значении боли по шкале ВРІ между группами выявлено не было (табл. 4).

К завершению медикаментозной терапии у больных Gr I отмечено снижение среднего значения боли по PD-Q (p<0,05) до 21,58±0,21 балла по сравнению с показателем до лечения (32,97±0,19 балла). У пациентов Gr II показатель боли уменьшился (p<0,05) по сравнению с показателем до применения терапии до 18,21±0,12 балла. До лечения статистически значимого различия степени выраженности боли по PD-Q не выявлено (p>0,05).

Группы	PD-Q		
	1-й день	10-й день	20-й день
Gr I	32,97±0,19	28,45±0,12 <sup>*</sup>	21,58±0,21 <sup>*</sup>
Gr II	31,58±0,14	24,98±0,16 <sup>##</sup>	18,21±0,12 <sup>##</sup>

<sup>\*</sup> Различия статистически значимо по сравнению с показателями до лечения (p<0,05),  
<sup>##</sup> Различия статистически значимо по сравнению с показателями Gr I в соответствующий период (p<0,05).

На 10-й день степень выраженности боли в Gr II в среднем была ниже, чем в Gr I (18,21±0,12 и 21,58±0,21 соответственно, p<0,05). Статистически значимое различие степени выраженности боли по PD-Q между группами сохранилось на 20-й день, где в Gr I оно составило 21,58±0,21 балла, в Gr II – 18,21±0,12 балла (p<0,05) (табл. 5).

Уменьшение степени проявления симптомов натяжения в обеих группах выявлено у 47 (88,7%) пациентов. Среди всех участников значительное регрессирование симптома Ласега наблюдалось в Gr I у 29,3% больных – с угла 30° до 60°, у 11,6% – с угла 40° до 60°, в Gr II у 43,1% пациентов симптом выявлен с угла 30° до 70°, у 14,2% – с угла

45° до 80°. Объективно отмечено улучшение чувствительности у 69,3% больных Gr I и у 92,1% пациентов Gr II (рис.).

Выявлено более быстрое уменьшение степени выраженности болевого синдрома по VAS у больных Gr I на 4,38 балла и Gr II – на 4,86 балла, по PD-Q снижение боли в Gr II было более значительным (18,21±0,12 балла) по сравнению с Gr I (21,58±0,21 балла), улучшение чувствительности в Gr I у 32,5% больных, в Gr II – у 73,9% и восстановление эмоционально-личностных функций у 57,9% пациентов Gr I, у 68,1% – в Gr II.

## Выводы

Показана эффективность метаболической терапии с использованием Нейробиона и Келтикана в лечении вертеброгенных болевых синдромов. Выявлено положительное влияние предложенной схемы терапии, включающей Ксефокам, Нейробион и Келтикан, на чувствительные нарушения, выраженность болевого синдрома, обусловленного дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

## Литература

- Алексеев В.В., Баринев А.Н., Кукушкин М.Л. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. – М., МедПресс, 2009. – 302 с.
- Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Хроническая радикулопатия: новые возможности терапии // РМЖ. Специальный выпуск «Болевой синдром». – 2010; 18: 15-19.
- Ann Y., Lee S.H., Lee J.H. et al. Transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy for upper lumbar disc herniation: clinical outcome, prognostic factors, and technical consideration // Acta Neurochir 2009; 151: 199-206.
- Akcali G.E., Iskender A., Demiraran Y., Kayikci A., Yalcin G.S., Cam K., Balcioglu Y.O. Randomized comparison of efficacy of paracetamol, lornoxicam, and tramadol representing three different groups of analgesics for pain control in extracorporeal shockwave lithotripsy // J. Endourol. – 2010 Apr. – 24 (4). – 615-620.
- Amin S., Yosry M., El D.I. The effect of the addition of lornoxicam (xefocam) intrathecally on the WOMAC Scale in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction // Middle East J. Anaesthesiol. – 2011. – 21 (1). – 15-21.
- Dolmatova E.V., Imaev A.A., Lubnin A.Y. «Scheduled» dosing of lornoxicam provides analgesia superior to that provided by «on request» dosing following craniotomy // Eur. J. Anaesthesiol. – 2009. – 26 (8). – 633-7.
- Horterer H., Seebach S. Эффективное лечение вертеброгенной периферической нейропатии: быстрый регресс симптомов, обусловленный регенерацией нейронов // МНЖ, 2010; 8 (38): 68-70.

# Менеджмент нейропатической боли при диабетической полинейропатии

23-25 апреля в г. Трускавце состоялась XVI международная конференция «Современные стратегии и тактика в неврологии», в работе которой приняли участие ведущие специалисты в области неврологии, клинической фармакологии, терапии из Украины, России, Азербайджана, Испании.

Особый интерес присутствующих вызвал ряд докладов, в том числе выступление заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук, профессора Людмилы Антоновны Дзяк, посвященный актуальным вопросам лечения нейропатической боли у пациентов с сахарным диабетом (СД).

— Диабетическая нейропатия, или полинейропатия (ДПН), является одним из наиболее тяжелых осложнений СД, распространенность которого постоянно увеличивается. На сегодняшний день количество больных СД в мире составляет 336 млн, согласно прогнозам, к 2030 г. ожидается рост заболеваемости СД до 552 млн человек. Частота встречаемости СД в возрастной группе от 20 до 79 лет равняется 8,5%, предполагают, что к 2030 г. распространенность СД достигнет 9,6%. С этим связана повышенная актуальность данной проблемы, с которой приходится сталкиваться как эндокринологам и врачам общей практики, так и неврологам.

Термин «диабетическая нейропатия» объединяет фокальные и мультифокальные нейропатии, к которым относят мононейропатии, радикулопатии, компрессионные нейропатии, а также множественные мононевриты. ДПН представлена симметричной дистальной полинейропатией, а также автономной и атипичной формами. Наиболее распространенным вариантом поражения нервной системы при СД является дистальная симметричная ДПН. Нейропатический дефицит и болевой синдром являются ведущими в клинической картине данной формы ДПН. Длительное время считалось, что ДПН является поздним осложнением СД, однако последние данные опровергают это мнение. Они свидетельствуют о том, что клинически значимое поражение нервных волокон происходит уже на стадии преддиабета.

Нейропатический дефицит, который имеет место у пациентов с ДПН, в большей степени ассоциируется с синдромом диабетической стопы. Пациенты с нейропатическим дефицитом подвержены высокому риску развития тяжелых и даже угрожающих жизни осложнений — язв, остеоартропатии (стопа Шарко) и остеомиелита, а также кальциноза артерий и нейропатического отека. Синдром диабетической стопы — это сложный комплекс анатомо-функциональных изменений, который встречается в различной форме у 30-80% пациентов с СД. Более 40% не обусловленных травмой ампутированных нижних конечностей проводятся в связи с наличием синдрома диабетической стопы.

Болевой синдром не ассоциирован с риском развития синдрома диабетической стопы, однако он значительно снижает качество жизни пациентов. Показано, что ежедневную боль испытывают более 53% пациентов с ДПН,

30% указывают на усиление боли в ночное время, на фоне усталости и в условиях стресса (Galer Study, 2000). При этом выраженность клинической симптоматики не всегда коррелирует со степенью поражения нерва. По данным М. Davies и соавт. (2008), 80% пациентов с болевой формой ДПН сообщали об умеренном и интенсивном болевом синдроме, который в значительной степени влиял на настроение, сон, физическую и социальную активность. Более того, у таких пациентов снижаются мотивация и приверженность к лечению СД (Benbow Study, 1998).

При анализе частоты диссомнии в сравнении с общей популяцией и пациентами, у которых отмечаются другие хронические заболевания, были выявлены различные нарушения сна у всех участников испытания, страдающих болевой формой ДПН (D.C. Zelman et al., 2006). Эта группа больных имела наивысший суммарный индекс проблем со сном как в сравнении с общей популяцией, так и при сопоставлении с пациентами, имеющими другую хроническую патологию. Участники с болевой формой ДПН демонстрировали более низкие показатели физического и когнитивного здоровья, чем пациенты, страдающие СД и не имеющие нейропатического болевого синдрома. Отмечено, что с увеличением интенсивности боли эти показатели уменьшаются, что приводит к значительному снижению работоспособности, длительности запланированного рабочего времени, раннему выходу на пенсию (M. Gore et al., 2005).

Среди факторов риска, приводящих к развитию ДПН, наиболее важная роль принадлежит следующим факторам (по значимости в порядке убывания) (S. Tesfaye et al., 2005):

- артериальная гипертензия;
- курение;
- повышенный уровень гликозилированного гемоглобина;
- колебания значений гликозилированного гемоглобина;
- длительность заболевания СД;
- индекс массы тела;
- уровень триглицеридов сыворотки крови;
- уровень общего холестерина.

Патогенез ДПН имеет мультифакторный характер. Одной из теорий, получивших наибольшее распространение, является метаболическая. Согласно данной теории, в основе повреждения нервной ткани лежат нарушение полиолового пути утилизации глюкозы, развитие оксидативного стресса и активация поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP — фактор повреждения нерва). Активация этого ядерного энзима приводит к снижению кровотока, нарушению нейрональной проводимости, снижению плотности интраэпидермальных волокон, что способствует возникновению нейропатической боли. В качестве другого важного патогенетического компонента ДПН рассматриваются изменения со стороны сосудов микроциркуляторного русла — в виде пролиферации и гипертрофии эндотелиальных клеток, истончения и

удвоения базальной мембраны капилляров, увеличения числа заустевающих капилляров (количество которых коррелирует с тяжестью ДПН).

Болевая форма ДПН длительное время рассматривалась как поражение периферического отдела нервной системы. Однако многочисленные исследования показали, что у пациентов с ДПН уже на субклинических стадиях отмечается атрофия спинальных структур (S. Eaton, 2001). При оценке кровотока в таламической области при болевой форме ДПН было отмечено значительное усиление его скорости, в то время как у пациентов с ДПН без нейропатической боли подобное явление не зарегистрировано (Selvarajah et al., 2009). Аберрантные уровни спонтанной активности и гиперответа таламических нейронов способствуют развитию нейропатической боли. Доклинические и клинические исследования позволяют предположить, что таламические нейроны играют роль центральных генераторов и усилителей боли при ДПН (Fisher et al., 2009). Этот факт полностью меняет представление о болевой форме ДПН как изолированном поражении периферической нервной системы. Сегодня ДПН с нейропатической болью следует рассматривать как поражение соматосенсорной системы на периферическом и центральном уровнях.

В диагностике ДПН ключевое значение имеет исследование сенсорной функции. Потеря чувствительности — один из наиболее важных сигналов для идентификации больных с высоким риском ДПН-ассоциированных осложнений. Для верификации расстройств чувствительности на ранних стадиях заболевания используется количественная оценка с применением множества инструментов, которые генерируют специфические стимулы различной интенсивности, обеспечивая неинвазивное определение аксональной патологии и нарушений сенсорной функции (восприятия прикосновения, давления, вибрации, тепла и холода, боли). Особое внимание следует уделять исследованию вибрационной чувствительности, снижение которой является предиктором язвенных поражений нижних конечностей, обусловленных СД (Abbott et al., 2002). Повышение порога вибрационной чувствительности наряду с протеинурией является фактором риска ранней смерти при ДПН у пациентов с СД 1 типа (Corrini et al., 2000).

Мультифакторный патогенез ДПН обуславливает необходимость комплексного лечения этого осложнения СД. Этиологическая терапия предусматривает компенсацию СД — это первый шаг к профилактике и замедлению прогрессирования ДПН. Однако контроля уровня глюкозы недостаточно для предотвращения развития ДПН. Патогенетическое лечение включает назначение антиоксидантов, антигипоксантов, средств метаболического действия. На сегодняшний день в масштабных рандомизированных исследованиях клиническую эффективность в отношении



Л.А. Дзяк

ДПН подтвердили только два препарата — тиоктовая ( $\alpha$ -липоевая) кислота и Актовегин (D. Ziegler, 2004-2010; Boulton et al., 2013).

В основе фармакологического действия Актовегина лежат улучшение транспорта глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Благодаря инозитолфосфат-олигосахаридам, содержащимся в данном препарате, активируются переносчики глюкозы в плазматической мембране и увеличивается ее поступление внутрь клетки более чем в 5 раз. Под влиянием Актовегина значительно повышаются диффузия и утилизация кислорода клетками различных органов и тканей, что приводит к улучшению оксигенации в микроциркуляторной системе, усилению анаэробного обмена в эндотелии сосудов, высвобождению эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими свойствами — простациклина и оксида азота. В результате улучшается перфузия органов и снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, что способствует уменьшению клинических проявлений ДПН. Помимо инсулиноподобного и антиоксидантного эффектов, Актовегин увеличивает эпидермальную плотность нервных волокон, повышает скорость сенсорной и моторной проводимости нерва.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании (D. Ziegler et al., 2009) использование Актовегина у пациентов с СД 2 типа и ДПН в течение 160 дней способствовало уменьшению симптомов нейропатии, снижению порога вибрационной чувствительности, улучшению сенсорной функции и качества жизни.

Симптоматическая терапия занимает важное место в лечении ДПН, так как уменьшает боль и повышает качество жизни больных. Препаратами первой и второй линии, рекомендованными Европейской федерацией неврологических сообществ и Американской ассоциацией по изучению боли для лечения ДПН, являются прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты, венлафаксин, ламотриджин. С целью восстановительного лечения назначают витамины группы В в высоких дозах, а также препараты, влияющие на репарацию и ремиелинизацию нервного волокна.

Таким образом, своевременная диагностика ДПН и назначение адекватной комплексной терапии — этиотропного лечения в виде контроля СД, симптоматических средств для купирования боли, патогенетической терапии с применением Актовегина, методов, направленных на восстановление анатомической и функциональной целостности нервного волокна, — приводят к улучшению качества жизни пациентов.

Подготовила Мария Маковецкая



# Європейський взгляд на раціональну політерапію епілепсії

По матеріалам XVIII конференції Української протиепілептичної ліги «Епілепсія і пароксизмальні стани», 14-16 мая, г. Харків

**Предлагаем вниманию читателей краткое изложение онлайн-лекции профессора Eugen Trinka (отделение неврологии Медицинского центра Кристиана Дюпплера, Медицинский университет Парацельса, Центр когнитивных нейронаук, г. Зальцбург, Австрия) «Европейский взгляд на политерапию пациентов с эпилепсией и рациональное комбинирование протиепилептических препаратов».**

В начале выступления лектор обозначил фармакорезистентность как одну из главных проблем современной эпилептологии, но отметил, что диагноз резистентной эпилепсии не означает, что пациент никогда не ответит на терапию альтернативными протиепилептическими препаратами (ПЭП), нейростимуляцией или нейрохирургическим вмешательством. Терапевтический ответ – не постоянная величина, его динамика может отражать особенности патофизиологии и естественного течения эпилепсии в каждом конкретном случае.

Самый очевидный путь решения проблемы фармакорезистентности заключается в рациональной политерапии препаратами с разными механизмами действия. Для этого необходимо определить, какие комбинации ПЭП обеспечивают максимальный синергизм подавления эпилептических приступов при минимальном риске усиления побочных явлений. Это очень важно, поскольку депрессия и побочные эффекты определяют качество жизни пациентов с резистентной эпилепсией в большей мере, чем частота приступов.

Результаты проведенных контролируемых исследований свидетельствуют о пользе раннего усиления терапии вторым ПЭП при плохом терапевтическом ответе на первый. По данным Callaghan et al. (2007), Luciano, Shorvon (2007), кумулятивная вероятность достижения ремиссии при переходе на комбинированную терапию составляет около 14%. До 8% пациентов можно полностью избавить от приступов, а у каждого пятого их частота уменьшается более чем наполовину в первые 12 мес. Такие результаты были получены в исследовании с участием 155 изначально резистентных пациентов, у которых сделали в общей сложности 256 новых назначений ПЭП. Предикторами положительного эффекта от присоединения новых ПЭП к неэффективной терапии были меньшая длительность заболевания и меньшее количество ПЭП в комбинации. Опираясь на собственный клинический опыт, лектор рекомендовал слушателям именно двойную терапию как оптимальную по соотношению эффективности и безопасности.

E. Trinka отметил, что имеет большое значение, какие механизмы действия ПЭП сочетаются в комбинации. Все ПЭП можно условно разделить на блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, фенитоин) и препараты с другими, в том числе множественными механизмами действия (вальпроаты, габапентин, прегабалин, топирамат, лакозамид, леветирacetам, зонисамид и др.). Данные экспериментальных и некоторых клинических исследований указывают на эффективность и относительную безопасность комбинаций блокаторов натриевых каналов и ПЭП с множественными механизмами действия. Так, присоединение леветирacetам в качестве второго или третьего ПЭП позволяет уменьшить дозы других ПЭП в комбинации, что повышает эффективность терапии эпилепсии и улучшает ее переносимость. В экспериментах при моделировании судорожных приступов у животных леветирacetам усиливал эффекты фенобарбитала, карбамазепина, вальпроатов, а при эпилептическом

статусе был эффективен в комбинации с диазепамом даже в субтерапевтических дозах.

Kwan и Brodie (2000) при наблюдении 248 пациентов, которых переводили на другую ПЭП или комбинированную терапию с неэффективной монотерапией, пришли к выводу, что добавление второго ПЭП намного эффективнее, чем стратегия переклочения: 26 и 17% избавления от приступов при 12 и 26% побочных эффектов соответственно. При этом комбинации блокаторов натриевых каналов и ПЭП с множественными механизмами действия, включая леветирacetам, обеспечивали достоверно более высокий терапевтический ответ (36%), чем другие комбинации (7%), хотя практическая имплементация этих данных ограничена тем, что исследование было ретроспективным и без контрольной группы.

Одним из ПЭП нового поколения для адьювантной терапии парциальных приступов с или без вторичной генерализации у пациентов старше 16 лет является лакозамид (Вимпат, УСВ). Механизм протиепилептического действия этой молекулы уникален среди ПЭП. В рамках плацебо-контролируемых исследований III фазы SP667, SP754 и SP755 лакозамид назначали как в дополнение

## Скорочена інформація про препарат.

Регістраційне посвідчення, № UA/10825/01/01, № UA/10825/01/02, № UA/10825/01/03, № UA/10825/01/04, № UA/10825/02/01. Діюча речовина, 1 таблетка містить 50 мг, 100 мг, 150 мг або 200 мг лакозаміду; 1 мл розчину для інфузій містить лакозаміду 10 мг. Лікарська форма, Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група, Інші протиепілептичні засоби. Код АТС N03 AX18. Показання, Допоміжна терапія для лікування парціальних судом, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, у пацієнтів з епілепсією віком від 16 років у складі комплексної терапії. Протипоказання, Гіперчутливість до діючої речовини або допоміжних речовин. Атриовентрикулярна блокада II або III ступеня. Спосіб застосування та дози, Таблетки, Початкова доза 50 мг двічі на день. Через 1 тиждень дозу збільшують до 100 мг двічі на день. Застосування препарату також може бути розпочато з одноразової навантажувальної дози – 200 мг, надалі, приблизно через 12 год, застосовують підтримуючу дозу до 100 мг двічі на день (200 мг/день). Підтримуючу дозу можна збільшувати кожного тижня по 50 мг двічі на день до максимальної добової дози 400 мг/добу. Додатково для розчину для інфузій, Застосовують як альтернативне лікування пацієнтам, яким тимчасово неможливо приймати препарат перорально. Рекомендовано застосування препарату внутрішньовенно двічі на добу протягом не більше 5 днів. Розчин вводять внутрішньовенно протягом від 15 до 60 хвилин двічі на день. Побічні реакції, Запаморочення, головний біль, порушення ходи, рівноваги та координації, падіння, порушення уваги та пам'яті, когнітивний розлад, сонливість, тремор, м'язовий спазм, ністагм, гіпостезія, дизартрія, депресія, стан сплутаної свідомості, безсоння, диплопія, затьмарення зору, вертиго, нудота, блювання, запор, метеоризм, астенія, втома, висипання, медикаментозна гіперчутливість та ін. Період вагітності або годування груддю, Препарат не застосовують у період вагітності крім випадків, коли лікування необхідне (якщо користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода), у період годування груддю прийом препарату припиняють. Діти, Не рекомендується застосовувати у дітей віком до 16 років. Категорія відпуску, За рецептом.

Повна інформація про препарат Вимпат® міститься в інструкції для медичного застосування.

Посилання, 1. Villanueva et al. / Epilepsy Behav. – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 298-304.

CNS-PRM-032695-062014

## Коли монотерапії недостатньо<sup>1</sup>

**ВІМПАТ®**  
лакозамід

ВІМПАТ® 100 мг  
Лакозамід  
14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

ВІМПАТ® 50 мг  
Лакозамід  
14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

ВІМПАТ® 150 мг  
Лакозамід  
56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

ВІМПАТ® 200 мг  
Лакозамід  
56 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

ВІМПАТ®  
30 мг/мл  
Розчин для інфузій  
Лакозамід  
Для медичного застосування

UCB THE EPIL E I

Отримати додаткову інформацію про препарати Ви можете у Представництві «UCB Pharma GmbH» в Україні за адресою:

к «классическим» блокаторам натриевых каналов (карбамазепину, окскарбазепину, ламотриджину, фенитоину, всего у 1077 пациентов), так и в дополнение к ПЭП с другими механизмами действия (у 231 пациента). Post-hoc анализ этих исследований (Sake et al., 2010) обнаружил, что 50% терапевтический ответ чаще достигался именно в последней группе – у пациентов, которые получали лакосамид в дополнение к препаратам, механизм действия которых не связан с блокадой натриевых каналов. Ответ был дозозависимым, самый высокий уровень (80%) наблюдался на максимальной дозе лакосамида 600 мг/сут, в то время как в общей когорте исследований (без разделения на механизмы действия ПЭП) частота терапевтического ответа на дозе лакосамида 600 мг/сут составила 48,6%. При этом частота побочных эффектов была меньшей в группе пациентов, которые получали лакосамид в дополнение к препаратам, не блокирующим натриевые каналы, особенно в минимальной дозе 200 мг/сут. В этой группе терапию лакосамидом намного реже отменяли по причине непереносимых побочных эффектов, чем в группе, где лакосамидом усиливали терапию блокаторами натриевых каналов.

Лектор привел данные собственного исследования лакосамида, который назначался 80 пациентам на терапии блокаторами натриевых каналов и 59 пациентам в дополнение к ПЭП с другими механизмами действия. Результаты лечения не различались статистически достоверно, но была отмечена тенденция к более высокой эффективности лакосамида в комбинации с ПЭП, не блокирующими натриевые каналы. Уменьшение частоты припадков более чем на 50% наблюдалось у 40 против 27,5% пациентов в группе с блокаторами

натриевых каналов, а свобода от припадков – в 22 и 14% случаев соответственно.

Практическая ценность результатов ограничена небольшим размером выборки, относительно коротким периодом наблюдения (в среднем 17,7 мес в группе с блокаторами натриевых каналов и 14,8 мес в подгруппе с другими ПЭП), а также исходными различиями между группами. Тем не менее получен еще один сигнал о том, что лакосамид является оптимальным дополнением к терапии ПЭП, не блокирующими натриевые каналы.

Е. Trinka рекомендовал при назначении лакосамида (во время титрации дозы) снижать дозу блокаторов натриевых каналов, если они были назначены ранее, вплоть до полной их отмены, поскольку в его исследовании отмечалась тенденция к усилению типичных для этого класса ПЭП побочных эффектов, таких как головокружение, после присоединения лакосамида. Такую схему он назвал перекрестной титрацией.

В испанском многоцентровом обсервационном исследовании RELACOVA изучали эффективность и переносимость лакосамида у пациентов с парциальной эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. Участниками были 158 пациентов среднего возраста (42 года) с частотой приступов в среднем 19 в месяц и приемом 5 и более ПЭП в анамнезе. Лакосамид присоединялся к предыдущей противоэпилептической терапии. По результатам 12 мес наблюдения 24,1% пациентов полностью избавились от припадков, у 46,8% отмечалось уменьшение частоты припадков более чем наполовину. 49,4% участников исследования испытывали один или более побочных эффектов за период наблюдения, однако 69,6%

пациентов продолжали прием лакосамида на 12-м месяце наблюдения, что расценивается как достаточно высокий процент удержания на терапии. Анализ по механизмам действия ПЭП, которые применялись в комбинации с лакосамидом, снова показал преимущества от сочетания с препаратами, не блокирующими натриевые каналы: 65,3% пациентов с уменьшением частоты припадков более чем наполовину против 37,5% в группе с блокаторами натриевых каналов; 34,7% больных свободных от припадков против 17,3% соответственно.

Похожие результаты были получены в 6-месячном исследовании VITOVA, которое проводилось в Германии для оценки эффективности и безопасности лакосамида в качестве второго ПЭП в комбинации. Наблюдалась тенденция к более высокой результативности комбинаций лакосамида с ПЭП, которые не являются блокаторами натриевых каналов по механизму действия. Дополнительный анализ определил категории пациентов, которые получили наибольшую пользу от присоединения лакосамида. Это участники старше 65 лет, лица с длительностью эпилепсии менее 5 лет и, что особенно важно, пациенты, у которых лакосамид был первым дополнением к монотерапии. В последней подгруппе снижение частоты припадков более чем наполовину отмечалось у 81,3% из 112 пациентов, а полное избавление от припадков – у 55,4% (в общей популяции исследования – 70,2 и 40,7% соответственно).

Лакосамид (Вимпат) – один из немногих ПЭП, которые производятся как в пероральной, так и в форме раствора для внутривенных инфузий. Лектор привел данные исследований, которые демонстрируют потенциал использования лакосамида у пациентов с эпилептическим

статусом, хотя оптимальные дозы и скорость инфузии еще не определены. Основываясь на существующих доказательствах и собственном опыте, лектор рекомендовал применение лакосамида на втором шаге купирования эпилептического статуса, а именно при неэффективности транквилизаторов и фенобарбитала, в дозах 5-6 мг/кг массы тела пациента и при скорости внутривенного введения 40-80 мг/мин.

На основании изложенного лектор сделал следующие выводы.

- Фармакорезистентность эпилепсии определяет большую часть медико-социального бремени этого заболевания в мире.

- Стратегия усиления (добавления ПЭП) является стратегией рациональной полифармакотерапии эпилепсии при условии комбинирования ПЭП с разными механизмами действия для обеспечения максимального синергизма противоэпилептических эффектов и минимизации побочных явлений.

- Данные рандомизированных контролируемых, ретроспективных и открытых когортных исследований указывают на высокую эффективность и безопасность комбинаций лакосамида с ПЭП, которые не являются блокаторами натриевых каналов.

- Внутривенная форма лакосамида демонстрирует многообещающие результаты у пациентов с эпилептическим статусом.

- Необходимы дальнейшие исследования стратегии адьювантной терапии с прямыми сравнениями разных комбинаций ПЭП, а также фундаментальные исследования для лучшего понимания механизмов действия ПЭП.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



**Кеппра®**  
леветирацетам

**Стабільний контроль над нападами – запорука активного життя пацієнтів з епілепсією<sup>1,2</sup>**



Посилання. 1. Cuba R. et al. Long-term levetiracetam treatment in patients with epilepsy: 3-year follow up / Acta Neurol Scand. – 2010. – Vol. 121. – P. 83-88. 2. Hagemann A. et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy / Epilepsy Res. – 2013 Mar. – Vol. 104, № 1-2. – P. 140-150.

#### Скорочена інформація про препарат.

Ресстраційне посвідчення, № UA/9155/01/01, № UA/9155/01/02, № UA/9155/01/03, № UA/9155/02/01. Діюча речовина, 1 таблетка містить 250 мг, 500 мг або 1000 мг леветирацетаму; 1 мл розчину містить леветирацетаму 100 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Розчин оральний. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Код АТС N03AX14. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів у дорослих і підлітків віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. У складі комплексної терапії при лікуванні: парціальних нападів у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію (таблетки); парціальних нападів у дорослих і дітей віком від 1 місяця, хворих на епілепсію (розчин оральний); міоклонічних судом у дорослих і підлітків від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію; первинногенералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. Протипоказання. Гіперчутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. Додатково для розчину: пацієнтам від 65 років, при тяжких порушеннях функції печінки або ниркової недостатності. Спосіб застосування та дози. Монотерапія. Для дорослих і підлітків від 16 років початкова доза складає 500 мг на добу. Через 2 тижні дозу можна збільшити до початкової терапевтичної – 1000 мг. Максимальна добова доза становить 3000 мг. У складі комплексної терапії. Дорослі (≥18 років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла 50 кг або більше – початкова терапевтична доза становить 1000 мг/добу. Дозу можна збільшувати або зменшувати на 1000 мг/добу кожні 2-4 тижні до 3000 мг/добу. Немовлята віком 6-23 місяці, діти (2-11 років) та підлітки (12-17 років) з масою тіла менше 50 кг – початкова терапевтична доза становить 10 мг/кг двічі на добу. Дітям з масою тіла до 25 кг призначають препарат Кеппра® у лікарській формі розчину для перорального застосування 100 мг/мл. Немовлята віком від 1 до <6 місяців – початкова терапевтична доза становить 7 мг/кг двічі на добу. Побічні реакції. Астенія, стомлюваність, сонливість, головний біль, амнезія, атаксія, судороги, запаморочення, гіперкінезія, тремор, порушення рівноваги, розлади уваги, порушення пам'яті, агресія, збудження, депресія, безсоння, дратівливість, вертиго, диплопія, міалгія, кашель, назофарингіт, тромбоцитопенія, біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик зростає при супутньому застосуванні топірамату) та ін. Застосування в період вагітності або годування груддю. Препарат не застосовують у період вагітності крім випадків абсолютної необхідності: годування груддю не рекомендоване. Діти. Для таблеток: не рекомендовано застосування дітям віком до 6 років. Дітям до 6 років або маса тіла яких менше 25 кг, лікування слід розпочинати з препарату у формі орального розчину. Для розчину орального: дитячий вік до 1 місяця. Категорія відпуску. За рецептом.

Повну інформацію про препарат Кеппра® містить інструкція для медичного застосування.

Інформація для публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.



# NeuroSummit 2014: в авангарде

**10-13 сентября в г. Одессе состоялся 6-й ежегодный Международный неврологический симпозиум NeuroSummit 2014, объединивший ведущих отечественных специалистов в различных областях медицины и их зарубежных коллег для обсуждения наиболее актуальных вопросов диагностики и лечения неврологических и психиатрических заболеваний, а также современных возможностей терапии и улучшения качества жизни пациентов с острым и хроническим болевым синдромом.**

Начиная с первых минут и на протяжении всего периода проведения симпозиума в стенах ТЦ «Сады Победы» царил торжественная атмосфера. Дружественный тон мероприятию задали члены президиума NeuroSummit 2014, которые в своем приветственном слове поблагодарили всех участников и гостей форума за присутствие, а также выразили уверенность в том, что обмен опытом между ведущими украинскими и зарубежными специалистами окажет значительное влияние на уровень лечебно-диагностической помощи пациентам с неврологическими и психиатрическими заболеваниями в нашей стране, а также будет способствовать повышению качества жизни этой сложной категории больных.

**Доктор медицинских наук, профессор Kestutis Petrikonis (Литовский университет медицинских наук, г. Каунас, Литва)** представил доклад «Боль и спастичность при рассеянном склерозе: практические вопросы и решения». Выступающий отметил, что в настоящее время в Литве насчитывается около 3 тыс. пациентов с рассеянным склерозом (РС), при этом 750 из них включены в регистр и получают лечение препаратами интерферона и глатирамера ацетатом. После на примере клинических случаев из собственной практики профессор продемонстрировал потенциальные сложности, с которыми может столкнуться врач-невролог в процессе классификации состояния больных РС, на фоне лечения начинающих предъявлять жалобы на болевой синдром или парестезии, а также остановился на нюансах использования шкалы EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации). Докладчик указал на то, что, согласно последним исследованиям, распространенность болевого синдрома при РС достигает 63% и формируется преимущественно за счет головной боли (43%), нейропатической боли в конечностях (26%), боли в спине (20%), болезненных мышечных спазмов (15%), синдрома Лермитта (16%), невралгии тройничного нерва (3,8%). В соответствии с классификацией A. Trüni и соавт. (2013), учитывающей механизмы возникновения болевых ощущений у пациентов с РС, боль делится на нейропатическую (постоянная боль в конечностях, невралгия тройничного нерва, симптом Лермитта), смешанную (болезненные тонические мышечные спазмы, боль от спастичности) и ноцицептивную (боль с локализацией в стволе зрительного нерва, боль, развивающаяся в различных отделах опорно-двигательного аппарата вследствие постуральных изменений). При этом другие болевые синдромы (постоянная боль в теле, лице, радикулярная боль) могут быть связаны с демиелинизацией спиноталамического тракта и зоной входа задних корешков в спинной мозг.

Далее К. Petrikonis рассмотрел механизмы развития боли при РС в рамках разбора конкретных клинических ситуаций. Выступающий отметил, что 65% пациентов с РС предъявляют жалобы на головную боль, тогда как лечение интерфероном  $\beta$  и другими препаратами нередко способствует ее усугублению при сопутствующей мигрени. Также профессор остановился на нюансах использования натрия вальпроата,



топирамата, трициклических антидепрессантов,  $\beta$ -адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных средств, финголимода и ботулотоксина в лечении больных с мигренью при РС, подчеркнув, что, согласно результатам исследования, проведенного в г. Каунасе в 2010 г., у пациентов в период обострения РС боль носит более выраженный пароксизмальный характер, а также отличается по фенотипу и уровню болевой порога от боли в период ремиссии заболевания. В целом современная концепция лечения болевого синдрома при РС сводится к назначению антиконвульсантов при пароксизмальной боли, антидепрессантов или опиоидов при смешанных алгиях и каннабиноидов при боли со спастическим компонентом. Кроме этого, рекомендуется использовать методы физио-, кинезио- и психотерапии.

Профессор К. Petrikonis также остановился на механизмах развития, клинических проявлениях и методах оценки спастичности, отметив, что оптимальными средствами коррекции болезненных тонических мышечных спазмов следует считать блокаторы натриевых каналов, а боли на фоне спастического компонента — баклофен, габапентин и каннабиноиды, поскольку эти средства позволяют снизить мышечную активность, непосредственно влияющую на выраженность алгического синдрома.

**Член Британской ассоциации психофармакологии, доктор медицинских наук Михаил Михайлович Орос (Ужгородский национальный университет)** выступил с докладом «Антидепрессивный ноктюрн в исполнении врача-невролога», в котором он указал на то, что в настоящее время 70% всех госпитализаций в стационар психиатрического профиля обусловлены именно депрессией, при том что даже в США только 21% пациентов с этим заболеванием получают адекватное лечение. Согласно данным исследований, наиболее подвержены депрессии безработные люди (12,7%), женщины, ухаживающие за детьми, больными и лицами пожилого возраста (11,3%), работники общепита (10,3%), врачи (9,6%), ученые, архитекторы и инженеры (4,3%). По информации Всемирной организации здравоохранения, распространенность депрессии в популяции достигает 5-6%, при этом у 10% мужчин и 25% женщин как минимум 1 раз в жизни регистрировался эпизод депрессии. Выступающий отметил, что

в неврологии депрессивное расстройство сопутствует таким состояниям, как эпилепсия (20-50%), деменция (30-60%), хронический болевой синдром (60-80%), психосоматозы (70-90%), РС (50%), а также нередко развивается на фоне перенесенного инсульта (30-50%). Депрессия является крайне актуальной проблемой в современной медицине, поскольку это состояние нередко ассоциируется с суицидальными попытками, повышает риск развития и смертность пациентов от инсульта, увеличивает частоту фатальных желудочковых аритмий, сопровождается иммуносупрессией, соматическими расстройствами и болевым синдромом. В частности, установлено, что у пациентов с депрессией регистрируются повышение уровня внутриклеточного свободного кальция в тромбоцитах, гиперчувствительность серотониновых и катехоламиновых рецепторов, гиперпродукция фактора IV и  $\beta$ -тромбоглобулина. Это приводит к усилению вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов, сопровождающейся повышением концентрации катехоламинов в крови, усугубляющих агрегацию и способствующих прогрессированию тромбообразования. Подобные изменения лежат в основе развития острых нарушений мозгового кровообращения и ишемических инсультов. Кроме того, по данным R.M. Carney и соавт. (2005), при проведении холтеровского мониторинга ЭКГ у пациентов с депрессией было выявлено снижение вариабельности сердечного ритма, играющего ключевую роль в формировании фатальных желудочковых аритмий. Сегодня уже не вызывает сомнения тот факт, что аритмии при депрессии являются основным фактором риска развития микроэмболизации сосудов головного мозга, транзиторных ишемических атак и инсультов.

Особое внимание выступающий уделил механизму развития заболевания, особенностям дифференциальной диагностики и структурно-функциональным изменениям в центральной нервной системе, вызванным депрессией. Им была проанализирована современная концепция терапии депрессии, а также рассмотрены преимущества и недостатки отдельных групп лекарственных средств и конкретных препаратов с антидепрессивной активностью — трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы, мапротилина, миансерина, кломипрамина, тразодона, флуоксетина, сертралина, пароксетина, флувоксамина,

эсциталопрама, миртазапина, венлафаксина, дулоксетина, бупропиона. Кроме этого, были освещены вопросы альтернативных вариантов терапии депрессии с применением методики депривации сна, внутривенного введения кетамина, глубокой стимуляции головного мозга, препаратов лития, тиреоидных гормонов, метилфенидата, пиндолола, а также длительности лечения. Профессор М.М. Орос отметил, что, несмотря на эффективность и популярность в психиатрии селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, специалистам следует сохранять настороженность в отношении развития серотонинового синдрома, ассоциированного с их применением и проявляющегося дезориентацией, гипоманией, агитацией, возбуждением, резким изменением температуры тела, диареей, гипертонией, тахикардией, атаксией, гиперрефлексией и профузной потливостью.

Докладчик резюмировал, что в настоящее время антидепрессанты успешно используются не только в терапии депрессии, но и в лечении пациентов с болью в спине, кардиоваскулярными заболеваниями, нейропатической болью, инсультом, болезнью Паркинсона и мигренью.

**Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая отделом сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Светлана Михайловна Кузнецова** коснулась возрастных аспектов ишемического инсульта, отметив, что за период с 1993 по 2000 г. возрастная структура заболеваемости инсультами в Украине изменилась за счет увеличения доли больных среднего возраста (39-59 лет) с 12 до 26%. Она рассказала об особенностях строения атеросклеротических бляшек, подчёркнув, что результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов среднего возраста, перенесших ишемический инсульт, количество гиперэхогенных атеросклеротических бляшек достоверно меньше, а гипоэхогенных — больше по сравнению с больными пожилого возраста. Также профессор С.М. Кузнецова уделила внимание изменениям содержания основных метаболитов в белом веществе лобной области и сером веществе затылочной области головного мозга у больных среднего и пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, частоте выявления сигнала Lac в различных участках ткани головного мозга у данных категорий больных, а также каскаду биохимических реакций при ишемии головного мозга. Ключевую роль в этом процессе играют нарушение ионного гомеостаза (ослабление активности Na/K-АТФазы), приводящее к энергетическому дефициту, глутамат-кальциевая нейротоксичность, активация NMDA-рецепторов, снижение темпов биосинтеза и усиление деградации фосфолипидов (увеличения количества фосфолипазы A2) в клеточных мембранах. Кроме этого, при ишемии происходят включение апоптозных механизмов (повышение концентрации ферментов каспаз, экспрессия антиапоптозного гена BCL-2), нарастание активности провоспалительных цитокинов и активизация аутоиммунных процессов, нейромедиаторные нарушения (снижение содержания  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, ацетилхолина, дигидроксифенилаланина), уменьшение активности антиоксидантной системы, ослабление биосинтеза глутатиона, интенсификация свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов. Таким образом, энергетический дефицит является важным звеном функционально-метаболических нарушений, обусловленных ишемией мозга. Дефицит макроэргических соединений запускает глутамат-кальциевый каскад, влияет на процессы

# Современной неврологии и психиатрии

оксидантного стресса. С.М. Кузнецова подчеркнула, что эффективными средствами для быстрой коррекции энергетического дефицита в клетке являются комбинированные препараты на основе янтарной кислоты, рибофлавина, рибоксина и никотинамида, обладающие энергокорректирующим, антиоксидантным и антигипоксическим действием. Они могут использоваться при острых нарушениях мозгового кровообращения и их последствиях, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) I-III стадии, хронической ишемии головного мозга, токсических и гипоксических энцефалопатиях, посленаркозном угнетении сознания, ишемии мозга у недоношенных новорожденных (28-36 нед) и в профилактике неврологических осложнений в кардиохирургии. Кроме этого, подобные препараты при хронической ишемии мозга и в восстановительный период инсульта улучшают когнитивные функции (мышление, концентрацию и переключаемость внимания, качество кратко- и долговременной памяти), повышают уровень социально-бытовой активности. Также в лечении пациентов с ишемическим инсультом хорошую эффективность продемонстрировали лекарственные средства на основе мелдония. Активность этого соединения реализуется за счет интенсификации митохондриального аэробного окисления глюкозы, синтеза оксида азота, повышения активности антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы), снижения уровня липопротеинов очень низкой плотности, блокады синтеза карнитина и торможения  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот в митохондриях.

С.М. Кузнецова рассказала о преимуществах препаратов, содержащих в своем составе  $\beta$ -аминомасляную и  $\gamma$ -амино- $\beta$ -оксимасляную кислоты, магния глутамата гидробромид, витамин В<sub>6</sub>, обладающих анксиолитическим, антидепрессивным, адаптогенным, ноотропным, церебротоническим, соматотропным, вегетостабилизирующим и антиконвульсивным эффектами. Благодаря разнонаправленному действию такие препараты оказываются эффективными в различных клинических ситуациях – при инсульте, транзиторной ишемической атаке, астеновегетативном, астеническом, астенодепрессивном синдромах на фоне неврологической патологии (ДЭ, черепно-мозговой травмы, инсульта), неврозах, неврастениях, ипохондрии, депрессии, вегетососудистой дисфункции, ишемической болезни сердца, мигрени, головной боли напряжения и других заболеваниях.

**Доктор медицинских наук, профессор Татьяна Николаевна Слободин (кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев)** рассмотрела проблему профилактики прогрессирующих когнитивных нарушений (КН). Распространенность деменции увеличивается во всем мире, а выживаемость пациентов с этим заболеванием благодаря надлежащему уходу и применению антибиотиков составляет 10 лет и более. Наиболее частыми причинами деменции являются болезнь Альцгеймера (БА), ее сочетание с цереброваскулярной патологией (20%), изолированные цереброваскулярные расстройства и деменция с тельцами Леви (по 10%). При этом на долю потенциально обратимых деменций приходится 5% случаев заболевания, которые связаны с депрессией, интоксикацией лекарственными препаратами, нормотензивной гидроцефалией, инфекционными поражениями, неопластическими процессами, кардиоваскулярной патологией, субдуральными гематомами, а также метаболическими (эндокринными) заболеваниями. Ключевую роль в развитии

цереброваскулярных заболеваний играют факторы, связанные непосредственно с изменениями в сосудистом бассейне головного мозга (атеросклероз, артериосклероз, амилоидная ангиопатия, васкулиты, сосудистые аномалии), сердце (фибрилляция предсердий, эндокардиты, кардиомиопатия) и крови (гемоглобино- и коагулопатии). Далее Т.Н. Слободин представила клинические примеры формирования деменции на фоне цереброваскулярных заболеваний, подчеркнув, что, по данным литературы, факторами риска возникновения геморрагических очагов при амилоидной ангиопатии служат артериальная гипертензия, легкая травма головы, тромболитическая, антикоагулянтная, антитромбоцитарная и антиамилоидная терапия. Клинически КН сосудистой этиологии проявляются психомоторной замедленностью, сложностью концентрации внимания, расстройствами произвольного внимания (трудностями переключения с одного этапа деятельности на другой или отвлечением от намеченной программы), аналитических способностей (трудностями в обобщении понятий), снижением инициативы и мотивации, зрительно-пространственными нарушениями. При этом память на текущие события, запоминание и воспроизведение событий жизни у данной категории пациентов не изменяются.

Отдельное внимание выступающая уделила деменции при БА, подчеркнув, что это состояние связано с атрофией мозга вследствие гибели нейронов в медиобазальных отделах височной и лобной долей из-за отложения амилоида в тканях мозга и сосудах в результате носительства гена апополипротеина Е4. Симптомами БА являются изменения памяти от эпизодической забывчивости до резкого снижения памяти на текущие события и события последних лет, прогрессирующие вплоть до тотальной амнезии, изменения речи от элементов амнестической афазии до речевой аспонтанности и логореи, оптико-пространственная агнозия, аграфия и алексия. Далее профессор Т.Н. Слободин перешла к современным возможностям терапии больных с деменцией при БА, перечислив основные средства медикаментозной коррекции данного состояния – антихолинэстеразные препараты (донепезил, галантамин, ривастигмин) и блокаторы NMDA-рецепторов (мемантин). Докладчик отметила, что в настоящее время назначением антихолинэстеразных препаратов считается целесообразным уже при начальных проявлениях деменции альцгеймеровского типа независимо от возраста больного, а мемантин показан к назначению при средней и тяжелой степени БА, в т.ч. в комбинации с ингибиторами холинэстеразы. При этом наличие множественных очагов сосудистого происхождения, подтвержденных результатами магнитно-резонансной томографии, коррелирует с укорочением преклинической фазы БА.

Представляя данные клинических исследований, организованных с целью изучения взаимосвязи хронических сосудистых заболеваний головного мозга и БА, профессор указала на то, что у пациентов с БА и сочетанными множественными немными инфарктами в подкорковых областях обнаруживаются более выраженные клинические признаки деменции наряду с менее выраженными маркерами БА при аутопсии в сравнении с больными БА без сопутствующей цереброваскулярной патологии. В то же время мелкие субкортикальные очаги инфарктов в 10 раз чаще наблюдаются при проведении аутопсии в мозге больных с выраженной патологией альцгеймеровского типа, чем у пациентов того же возраста без признаков БА. Согласно результатам этих исследований, адекватный контроль сосудистых



факторов риска и оптимальная лечебная стратегия позволяют отсрочить начало и затормозить прогрессирование деменции у больных БА. Также Т.Н. Слободин рассказала о преимуществах длительной терапии пациентов с деменцией ницерголином, когнитивном резерве и методах профилактики деменции – двигательной и интеллектуальной активности, формировании стрессоустойчивости, снижении кардиоваскулярного риска, профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний, контроле состояний, сопровождающихся гипоксией и провоспалительными реакциями.

**Доктор медицинских наук, профессор Валентина Алексеевна Яворская (кафедра невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования)** затронула вопросы, связанные с хронической церебральной ишемией, лежащей в основе КН. ДЭ – это синдром медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга с развитием множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и постепенно нарастающими дефектами функций мозга, зачастую отличающийся длительным периодом бессимптомного течения. Иногда симптоматику ДЭ формируют острые церебральные дисциркуляторные нарушения (включая инфаркты), протекающие субклинически. В.А. Яворская проанализировала диагностические критерии ДЭ, отметив, что в клинической классификации хронических нарушений мозгового кровообращения выделяются начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (асимптомные ишемические нарушения в мозге, фаза латентной недостаточности мозгового кровообращения) и непосредственно 3 стадии ДЭ. При этом тестирование пациентов предусматривает использование одного из инструментов: MMSE, MoCA, теста рисования часов, батарею лобной дисфункции. Затем профессор охарактеризовала клинические проявления ДЭ в зависимости от стадии заболевания, подчеркнув, что продолжительность жизни пациентов и ее качество напрямую зависят от сохранности когнитивных функций, изменениям которых в последние годы исследователи уделяют особое внимание. Это обусловлено тем, что КН являются результатом не только инволютивных процессов, но и дисметаболических, соматических нарушений, а также могут выступать в качестве начальных признаков неврологических заболеваний – инсультов, ДЭ, БА, болезни Паркинсона, РС. Доказано, что частота встречаемости КН в популяции увеличивается с 39% (у пациентов в возрасте <60 лет) до 82% (у лиц  $\geq 80$  лет). Выступающая также рассмотрела гемодинамический, метаболический и гемостатический механизмы развития ДЭ, заметив, что всем пациентам молодого и пожилого возраста, набравшим соответственно менее 28 и 24 баллов по шкале MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), показано углубленное

нейропсихологическое обследование в связи с высокой вероятностью развития деменции.

Деменция – это приобретенный синдром, характеризующийся хроническим прогрессирующим снижением когнитивных функций, нарушающим жизнедеятельность человека. Некоторые варианты деменции, включая деменцию вследствие сосудистого поражения, считаются потенциально обратимыми. Патоморфологические исследования показали, что БА, являющаяся ведущей причиной развития деменции, отличается истончением серого вещества головного мозга, уменьшением количества нейронов, потерей синаптических связей, появлением сенильных бляшек и нейрофибрилярных клубочков. Прежде всего, при БА в патологический процесс вовлекаются лобная, теменная и височная доли головного мозга. Кроме того, большое значение имеет повреждение критически важных глубинных структур головного мозга – гиппокампа, миндалевидного тела, базального ядра Мейнерта. Профилактика ДЭ предполагает активное выявление и адекватное лечение артериальной гипертензии, предупреждение кардиоэмболических осложнений, коррекцию показателей гемостаза и липидного спектра крови. Достижению этих целей способствуют нормализация массы тела, ограничение потребления поваренной соли, уменьшение употребления алкоголя, жиров и холестерина, отказ от курения, обогащение рациона калием, магнием и кальцием, соблюдение режима физической активности, психоэмоциональная разгрузка и релаксация. По словам профессора В.А. Яворской, в настоящее время в лечении синдрома КН используется огромный арсенал лекарственных средств –  $\alpha$ -липоевая кислота, церебролизин, цитиколин, оксиметилэтилпиридина сукцинат, ницерголин, холина альфосцерат, глицин, фенибут, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, кальция гопантент, пирацетам, пентоксифиллин, винпоцетин и др. Поскольку для всех КН характерен дефицит ацетилхолина в мозге, лечение этих состояний должно включать антихолинэстеразные препараты – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), а также антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин).

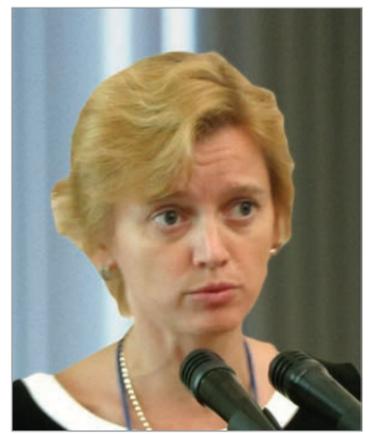
Докладчик подытожила, что в настоящее время радикального лечения деменции не существует. При этом установлено, что концентрат церебролизина обладает способностью улучшать когнитивные функции, снижать темпы прогрессирования ДЭ и риск развития острых нарушений мозгового кровообращения и депрессии. В целом выбор фармакотерапии для лечения деменции должен основываться на переносимости, профиле побочных действий, удобстве приема и стоимости лекарственных средств.

Подготовил **Антон Пройдак**



# Головная боль: что нового?

**25-26 сентября при поддержке Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца и ОО «Академия практикующих неврологов» состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний нервной системы». В рамках многочисленных секций и пленарных заседаний обсуждались аспекты ведения и возможности улучшения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом, острыми нарушениями мозгового кровообращения, черепно-мозговыми травмами, болезнью Паркинсона, деменцией, диабетической полинейропатией, болевыми синдромами в области спины и др. Наряду с рассмотрением инновационных диагностических методов, результатов последних испытаний и современных открытий в области тяжелых заболеваний особое внимание клиницисты уделили путям решения вечной, как мир, проблемы – лечению головной боли (ГБ). Критический анализ существующих подходов и стратегий купирования ГБ, разработанных в последние годы, позволяет сделать неутешительный вывод: зачастую «новые» решения являются ничем иным, как несколько модифицированной и давно известной широкой врачебной аудиторией тактикой. Насколько проблематичной для самочувствия пациента и его повседневной активности может быть «безобидная», на первый взгляд, ГБ? В каких клинических ситуациях следует немедленно «бить тревогу»? Что действительно нового и действенного может предложить практикующим неврологам современная фармацевтика? На эти и другие важные вопросы, акцентируя внимание на анализе собственных практических наблюдений, ответила доцент кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии (НМАПО) им. П.Л. Шупика Елена Игоревна Асауленко.**



Е.И. Асауленко

– ГБ может быть симптомом множества соматических заболеваний. По данным информационного бюллетеня Всемирной организации здравоохранения за 2012 г., распространенность ГБ среди взрослого населения на глобальном уровне составляет 47%.

**Нет единой причины возникновения ГБ – ее появление может быть обусловлено стрессами, дефицитом сна, вредными привычками, неправильным рационом, сопутствующей патологией, изменением погоды, длительной работой за компьютером и даже солнечным светом.**

С разнообразием клинических форм ГБ, выраженной эмоциональной окраской при описании ее пациентами («колющая», «стреляющая», «давящая», «распирающая», «сверлящая» и др.), а также высокой встречаемостью (ГБ может сопровождать более 50 заболеваний) связаны сложности в проведении диагностики. В итоге пациенты, страдающие ГБ, вынужденно принимают участие в своего рода медицинском квесте, до момента обращения к неврологу успевают посетить ряд специалистов различного профиля. Увы, даже тщательное соблюдение полученных рекомендаций (следует отметить, что часто они противоречат друг другу) не избавляет больных от назойливой спутницы – ГБ сохраняется и значительно ухудшает качество жизни.

Согласно классификации ГБ 2-го пересмотра (разработана Международным обществом ГБ, 2003 г.) выделяют:

1) первичные ГБ (мигрень; ГБ напряжения; пучковая (кластерная) ГБ и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии; другие первичные ГБ);

2) вторичные ГБ (связанные с травмой головы и/или шеи, сосудистыми поражениями черепа и шейного отдела позвоночника, несосудистыми внутричерепными поражениями, использованием различных веществ или их отменой, инфекциями, нарушениями гомеостаза, психическими заболеваниями, поражением структур черепа или лица);

3) краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли и другие ГБ.

ГБ напряжения составляет основной пул первичных ГБ (более 70%), частота мигрени ниже – 20%, редко встречаются кластерная и другие формы ГБ. Считается, что мигрень – это удел молодых, так как чаще поражаются люди трудоспособного возраста.

Сотрудники нашей кафедры активно изучают проблему ГБ. И хотя количество обследованных пациентов пока небольшое (30 человек), практические наработки созвучны с результатами зарубежных экспертов и представляют практическую ценность. А модель патогенеза мигрени рассматривается и тщательно анализируется нами с позиции ее универсальности при других формах ГБ.

Установлена взаимосвязь мигрени и других патологических состояний. Мета-анализ исследований, выполненных до 2004 г., показал, что риск ишемического инсульта у больных с мигренью возрастает (более значимо в случае мигрени с аурой), а у молодых женщин, получающих контрацептивы, его вероятность максимальна (Etmnan M. et al., 2005). В некоторых испытаниях мигрень была ассоциирована с клинически немыми повреждениями мозга, чаще белого вещества (Igarashi H. et al., 1991; Shwartz R.H. et al., 2004). Подтверждено, что даже в случае отсутствия дополнительных факторов риска развития цереброваскулярной патологии лица с мигренью имеют более высокую вероятность наличия очагов гиперинтенсивности по результатам магнитно-резонансной томографии в сравнении с таковой у пациентов, не страдающих мигренью.

Отмечается снижение плотности серого вещества в лобной, лимбической и теменной областях, в стволе мозга и чечевичеобразном ядре, уменьшение плотности белого вещества в лобных долях, снижение степени анизотропии лобных долей, повышение плотности белого вещества в мозжечке у больных с частотой приступов мигрени  $\geq 3$  в месяц (Denuelle M. et al., 2008).

У пациентов, длительно страдающих мигренью (более 15 лет) с высокой частотой приступов (более 3 в месяц), повышена вероятность обнаружения патологических очагов по данным нейровизуализационного исследования в сравнении с аналогичным показателем у больных, имеющих небольшой стаж заболевания и низкую частоту приступов.

Высокая вероятность развития инсульта у пациентов с мигренозной болью объясняется увеличением риска развития венозной тромбоземболии, активацией тромбоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарной агрегации.

В настоящее время группа ученых нашей кафедры совместно с экспертами клиники, расположенной в г. Нью-Йорке и специализирующейся в вопросах боли, занимается поиском причин появления очагов гиперинтенсивности. Рассматриваются гипотезы возможного провоцирующего влияния на их развитие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и истощения серотонинергической антиноцицептивной системы.

Выделяют мигрень с аурой (приблизительно в 15-20% случаев) и без ауры (80-85%).

В пользу мигрени без ауры свидетельствуют следующие характеристики:

- односторонняя локализация боли (с возможной миграцией на левую/правую сторону);
- пульсирующий характер боли;
- средняя или высокая интенсивность болевого синдрома, снижающая общую

активность пациента и усугубляющаяся при монотонных физических нагрузках и ходьбе (для оценки используется шкала MIDAS);

- длительность приступа от 4 до 72 ч;
- выявление хотя бы одного из следующих признаков – тошноты, рвоты, светобоязни;

- наличие в анамнезе как минимум пяти приступов мигрени, соответствующих перечисленным параметрам.

При мигрени с аурой имеет место локальный вазоспазм. К критериям данной формы заболевания относятся следующие:

- полная обратимость симптомов ауры после приступа;
- продолжительность проявлений ауры не более 60 мин;
- длительность «светлого промежутка» между аурой и ГБ не менее 1 ч;
- наличие ГБ, характерной для мигрени без ауры.

Очень важно правильно и своевременно идентифицировать сигналы опасности при мигрени, такие как:

- ♦ отсутствие смены пораженной стороны;
- ♦ появление необычной по характеру ГБ на протяжении короткого времени;
- ♦ возникновение стабильной очаговой симптоматики, потеря сознания (необходимо исключить острое нарушение мозгового кровообращения);
- ♦ повышение температуры тела;
- ♦ прогрессивно нарастающая ГБ;
- ♦ манифестация первых мигренозных приступов в возрасте старше 50 лет.

Условно выделяют три фазы мигренозного приступа: продромальная (сопровождается вазоконстрикцией, повышением выхода серотонина из депо и повышением его уровня в крови, клинически – симптомы ауры), болевая (усиленное выведение серотонина почками, уменьшение его концентрации в сосудистом русле, вазодилатация; клинически проявляется интенсивным болевым синдромом, возможны тошнота, рвота) и угасания боли (атония сосудов, перивазальный отек).

**В ряде научных работ XX века, посвященных исследованию взаимосвязи мигрени и серотонина, выявлено, что во время приступа концентрация данного нейромедиатора заметно снижается. На основании полученных данных впоследствии была выдвинута так называемая серотониновая гипотеза.**

Серотонин – один из основных нейромедиаторов, который по химическому строению относится к биогенным аминам (классу триптамина). Его участие в регуляции функций организма многообразно: серотонин контролирует деятельность ноцицептивной системы, рвотного центра, центра терморегуляции (температуры тела), сексуального поведения (либидо),

оказывает влияние на настроение, чувство тревоги, аппетит, формирование фобий, память, процессы обучения, сердечно-сосудистую деятельность, эндокринную регуляцию, сокращение мышц, сон.

Доказана его роль в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (бульбоспинальная серотониновая проекция, нисходящая из вентролатеральной части мозгового вещества, вызывает прессорную реакцию, опосредованную через серотониновые рецепторы).

**На фоне дефицита серотонина возникает предрасположенность как к сосудистой ГБ, так и к ГБ напряжения.**

В качестве триггеров мигрени можно рассматривать любые факторы, провоцирующие истощение запасов серотонина. К ним относят потребление некоторых продуктов питания, голод, нарушение/дефицит/избыток сна, интенсивную физическую нагрузку, длительные путешествия со сменой часовых поясов, яркий или мерцающий свет, интенсивные запахи, резкие изменения метеорологических условий, стресс.

«...сегодня страшно болела голова. Пилат посмотрел на небо: «Будет гроза». Резкий запах цветов доносился из сада, он раздражал его, мешал думать, тащил за собою головную боль, стучал в виски и, казалось, навеки поселился в половине его головы», – этот эпизод из культового романа «Мастер и Маргарита» М.А. Булгакова является мастерским описанием классических проявлений мигрени.

Если для сосудистой ГБ характерны расширение артерий, затруднение венозного оттока, нейрогенное воспаление, выделение в кровь медиаторов боли, повышение болевой чувствительности, то для ГБ напряжения, помимо гипералгезии, типичны напряжение мышц скальпа и шеи и рефлекторное сужение сосудов с последующей дилатацией.

Общим пусковым механизмом для разных типов ГБ является недостаток серотонина, который и запускает каскад патологических реакций, приводящий к головной боли.

**ГБ напряжения** (около 70% в популяции и 80% эпизодов первичных ГБ) возникает в ответ на психоэмоциональное перенапряжение, являющееся результатом острого или хронического стресса. Пик заболевания регистрируется на 4-м десятилетии жизни. Прослеживается тенденция к возрастанию риска возникновения ГБ напряжения пропорционально улучшению социально-экономического статуса и повышению уровня образования. Как правило, отмечается стереотипность приступов в течение 3 мес и больше, признаки другого заболевания отсутствуют.

Частота встречаемости ГБ напряжения в европейской популяции – 40,1%, среди афроамериканцев – 22,8%. Под термином «эпизодическая ГБ» подразумевают наличие ГБ менее 15 дней в месяц (менее 180 дней в год). Если симптомы

сохраняются сверх указанного термина при длительности заболевания не менее 6 мес, ГБ трактуется как хроническая. Патогенезу ГБ напряжения посвящено несколько работ профессора О.Г. Морозовой (г. Харьков). Развитие данной формы ГБ обуславливают эмоциональное напряжение, дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса, облегчение проведения нервно-мышечного импульса в синапсе, снижение функционирования антиноцицептивных систем, длительное напряжение мышц спины, шеи, глаз, сухожильного мышечного шлема при продолжительном пребывании в нефизиологических позах, ишемия спазмированных мышц.

**Кластерная ГБ и гемикrania** характеризуются ярко выраженной клинической картиной – кратковременными, но крайне интенсивными болевыми приступами; внешний вид пациентов специфичен. Эксперты клиники, специализирующейся в вопросах боли (г. Нью-Йорк), проанализировав частоту и причины суицидальных попыток, установили, что их частота в популяции пациентов, испытывающих кластерную ГБ, составляет около 90%.

При установлении соответствующих диагнозов следует основываться на наличии диагностических критериев (наличие как минимум 5 приступов, сопровождающихся интенсивной/чрезвычайно интенсивной односторонней болью орбитальной, супраорбитальной или височной локализации, ипсилатеральными слезотечением и заложенностью носа и/или ринореей, отечностью век, потливостью лба и лица, миозом и/или птозом, чувством беспокойства или ажитацией). Частота приступов варьирует от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки.

**Лечение.** Препаратами первой линии в терапии ГБ (ГБ напряжения, мигрени,

кластерной ГБ и др.) остаются НПВП (Kaniewski R.G., 2002) или триптаны.

**Рекомендуется использовать ступенчатый подход: целесообразен подбор лекарственных средств для купирования приступов с дальнейшим постоянным профилактическим лечением препаратами, способными минимизировать вероятность обострений в межприступный период.**

В итальянских рекомендациях по лечению первичных ГБ 2012 г. указано, что высокую (I) степень доказательности у пациентов с мигренью имеет комбинация индометацина 25 мг, прохлорперазина 2 мг и кофеина 75 мг. Для купирования приступов ГБ напряжения данной комбинации присвоен уровень II.

**Уникальным лекарственным средством, объединяющим все три указанных компонента, является препарат Дифметре (Abbott), представленный на фармацевтическом рынке в виде шипучих таблеток № 10 (известен также как ИндоПроКоф). Практический опыт его использования в Италии превышает 40 лет.**

**Преимуществом входящего в состав Дифметре НПВП индометацина признана структурная схожесть препарата с серотонином, что определяет высокую терапевтическую эффективность в лечении мигрени и других форм первичных ГБ.**

Индометацин оказывает центральное обезболивающее (путем нейтрализации медиаторов боли; Nu et al., 1994) и вазоконстрикторное влияние на внутричерепные сосуды (Ramussen, 2005), блокирует дилатацию сосудов твердой мозговой оболочки, устраняет гипералгезию (Galeotti et al., 2002; Chelardini et al.,

2004), способствует ликвидации нейрогенного воспаления (Vucsi et al., 1989) и особенно эффективен при ГБ, компонентом которой является вазодилатация.

Прием прохлорперазина в дозе 2 мг сопряжен преимущественно с центральным противорвотным воздействием и снижает избыточную болевую чувствительность, ускоряет моторику и опорожнение желудка. Прохлорперазин используется в качестве терапии сопутствующих симптомов при приступах мигрени и ГБ напряжения, сочетающихся с тошнотой и рвотой.

Кофеин в дозе свыше 65 мг обладает центральным обезболивающим действием, повышает выраженность анальгезирующего влияния, что позволило уменьшить дозу индометацина в препарате Дифметре на 50% (как правило, используется дозировка 50 мг).

**Обезболивающий эффект комбинации индометацина/прохлорперазина/кофеина значительно эффективнее, чем каждое из этих веществ отдельно.**

Препарат Дифметре имеет явное преимущество в сравнении с другими видами лечения: благодаря широкому спектру его терапевтического влияния удается воздействовать на различные звенья сложного патофизиологического механизма ГБ.

**Среди ассортимента терапевтических опций для лечения пациентов, страдающих ГБ напряжения и мигренью, комбинация индометацина/прохлорперазина/кофеина, как было показано в недавнем обзоре средств для неотложной терапии при ГБ напряжения (Mett et al., 2008), является привлекательной альтернативой триптанам или НПВП.**

Первичные ГБ широко распространены в популяции, однако не всегда своевременно диагностируются. Второй актуальной проблемой представляется назначение терапии, которая имеет симптоматический, а не патогенетический характер. Следует помнить, что бесконтрольный прием анальгетиков приводит к хронизации болевого синдрома, развитию абзусной ГБ.

**Показания к применению препарата Дифметре:**

– неотложное лечение мигрени с аурой (классическая мигрень) и без нее (обычная мигрень), особенно у пациентов, у которых во время приступа возникают тошнота и рвота;

– лечение приступов ГБ напряжения.

**Рекомендуемая схема приема:** по 1 таблетке внутрь (растворив в стакане холодной воды) при первых симптомах ГБ. Если спустя 2 ч болевые ощущения сохраняются, можно повторить прием препарата. Допускается использование Дифметре при возобновлении боли через 24–48 ч. Максимальная суточная доза – не более 8 таблеток.

**ГБ – состояние, способное существенно омрачить нашу жизнь и резко снизить ее качество. К сожалению, от появления «незваной гостьи» не застрахован никто – ни банковский служащий, ни автомеханик, ни гений компьютерных технологий, ни сам врач.**

Препарат Дифметре – эффективная тройная комбинация от компании Abbott – позволяет одновременно воздействовать на несколько патогенетических механизмов ГБ (напряжения и мигрени), снизить дозировки используемых лекарственных средств (в частности, индометацина на 50%), быстро и безопасно избавиться от болезненных ощущений.

Подготовила **Ольга Радучич**

3



## Краткая информация о препарате

# Дифметре

Индометацин 25 мг, прохлорперазин 2 мг, кофеин 75 мг

Регистрационное удостоверение: № UA/11327/01/01. Состав: 1 таблетка содержит индометацина 25 мг, прохлорперазина 2 мг и кофеина 75 мг. Лекарственная форма. Таблетки шипучие. Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяющиеся при мигрени. Код АТС N02СХ. Способ применения и дозы. Препарат Дифметре рекомендовано применять как можно раньше после появления головной боли, хотя препарат также эффективен, если его принять позже. Рекомендовано принимать 1 шипучую таблетку внутрь при первых проявлениях головной боли, после ее полного растворения в стакане с холодной водой. Выбор дозы зависит от тяжести симптомов и от состояния больного. При недостаточной эффективности препарата: если эффективность первой дозы препарата в течение 2 часов после приема Дифметре недостаточная, повторный прием такой же дозы препарата во время того же приступа может быть эффективным для лечения головной боли. Повторный приступ в течение 24–48 часов: необходимо принять повторную дозу препарата для лечения рецидива. Максимальная суточная доза не должна превышать 8 таблеток. Длительность лечения зависит от типа головной боли и определяется врачом индивидуально. Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата. Гастроинтестинальное кровотечение или перфорация в анамнезе, связанные с предыдущей активной терапией нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), или пептическая язва/кровотечение в анамнезе. Аллергическая реакция на ацетилсалициловую кислоту или другие НПВП в анамнезе. Тяжелая сердечная недостаточность, тяжелая печеночная или почечная недостаточность. Психические заболевания, эпилепсия, болезнь Паркинсона. Язвенный колит, болезнь Крона. Беременность. Детский возраст. Побочные реакции. Чаще всего (<3%) отмечались такие побочные реакции, как вертиго, головокружение и тремор. Побочные реакции, которые были обнаружены в ходе клинических исследований сразу после приема Дифметре, были слабыми или умеренными и спонтанно исчезали в течение нескольких часов. Кроме того, эти побочные реакции не влияли на эффективность Дифметре. Если пациент будет находиться в положении лежа, и доза препарата будет уменьшена при следующем приступе, то частота этих побочных реакций может уменьшиться. Некоторые побочные реакции могут в действительности быть симптомами мигрени. Индометацин. У пациентов, которые получали индометацин, чаще всего наблюдались желудочно-кишечные расстройства. Могут наблюдаться пептические язвы, перфорация или гастроинтестинальное кровотечение, иногда фатальное, главным образом у пациентов пожилого возраста. Прохлорперазин. У пациентов, которые получали прохлорперазин, наблюдались следующие побочные реакции. Теоретически прохлорперазин может вызывать антихолинергические симптомы (седацию, запор, сухость во рту) или экстрапирамидные нарушения. Однако суточная доза прохлорперазина 40 мг не вызывает выраженных побочных реакций. Кофеин. В результате гиперстимуляции кофеином может возникать возбуждение, бессонница, тревога, тремор, ускоренное сердцебиение, тахикардия, артериальная гипертензия. Применение в период беременности или кормления грудью. Не применяют в период беременности. Индометацин, кофеин и прохлорперазин выделяются в грудное молоко. Для того, чтобы минимизировать влияние этих веществ на младенца, следует избегать кормления грудью в течение 24 часов после приема препарата. Дети. Не рекомендовано. Пациенты пожилого возраста. Опыт применения Дифметре пациентам старше 65 лет ограничен. Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Дифметре может вызвать сонливость. Категория отпуска. По рецепту.

**Уникальная комбинация для быстрого устранения головной боли\* и ассоциированных симптомов<sup>1</sup>**

**Лекарственная форма: таблетки шипучие**

- Неотложное лечение мигрени с аурой и без нее (особенно пациентам, у которых во время приступа мигрени возникает тошнота и рвота)
- Лечение приступов головной боли напряжения

\*Приступ головной боли при мигрени и ГБН

Упаковка

По 10 таблеток в тубе,  
1 туба в картонной коробке.



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Для распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине по телефону (круглосуточно) +380 44 498 60 80.

1. Rx-index. Классификатор лікарських препаратів. Київ, 2012. – С. 713.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине: 01032, Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.



**Abbott**  
A Promise for Life

PR-UA-DIF-04(3/14)

# Бессонница как один из факторов, нарушающих гомеостаз организма, и пути коррекции ее негативного влияния



Е.А. Хаустова

25-26 сентября в г. Киеве состоялась международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы социальной и судебной психиатрии XXI столетия». Внимание участников конференции привлек доклад доктора медицинских наук, профессора Елены Александровны Хаустовой, посвященный проблеме нарушения сна у пациентов с различными категориями соматической патологии.

— Нормальный здоровый сон — это залог комфортной и полноценной жизни, о чем свидетельствует множество когнитивных нарушений, возникающих в результате хронического недосыпания. В частности, это снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, трудности в проведении финансовых операций, что, в свою очередь, способствует формированию лабильного психоэмоционального и физического состояния человека.

Актуальность данной проблемы также связана с ее значительной распространенностью среди населения цивилизованных стран и большими финансовыми затратами на лечение как самой бессонницы, так и ее последствий. Так, например, в развитых странах расстройствами сна страдают 30-45% населения, а в общем 95% людей в течение жизни имели проблемы со сном. В то же время в Украине причинами обращения за медицинской помощью в 21-26% случаев являются именно проблемы со сном. Интересно и тот факт, что только в США ежегодные расходы на лечение нарушений сна, а главное — их последствий, достигают 1,6 млрд долларов. При этом 70 млн долларов в год составляет сумма выписанных лекарственных средств (Sleep Med Rev, 2002).

Различные снотворные препараты периодически принимают 25-29% людей, из них 3% — постоянно используют гипнотики. Частота их применения увеличивается у лиц пожилого возраста (Monti J.M., 2004).

Какие же заболевания могут спровоцировать возникновение расстройств сна? Среди возможных причин бессонницы необходимо выделить следующие:

- нарушения сердечного ритма;
- одышка на фоне хронической сердечной недостаточности;
- болевой синдром, локализованный в поясничном отделе позвоночника;
- различные виды артритов;
- изжога;
- бесконтрольный прием снотворных средств и некоторых лекарственных препаратов (например, прием диуретиков на ночь);
- психические причины (депрессия, кратковременные реакции на стресс, деменция);
- болезнь Паркинсона;
- прием психоактивных веществ (кофе, алкоголя);
- компенсация ночного сна в дневное время;
- атеросклероз сосудов нижней конечности, особенно в запущенной стадии;
- бронхиальная астма в период приступа.

Кроме того, не следует забывать о том, что инсомния очень часто является одним из симптомов депрессивных расстройств. Для таких пациентов характерно раннее пробуждение, снижение активности во второй половине дня, ощущение сильной усталости после работы. Пик активности такого человека наступает приблизительно в 11-12 ч дня, но где-то после 14 ч потенциал энергетических запасов резко уменьшается. И, несмотря на чувство сильной усталости, пациент не может уснуть до глубокой ночи, а утром все повторяется, и формируется своеобразный замкнутый круг.

Феномены инсомнии, тревоги, депрессии и боли тесно взаимосвязаны. Этот факт был подтвержден в одном из клинических исследований, касающихся пациентов с инсомнией. У них коморбидность по депрессивным расстройствам составила 14%, а по тревожным — почти 25% (Kirmayer L.J. et al.,

1993). Также известно, что симптомы тревоги и депрессии сочетаются с жалобами на боль различной локализации в 69-76% случаев (Smon G.E. et al., 1999). В результате длительного болевого синдрома изменяется образ жизни человека, что приводит к физическим ограничениям и снижению социальной активности на 68%. Очень часто разлитая боль (в 66% случаев), особенно у лиц пожилого возраста, является пусковым механизмом для патологических изменений физиологии сна. И естественно, что совокупность данных факторов способствует быстрому нарушению сна из-за истощения психоэмоционального состояния организма (Nicole K.Y. Tang et al., 2014).

**В одном из недавно проведенных клинических исследований доказано, что лидирующей причиной инсомнии является именно стресс. И только при расстройстве сна длительностью более 10 лет стресс и другие причины бессонницы занимают практически одинаковые позиции как факторы риска ее возникновения (Левин Я.И., 2014).**

Также в результате исследований стало известно, что 43% людей не довольны количеством и качеством сна, а с возрастом частота нарушений сна стремительно растет. У людей старше 65 лет чаще наблюдается короткий (4-5 ч) или длинный (9-10 ч) сон. Продолжительность сна менее 6 ч увеличивает вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) или наступление летального исхода от нее на 48%, а вероятность перенесения инсульта или же смертельного исхода, вызванного им, — на 15%. В то же время, если люди, страдающие недосыпанием, получили возможность увеличить продолжительность ночного сна хотя бы на один час, у них наблюдалось уменьшение отложений кальция в артериях на 33% (за счет снятия напряжения в сосудах, ведь во время сна самопроизвольно понижается артериальное давление).

Согласно данным добровольного анкетирования средняя продолжительность сна в сутки за период с 1960 по 2002 год уменьшилась от 8,5 до 6 часов (Van Cauter E. et al., 2005). Существует множество негативных последствий хронического недосыпания, среди которых надо отметить сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, артериальную гипертензию, аритмию), нарушения мозгового кровообращения (ишемический и геморрагический инсульты), гипоталамическое ожирение (из-за негативного влияния на гипоталамус, который отвечает за функцию пищевого поведения).

В 2012 г. проводилось еще одно исследование влияния длительных ограничений сна на метаболические процессы у людей, выполняющих сменную работу. Практически здоровые люди провели более пяти недель в контролируемых лабораторных условиях. Был избран базовый сегмент оптимального сна, интервал ограничения сна, который равнялся трем неделям (5,6 ч в течение суток отводились на сон) в сочетании с нарушением циркадного ритма (повторяющиеся 28-часовые «дни»), а девять дней выделили на восстановление сна и циркадного ритма. Результаты данного клинического испытания показали, что длительное ограничение сна с одновременным нарушением циркадного ритма привело к снижению уровня метаболизма и повышению уровня глюкозы в плазме крови после еды из-за недостаточной секреции инсулина поджелудочной железой. В свою очередь, это создает благоприятный фон для развития в дальнейшем у человека метаболического синдрома и сахарного диабета. Однако нормализация вышеперечисленных параметров все-таки возможна у здоровых индивидуумов в течение девяти дней при условии восстановления сна и циркадного ритма (Vuxton O.M. et al., 2012).

Потеря даже нескольких часов сна в неделю может иметь пагубные последствия для широкого круга когнитивных процессов, таких как внимание, память, обучение, рассуждения и принятие решений. Сон необходим для нормального функционирования коры головного мозга, а также он может повысить производительность умственных способностей. Был проведен эксперимент, в котором тестировали на запоминание карт две группы людей. Разница между ними была в том, что одна группа после запоминания набора карт бодрствовала во время 40-минутного перерыва, а другая дремала. В результате эффективность запоминания в группе, которая дремала, составила 85%, а в группе, которая бодрствовала — 60% (Diekelmann S., 2014).

Еще один немаловажный момент в клинических исследованиях связан с наличием восстановительной функции сна. Она реализуется путем удаления нейротоксических отходов, которые накапливаются в активной центральной нервной системе (ЦНС). Естественный сон или анестезия связаны с увеличением интерстициального пространства на 60%, а также повышением обмена спинномозговой жидкости с интерстицием. В свою очередь, конвективные потоки тканевой жидкости увеличивают скорость выведения  $\beta$ -амилоида (трансмембранного протеина, при скоплении которого образуются амилоидные бляшки) во время сна. Опасность данного белка заключается в том, что его нерастворимые отложения в тканях головного мозга являются патоморфологическим субстратом для возникновения болезни Альцгеймера.

Что касается бессонницы в пожилом возрасте, то она связана с изменениями в коре головного мозга, а именно с отмиранием нейронов вентролатеральной преоптической области мозга. В эксперименте на крысах при уничтожении этих нейронов у животных

наблюдались тяжелые формы бессонницы. Этот факт был подтвержден и в результате исследования 1000 добровольцев, которые согласились надеть на запястье небольшое устройство, записывающее все их движения. Испытуемые носили его на протяжении 7-10 дней каждые 2 года в течение всей жизни. В сутки они спали в среднем на час меньше, чем молодые люди (в возрасте 20 лет). Также исследователи зафиксировали снижение количества данного типа нейронов у людей, страдавших от болезни Альцгеймера.

Известно, что сон условно разделяют на два вида: поверхностный и глубокий. Важность глубокого сна заключается в том, что для него характерно наличие медленных волн мозговой активности (SWA — slow waves of brain activity). Они играют ключевую роль в переносе воспоминаний из гиппокампа (кратковременное хранение информации) в префронтальную кору (долговременное хранение информации). Медленные волны мозговой активности генерируются в средней части лобной доли коры головного мозга. Ухудшение состояния этой области мозга у людей преклонного возраста ассоциировано с их неспособностью впадать в глубокий сон. А согласно результатам компьютерной томографии именно глубокий сон способствовал перемещению воспоминаний из гиппокампа на более длительное хранение информации в префронтальную кору. Также старение связано с атрофией серого вещества, которая приводит к нарушению медленноволновой активности, и, как следствие, ухудшается память из-за расстройств функции удержания информации. В то же время в пожилом возрасте существенно снижается активность холинергической системы головного мозга, что также усугубляет расстройства памяти.

Большая опасность различных видов нарушений сна заключается в том, что они выступают как независимые факторы риска самоубийств у людей преклонного возраста. В клиническом испытании принимали участие 400 пожилых пациентов. Было выделено два параметра сна, которые являются предикторами суицида: трудности с засыпанием и сон, не приносящий отдыха. Плохое качество сна являлось ключевым фактором для увеличения риска смерти от самоубийства за десятилетний период наблюдения, но было статистически значимо после учета симптомов биполярных и депрессивных расстройств. Тем не менее лица, которые плохо спят, нередко имеют повышенный риск самоубийства, независимо от настроения (Bemert R.A. et al., 2014).

Нужно помнить и о том, что у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких очень часто встречается апноэ во время сна. Известно, что нелеченое апноэ сна — это причина примерно 30% острых нарушений мозгового кровообращения. Исходя из причинно-следственной связи между апноэ и сосудистой катастрофой, необходимо вовремя выявлять данную патологию и пытаться ее устранить. С этой целью была разработана анкета для первичной диагностики синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которой могут пользоваться в своей практической деятельности не только неврологи, но и врачи общей практики. Она включает ряд простых вопросов о самочувствии человека (наличие храпа, остановок дыхания во время сна, дневной сонливости, повышенного артериального давления и утренних головных болей). Если пациент набирает 4 балла и более по предложенной анкете, то он страдает СОАС с вероятностью 96%.



## Идеальный гипнотик

- Улучшение качества сна
- Сохранение / восстановление физиологических параметров сна
- Короткий период полувыведения T<sub>1/2</sub> (1-2 ч)
- Минимизация побочных эффектов (сонливость, заторможенность утром)
- Минимальный риск возникновения зависимости и ребаунд эффекта
- Отсутствие эффекта кумуляции
- Нетоксичность

Mendelson W.B., Roth T., Cassella J. et al. The treatment of chronic insomnia: drug indication, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. Sleep Med Rev 2004; 8: 7-17.

Рис. 1. Требования к идеальному гипнотику

Параметры	BZD, trazodon	zopiclon	zopiclone	zaleplon
Период достижения максимальной концентрации в плазме T <sub>max</sub> (ч)	1-2	1-2	0,5-1	0,5-1
Период полувыведения T <sub>1/2</sub> (ч)	8	3,5-6,5	2-4	1-2
Ребаунд эффект	++	+	+	-
Побочные действия	+	+	+	= плацебо
<b>Угнетение эффектов:</b>				
психомоторные и когнитивные нарушения	++	++	+	-
способность управлять автомобилем	++	++	+	-
Толерантность	++	?	+	-

<sup>1</sup> Terzano MG, Rossi M, Palomba V, Smerieri A, Parrino L. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zopiclone and zaleplon. Drug Saf 2003; 26: 261-282.  
<sup>2</sup> Walsh JK, Erman M, Erwin CW et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zopiclone in DSM-IV primary insomnia. Hum Psychopharmacol 1998; 13: 191-198.  
<sup>3</sup> Montgomery L, Oswald I, Morgan K, Adam K. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. Br J Clin Pharmacol 1983; 16: 139-144.  
<sup>4</sup> Paw RW. Dose-related sensory distortions with zopiclone. J Clin Psychiatry 1995; 56: 35-36.

Рис. 2. Сравнительная характеристика некоторых фармакодинамических параметров снотворных

## Селюфен (залеплон)

- Эффективен для контроля / лечения бессонницы, в первую очередь характеризующейся трудностями с засыпанием.
- В отличие от неселективных БЗД и зопиклона, которые искажают архитектуру сна, залеплон не нарушает архитектуры естественного сна.



ADAMED GRUPA

Рис. 3. Преимущества залеплон

В Украинском НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии изучали хронобиологические особенности у пациентов с метаболическим синдромом Х. В результате исследования у них было обнаружено два типа нарушений: затрудненное засыпание как эквивалент тревоги, тревожный сон (76,7%); апноэ во сне (12,6%). И как следствие – отсутствие чувства отдыха после сна. Интересно и то, что существуют особенные хронобиологические гены, которые тесно связаны с функцией основного ритмоведущего аппарата головного мозга. Такими «биологическими часами» считают супрахиазматические ядра гипоталамуса, влияющие на секрецию мелатонина в эпифизе.

Также интересны результаты еще одного исследования, посвященного изучению влияния хронической инсомнии на производительность труда и оценке возможности адаптации и восстановления за один расширенный эпизод сна. Продолжительность эпизодов сна и бодрствования были увеличены до 10 и 32 ч (соотношение 1:3,3) с распределением по всем циркадным фазам дня и ночи. Как оказалось, десятичасовой сон последовательно восстанавливает бдительность при выполнении заданий в течение первых нескольких часов бодрствования. Однако хроническая инсомния заметно ухудшает показатели, особенно во время циркадной «ночи». Бодрствование в течение циркадной ночи кумулирует пагубные последствия инсомнии, что негативно отображается на здоровье человека (Cohen D.A. et al., 2010).

Какие методы лечения расстройств сна наиболее правильны и эффективны в современной медицине? Во-первых, существуют несколько методов поведенческой терапии при инсомнии, а именно:

- управление стимулами сна («кроватка – только для сна!», а при постельном режиме человек по возможности большую часть дня должен находиться в кресле, полусидя);
- управление временем сна (выработка четкого режима дня, который регламентирует время утреннего подъема и вечерний отход ко сну);
- релаксационные методики (могут быть направлены на соматическую или психоэмоциональную и когнитивную гиперактивацию);
- психообразование и психокоррекция, которые направлены на исправление негативных аспектов психологии конкретного индивидуума;
- обучение гигиене сна (оптимальный микроклимат в спальне).

Во-вторых, нужно определиться с выбором наиболее эффективного и наименее опасного снотворного препарата. На сегодняшний день мы имеем несколько групп лекарственных средств, обладающих снотворным действием разной степени выраженности и реализующих свой эффект через воздействие на постсинаптический ГАМК-эргический комплекс. В частности, это барбитураты и так называемые псевдогипнотики. К ним относят трициклические антидепрессанты и антигистаминные препараты. Также в Украине нередко используют в качестве гипнотиков производные бензодиазепина. Однако недавно проведенное французское исследование свидетельствует о том, что прием бензодиазепинов в течение жизни увеличивает

риск развития деменции в пожилом возрасте на 50% (De Gage S.B. et al., 2012).

Как снотворное средство популярен препарат из группы небензодиазепинового ряда зопидем. Но в последние годы стало известно, что женщины и пожилые люди наиболее склонны к побочным реакциям, связанным именно с этим лекарственным средством. По данным Администрации наркотических и психиатрических служб (SAMHSA – Substance Abuse and Mental Health Services Administration), количество обращений в отделения неотложной помощи из-за побочных реакций, связанных с зопидемом, за 5-летний период выросло почти на 220%. В связи с этим рекомендовано уменьшение терапевтической дозы зопидема в 2 раза (рис. 1, 2).

С позиций доказательной медицины внимание заслуживает такой представитель гипнотиков третьего поколения, как Селюфен (залеплон). В отличие от неселективных бензодиазепинов и зопиклона, которые искажают структуру сна, данный препарат не нарушает архитектуры естественного сна. Также Селюфен удлиняет продолжительность сна в первой половине ночи, при этом он не влияет на процентное соотношение между разными фазами сна.

Существенным преимуществом Селюфена является воздействие на физиологическую регуляцию сна, что приводит к активации высвобождения мелатонина, и как следствие – возможности усиления гипнотических эффектов препарата. Фармакотерапевтическое действие Селюфена связано с взаимодействием с ГАМКА-рецепторами, которые локализованы в нейронных структурах ЦНС. Но его избирательность к ГАМКА-рецепторам несколько иная, чем у зопидема и зопиклона. Он селективно взаимодействует с омега-1 подтипом ГАМКА-рецепторного комплекса, находящегося на  $\alpha$ -субъединице рецептора преимущественно в коре головного мозга. Селюфен имеет большое сродство к рецепторам с конфигурацией  $\alpha_1$  и  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_2$ , а также он демонстрирует избирательное связывание с  $\alpha_2$ - и  $\alpha_3$ -субъединицами (наиболее важными рецепторами гипнотического эффекта).

По сравнению с другими Z-препаратами (небензодиазепиновыми агонистами ГАМК-рецепторов) Селюфен максимально быстро достигает пика своей плазменной концентрации, быстро выводится из организма и не обладает даже минимальными способностями к кумуляции, в том числе у лиц пожилого возраста. В отличие от зопиклона Селюфен не образует активных метаболитов в процессе биотрансформации в организме. Соответственно, его клинические эффекты являются строго дозозависимыми, и одновременно уменьшается риск развития побочных эффектов. В свою очередь, возникает перспектива безопасного применения препарата в пожилом и старческом возрасте, когда потребность в снотворных средствах существенно возрастает.

Рекомендуемая доза Селюфена для взрослых составляет 10 мг. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг, поэтому обязательно нужно предупреждать больных о вреде приема повторной дозы в течение одной ночи. При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Селюфен назначают перорально, непосредственно перед

отходом ко сну, через 2 ч после приема пищи или же после того, как больной почувствует, что не может заснуть. Продолжительность лечения не должна превышать двух недель.

Немаловажным является и тот факт, что в результате проведения метаанализа исследования влияния разных гипнотиков на психомоторные функции и память было установлено, что залеплон в отличие от тризоплама и лоразеплама не нарушает вышперечисленные функции (Mangano R.M., 2001). Также после использования залеплон восстановление психомоторных и когнитивных функций происходит гораздо быстрее, чем после применения зопиклона и темазеплама (Paul M.A. et al., 2003).

Что касается эффективности и начала действия данного препарата, то в 2009 году в исследовании Я.И. Левина было доказано наличие положительной динамики уже после семи дней приема залеплон. При этом проводилась оценка сна в баллах сначала по отдельным показателям (длительность засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна, количество сновидений, качество утреннего пробуждения), а в заключении – суммарная оценка субъективных характеристик сна. Благодаря этому же исследованию стал известным еще один положительный момент в клинической картине инсомнии при

лечении данной патологии залеплон. Согласно результатам полисомнографии наблюдалось увеличение 4-й стадии сна (самый глубокий медленный сон), дельта-сна (объединяет 3-ю и 4-ю стадию сна) и уменьшение бодрствования в период сна (рис. 3).

Еще одна особенность залеплон заключается в том, что он не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику таких лекарственных средств, как дигоксин и ибупрофен, что очень важно для пожилых пациентов, имеющих много сопутствующих соматических заболеваний (Garsia P.S. et al., 2000).

Таким образом, различные виды нарушений сна требуют комплексного подхода к их коррекции и лечению. Наличие положительной динамики у таких пациентов обеспечивается одновременным применением методов поведенческой терапии и современных фармпрепаратов с быстрым началом действия, коротким периодом полувыведения, хорошим клиническим эффектом и отсутствием синдрома отмены. К таковым относятся гипнотики третьей генерации, в частности Селюфен, которые дают возможность минимизировать риск привыкания и сделать медикаментозную терапию адекватной и безопасной.

Подготовила Людмила Онищук

37

Как гармонично соединить ночь и день?

**Селюфен**  
Залеплон

единственный, который может применяться<sup>2,3,4</sup> вечером, среди ночи - за 4 часа до пробуждения

**СНОТВОРНОЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ С МИНИМАЛЬНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ**

ADAMED

Дозирование: 10 мг (1 капсула) перед сном, вечером или ночью, но не менее чем за 4 часа до пробуждения. Краткая информация о препарате Селюфен. Состав: 1 капсула содержит 10 мг залеплон.  
 Форма выпуска: капсулы по 10 мг №10, №20. Показания: идиопатическое лечение бессонницы, проявляющейся проблемами засыпания у пациентов с нарушениями сна. Применение: Селюфен назначают взрослым.  
 Противопоказания: суточные дозы – 10 мг. Селюфен следует применять исключительно перед сном, при попытке спать, минимум за 4 часа до пробуждения. Нельзя принимать вторую дозу препарата в ту же ночь.  
 Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, период беременности и кормления грудью, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая дыхательная недостаточность, синдром ночного апноэ, гипотензия, возраст до 18 лет. Побочные реакции: аллергия, нервозность, сонливость, атония и др. Номер регистрационного свидетельства: UA/5258/01/01.  
 Детальную информацию читайте в полной инструкции для применения препарата Селюфен.  
 Производитель: ООО «АДАМЕД»  
 Адрес: 149, 05-153 Мельник, Польша. HYPERLINK http://www.adamed.com.pl www.adamed.com.pl  
 Представительство в Украине: 01015, г. Киев, ул. Радумна, 10  
 Тел.: +38 (044) 280 57 84 Факс: +38 (044) 280 57 16

ВЫПИСЫВАЕТСЯ НА ОБЫЧНОМ РЕЦЕПТУРНОМ БЛАНКЕ (Ф-1).

Дж. Біллер, Р.Л. Сакко, Ф.К. Альбукерке та ін.

## Дисекції артерій шиї та їх зв'язок із мануальною терапією: рекомендації Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту



**Дисекція (розшарування) артерій шиї є однією з найбільш поширених причин ішемічних інсультів у пацієнтів молодого та середнього віку.**

**Мета цього наукового огляду – узагальнити дані доказової медицини щодо діагностики та лікування розшарувань цервікальних артерій та вивчити, чи існує взаємозв'язок їх виникнення з проведенням мануальної терапії шиї.**

### Актуальність проблеми

Розшарування артерій шиї є важливою причиною ішемічних інсультів в осіб молодого та середнього віку, не зважаючи на те що в загальній популяції серед причин ішемічного інсульту на розшарування артерій припадає лише 2%. За даними низки досліджень, у когорті осіб віком <45 років дисекція артерій шиї стає причиною ішемічного інсульту у 8-25% випадків. Частота розшарування внутрішніх сонних артерій становить 2,5-3 випадки на 100 тис. населення на рік, а частота дисекцій вертебральних артерій – 1-1,5 на 100 тис. населення на рік. Ці цифри, безперечно, не відображають усієї частоти випадків розшарувань артерій шиї, адже велика частина цієї патології залишається не діагностованою.

За даними клінічних популяційних досліджень, у Північній Америці та Європі середній вік пацієнтів становив 44,0-45,8 років. У групі пацієнтів з Північної Америки 50% хворих з розшаруваннями артерій шиї були жінками. Незначна перевага чоловіків (55,4%) була зареєстрована в багатоцентровому європейському дослідженні, яке включало лише госпіталізованих хворих. Клінічне дослідження CADISP (The Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients Study), яке вивчало фактори ризику появи та ранні наслідки розшарувань артерій шиї, ускладнених ішемічним інсультом, включило 983 пацієнти з дисекціями артерій шиї та 658 пацієнтів з ішемічним інсультом іншої етіології, які були групою контролю. Було встановлено, що цервікальні артеріальні дисекції частіше розвиваються в чоловіків (56,7% проти 43,3% – у жінок,  $p < 0,001$ ), причому середній вік чоловіків з цим захворюванням був вищим, ніж у жінок (46,4 проти 41,0 роки,  $p < 0,001$ ).

### Фактори ризику і патогенез

Патогенез розвитку спонтанних розшарувань артерій шиї на сьогодні залишається не встановленим. Фактори, які пов'язані з виникненням розшарувань артерій шиї такі: тяжка та легка травма шиї; артеріальна гіпертензія; молодий вік; вживання пероральних контрацептивів; мігрень; фібромускулярна дисплазія; ультраструктурні аномалії сполучної тканини; судинний підтип синдрому Елерса-Данлоса; синдром Марфана; синдром Тернера; синдром Вільямса; старечий гемохроматоз; osteogenesis imperfecta тип I; дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину; 677T-генотип метиленететрагідрофолат редуктази (MTHFR); гіпергомостістемія; кістозний некроз м'язової стінки артерій; довгий шилоподібний відросток; поліморфізм гена ICAM-1 E4690 K; аутосомно домінуючий полікістоз нирок; інфекції; хвороба моя-моя; лентигіноз; судинні ендovasкулярні протези (спіралі, петлі тощо), особливо коли розташовані білатерально.

Відомо, що ультраструктурна неповноцінність дермальних колагенових та еластичних фібрил виявляється приблизно у 50% пацієнтів із спонтанними розшаруваннями цервікальних артерій, причому до постановки діагнозу у них не було виявлено захворювань сполучної тканини. У випадках розшарувань артерій шиї протягом року встановлена сезонна варіабельність із більшою частотою, яка припадає на осінь-зиму, порівняно з весною-літом,

що пов'язують із сезонністю інфекційних захворювань та залежними від погоди коливаннями артеріального тиску.

Було також встановлено, що підвищення концентрації С-реактивного білка достовірно корелює з дисекцією артерій, чого не спостерігалось при криптогенних ішемічних інсультах та ішемічних інсультах, пов'язаних з патологією крупних артерій (співвідношення шансів (СШ) 7,9,  $p < 0,004$ ). Результати дослідження CADISP показали, що гіперхолестеринемія, ожиріння, зростання індексу маси тіла зустрічаються рідше в осіб з розшаруваннями артерій шиї порівняно з групою пацієнтів з ішемічним інсультом.

Розшарування артерій можуть бути як спонтанними, так і травматичними. Шийні травми, що провокують появу розшарувань артерій шиї, можуть бути тяжкими, наприклад при автокатастрофах на великій швидкості, або ж зовсім легкими (унаслідок кашлю, чихання, при заняттях спортом, таких як паверліфтинг, гольф, теніс, йога). Висока поширеність повсякденних типів активності та їх асоціація з дисекціями артерій шиї призвели до труднощів у визначенні, які саме розшарування слід вважати травматичними, а які спонтанними, а також які зовнішні медичні втручання можуть призвести до появи дисекцій артерій шиї, навіть у осіб, які не мають на це факторів ризику. Незважаючи на деякі неточності у визначенні сили й типу травмуючих факторів як причин виникнення цервікальних артеріальних дисекцій встановлено, що саме вони відіграють провідну роль у виникненні цієї патології. Відомо, що частина травматичних розшарувань артерій виникають у результаті сильної тупої або ж проникної травми шиї. У пацієнтів із тупою травмою шиї частота виникнення розшарувань артерій становить від  $\approx 1-2\%$ , а ризик її появи пропорційний силі травмуючого фактора, подібно до того, як це характерно для великих поранень грудної клітки, тяжких травм обличчя, перелому кісток основи черепа та ін.

Розшарування цервікальних артерій можуть виникати також унаслідок легкої травми шиї, особливо тоді, коли відбувається перерозгинання, ротація або ж перезгинання/розгинання вбік. За даними анамнезу, серед пацієнтів із цервікальними дисекціями незначна травма має місце у 12-34% випадків. Згідно з результатами кількох досліджень, проведення мануальної терапії в ділянці шиї, імовірно, може спричинити розвиток дисекцій артерій шиї.

### Мануальна терапія в ділянці шиї та розвиток розшарувань цервікальних артерій

Сьогодні взаємозв'язок між мануальною терапією шиї та появою розшарувань артерій шиї до кінця не встановлений. За даними літератури, зокрема публікацій, які включали дослідження невеликих груп пацієнтів та поодиноких клінічних випадків, внаслідок мануальної терапії переважно розвивалися розшарування вертебральних артерій, які могли ускладнюватись ішемічними інсультами у вертебробазиллярному басейні. Враховуючи те що в популяції розшарування артерій шиї не поширено, найкращим дизайном дослідження для встановлення того, чи

мануальна терапія спричиняє їх появу, є дослідження за типом «випадок-контроль». На сьогодні відомо шість досліджень за типом «випадок-контроль», які засвідчили, що виникнення розшарувань артерій шиї пов'язане із застосуванням мануальної терапії.

Серед розглянутих досліджень два були невеликими й мали низьку якість. Так, у ретроспективному дослідженні, яке було проведено в Німеччині, взяли участь 47 пацієнтів з розшаруваннями артерій шиї віком <60 років та 47 осіб відповідного віку з ішемічним інсультом внаслідок іншої патології. Незважаючи на те що у пацієнтів з розшаруваннями цервікальних артерій вдвічі частіше було зареєстровано застосування мануальної терапії шиї в термін до 30 днів перед інсультом (21,3% випадків – у групі пацієнтів з розшаруваннями, тоді як у контрольній групі – 10,6%), статистично значущих відмінностей в обстежених групах знайдено не було. У дослідженні Thomas та співавт. проаналізували історії хвороб 47 осіб з дисекціями артерій шиї та 43 пацієнти, що склали контрольну групу, віком до 55 років з ішемічним інсультом іншої етіології. Між легкою механічною травмою голови та шиї й появою дисекцій артерій шиї був знайдений сильний кореляційний зв'язок (СШ 23,53; 95% довірчий інтервал (ДІ) 6,31-87,70). В іншому ретроспективному дослідженні мануальна терапія шиї була зазначена в анамнезі у 23% пацієнтів з розшаруваннями артерій шиї та ішемічними інсультами (у 8 випадках – у вертебробазиллярному басейні, у 3 – в басейні сонних артерій) і лише у 2% пацієнтів з ішемічними інсультами іншої етіології (СШ 12,67; 95% ДІ 1,58-104,28).

Чотири великих дослідження за типом «випадок-контроль» виявили взаємозв'язок появи ішемічних інсультів у пацієнтів молодого віку (<45 років) внаслідок розшарувань артерій шиї у вертебробазиллярному басейні з мануальною терапією. Rothwell та співавт. провели аналіз реєстру пацієнтів в м. Онтаріо (Канада), госпіталізованих з приводу ішемічного інсульту у вертебробазиллярному басейні в період з 1993 по 1998 рік. До дослідження увійшло 582 пацієнти. Було встановлено, що серед пацієнтів молодого віку (<45 років), які в анамнезі отримували сеанси мануальної терапії терміном до одного тижня до появи симптомів ішемічного інсульту у вертебробазиллярному басейні, розшарування вертебральних артерій у 5 разів частіше було причиною ішемічного інсульту (СШ 5,02; 95% ДІ 1,32-43,87). Серед 112 випадків ішемічного інсульту у пацієнтів віком до 45 років 4,5% отримували мануальну терапію не пізніше одного тижня до початку симптомів захворювання, тоді як у групі порівняння лише 0,9%.

У дослідженні за типом «випадок-контроль», проведеному Smith та співавт., були обстежені пацієнти віком до 60 років з розшаруваннями артерій шиї в період з 1995 по 2000 рік у двох університетських медичних центрах для того, щоб встановити, чи є мануальна терапія незалежним фактором ризику розвитку розшарувань артерій шиї. Було виявлено, що в 51 випадку розшарування цервікальних артерій 7 пацієнтів (14%) отримували мануальну терапію не пізніше, ніж за

30 днів до захворювання, тоді як у групі контролю мануальну терапію отримували лише 3% пацієнтів ( $p = 0,032$ ). Результати засвідчили, що частота розшарувань артерій вертебробазиллярного басейну у 6 разів перевищувала частоту розшарувань у групі контролю й виникала навіть у тих хворих, які після застосування мануальної терапії відзначали зменшення болю в ділянці шиї. Результати дослідження також показали відсутність статистично значущого зростання частоти дисекцій артерій шиї в каротидному басейні у групі пацієнтів, які в анамнезі отримували мануальну терапію.

### Біомеханічні особливості шийного відділу хребта та механізм пошкодження судин шиї під час проведення мануальної терапії

Шийний відділ хребта має унікальну анатомію та складну біомеханіку. Незважаючи на знання, які накопичувались протягом століть, щодо фізіологічних та клінічних особливостей функціонування його основних відділів, сьогодні вони залишаються неповними. Багато дослідників вивчали особливості біомеханіки шийного відділу хребта під час виконання основних прийомів мануальної терапії та можливість їх впливу на розвиток дисекцій артерій шиї.

Шийний відділ хребта складається із 7 шийних хребців, які розділяються на 4 анатомічні відділи – атланти, епістрофей із зубом, який формує вертикальну біомеханічну вісь хребта, С2-С3-з'єднання, які формують корінь, а також шийний стовп, який утворюється з тіл хребців С3-С7. Руки шийного відділу хребта, що включають згинання, розгинання, ротацію, згинання в боки, залежать від орієнтації фасеткових суглобів і обмежуються м'язами та зв'язками, які оточують шийні хребці. На рівні атланти-окципітального зчленування єдиним можливим видом рухів є кивання (згинання/розгинання). Це зумовлено формою верхніх увігнутих суглобових поверхонь атланта, які з'єднуються з конділярними відростками потиличної кістки. Атланти-аксильне з'єднання дозволяє аксильну ротацію дуги атланта навколо зубоподібного відростка епістрофея з діапазоном ротації до 50°С з обох боків. Латеральні атланти-окципітальні зчленування є двоувігнуті за формою, послідовно ковзають один над одним і дозволяють здійснювати невеликі згинання/розгинання в боки, які проходять одночасно з ротацією. За допомогою зчленування між С2- та С3-хребцями, яке називають ще коренем, верхня більша рухома частина шийного хребта з'єднується з нижньою, менш рухомою. У результаті особливої форми суглобових зчленувань між хребцями С2-С7 будь-який ступінь ротації завжди спряжений з легким згинанням/розгинанням шиї.

Вертебральна артерія проходить в отворах поперечних відростків хребців С1-С6 і зрідка в деяких анатомічних варіантах у поперечних відростках хребця С7. У вертебральній артерії розрізняють кілька анатомічних сегментів: превертебральний (V1), цервікальний (V2), прилеглий до атланта (V3) та інтракраніальний (V4) сегменти. Під час виконання мануальної терапії на ділянці шиї використовуються прийоми, які викликають рухи в хребті високої швидкості та низької амплітуди. Контрольована сила (у середньому від 100 до 150 ньютон) під час маніпуляції спрямовується у чітко визначеному напрямку,

що сприяє рухові відповідного суглоба/суглобів хребта. Тому хребтові та внутрішні сонні артерії мають типові місця появи розшарувань внаслідок таких зовнішніх механічних впливів.

Сегмент V3 вертебральної артерії найчастіше зазнає травмувань під час мануальної терапії, хоча слід зазначити, що пошкодження можуть виникнути в будь-якому сегменті указаної артерії. Більше ніж 50% ротацій ший залучають в дію атланта-окципітальне зчленування. У цій анатомічній ділянці близько розташована вертебральна артерія. Тут, порівняно з іншими її анатомічними сегментами, вона значно частіше може зазнати травмувань. Ротація та розгинання шийного відділу хребта можуть призвести до травмування хребтових артерій через перерозтягнення артерії на рівні атланта або атланта-окципітальної мембрани, що спричиняє звуження її просвіту та появу внутрішньоартеріальних ушкоджень з підвищенням ризику утворення внутрішньоартеріальних тромбів. Наявність значних остеофітів у шийному відділі хребта підвищує ризик травмування хребтових артерій під час виконання прийомів мануальної терапії.

Дисекція хребтової артерії може поширюватись допереду і залучити інтракраніальний сегмент судини (V4) і навіть базилярну артерію. Ізольовані пошкодження інтракраніального сегмента хребтової артерії найчастіше виникають у результаті кручення судини в місці, де вона проходить через тверду мозкову оболонку. Розшаровуючі аневризми цього сегмента хребтової артерії часто спричиняють появу субарахноїдальних крововиливів, що не корелює із проведенням мануальної терапії на ший.

Існує також і потенційний ризик ушкодження внутрішньої сонної артерії під час мануальної терапії. При розгинанні голови та згинанні її вбік внутрішня сонна артерія фіксується на місці та розташовується близько до верхніх шийних хребців. Внутрішні сонні артерії розтягуються під впливом типових прийомів мануальної терапії менше, ніж під час виконання деяких щоденних типових рухів головою та шиєю. Внутрішня сонна артерія є більш мобільною у своєму фасціальному ложі й через те здатна рідше травмуватись порівняно з хребтовою артерією. Дисекції внутрішніх сонних артерій з'являються найчастіше за кілька сантиметрів вище біфуркації загальної сонної артерії та можуть поширюватися вгору аж до входу в кістковий канал кам'янистої частини вискової кістки або й вище. Слід зазначити, що артеріальні дисекції можуть з'являтися як в екстракраніальних, так і в інтракраніальних частинах артерій ший, причому в інтракраніальних сегментах значно частіше спостерігаються дисекції хребтових артерій при порівнянні з внутрішніми сонними. Це може бути пов'язано з тим, що хребтові артерії заходять у порожнину черепа через відносно великий отвір у потиличній кістці, де вільно може поширитись розшарування артерії з екстракраніального сегмента у висхідному напрямку, тоді як внутрішня сонна артерія інтракраніально сегмента спершу проходить через вузький одноім'яний кістковий канал у висковій кістці, який через брак вільного простору обмежує висхідне поширення розшарувань цієї артерії.

Внутрішня сонна артерія може також примикати до кісток шийного відділу хребта при виконанні певних рухів у ший. Це найчастіше трапляється у разі випрямлення ший, натягуванні або ж зовнішньому притисканню артерії до поперекових відростків верхніх шийних хребців чи при перерозтягненні артерії біля її входу у кістковий канал вискової кістки.

Загалом вважають, що розшарування внутрішніх сонних артерій є більше порівняно з кількістю розшарувань хребтових артерій, проте поширеність розшарувань артерій ший залежить від популяції пацієнтів (віку, статі та ін.). Більшість

досліджень вивчали одночасно травматичні й спонтанні розшарування артерій. Зміни в статистичні показники внесло застосування нових діагностичних методів, таких як МР-ангіографія, спіральна КТ-ангіографія, які дозволили з більшою частотою та точністю виявляти дисекції хребтових артерій. Незважаючи на це співвідношення частоти випадків розшарування внутрішніх сонних артерій та хребтових артерій на сьогодні становить приблизно 2:1.

Однак дисекції, які виникають як ускладнення мануальної терапії ший, одночасно переважно зустрічаються в хребтових артеріях. За даними деяких досліджень, у результаті прийомів мануальної терапії розшарування внутрішніх сонних артерій або виникають вкрай рідко, або ж не виникають взагалі. Аналізуючи результати численних клінічних досліджень, можна зробити висновок, що співвідношення частоти появи дисекцій хребтових та внутрішніх сонних артерій внаслідок виконання мануальної терапії становить 3:1. Розшарування в кількох магістральних судинах ший спостерігаються також досить часто і становлять 10-15% у пацієнтів з діагностованими розшаруваннями артерій ший після проведення мануальної терапії.

#### Клінічна картина

Із розвитком та вдосконаленням різноманітних методів обстеження розшарування артерій можна виявити в осіб, які мають навіть незначні клінічні прояви. Переважна більшість пацієнтів має принаймні два основних клінічних симптоми, притаманні для дисекцій артерій, хоча частина з пацієнтів може мати лише один симптом або й не мати їх взагалі.

#### Розшарування внутрішніх сонних артерій

Типовими скаргами у пацієнтів з розшаруванням внутрішньої сонної артерії є однобічний біль голови, обличчя або ший, який супроводжується неповним синдромом Горнера. Через години чи навіть дні після початку больового синдрому може розвиватись ішемія в басейні церебральних артерій або ж ішемія сітківки з притаманними для цих захворювань клінічними симптомами. Ця класична триада симптомів, біль голови, неповний синдром Горнера та клінічні ознаки ішемії, спостерігається менш ніж у третини пацієнтів.

Біль зазвичай є першим проявом дисекцій артерій. Приблизно у 25% пацієнтів біль локалізується в передньобічній частині ший. Постійний ізольований біль в ший може імітувати біль, типовий для ідіопатичної каротидинії, особливо якщо він поєднується з місцевою гіперестезією відповідної ділянки шкіри. Практично 50% пацієнтів скаржаться на однобічний біль обличчя, зубів або ж очниці. Екстракраніальний біль залишається ізольованим симптомом лише приблизно у 10% пацієнтів, тоді як більшість хворих відмічають їх поширення та появу гемікранії з боку, іпсилатерального до ураженої артерії. Типовий однобічний біль голови розвивається у 2/3 пацієнтів і найчастіше локалізується в лобно-скроневій ділянці, хоча іноді залучає більшу ділянку, поширюючись на півголови, або ж локалізується в потилиці. Початок болю голови частіше поступовий, рідше може бути раптовим та інтенсивним, подібно до того, який притаманний пацієнтам із субарахноїдальними крововиливами. Четвертина пацієнтів з розшаруваннями червікальних артерій, які мали в анамнезі мігрень, вважали, що біль голови, який вони отримали в результаті дисекції артерії, був типовою мігренозною атакою. Після початку болю голови середній час появи неврологічного дефіциту становить 9 днів.

Синдром Горнера здавна відомий, як один із типових проявів розшарування внутрішньої сонної артерії, проте статистично відмічається менш ніж у половини хворих з діагностованими розшаруваннями

цих судин. Одним із клінічних симптомів синдрому Горнера є ангідроз обличчя, оскільки потові залози шкіри обличчя дістають симпатичну іннервацію від симпатичного сплетення, що оточує зовнішню сонну артерію. Окулосимпатичний синдром характеризується також появою сильного болю в очниці, який може нагадувати кластерний біль голови. Навіть за відсутності болю голови, ангідрозу чи інших притаманних для артеріальних дисекцій симптомів, при появі ізольованого синдрому Горнера слід підозрювати розшарування артерій ший.

У 12% пацієнтів з артеріальними дисекціями можна знайти ознаки ураження черепно-мозкових нервів. Найбільш часто уражаються нижні краніальні нерви, зокрема під'язиковий нерв. Описані також випадки ураження окоорухового, трійчастого, лицевого нервів. Порушення смаку (дизгевзія) спостерігається у 10% пацієнтів. Поєднання синдрому Горнера й ознак периферичного паралічу черепно-мозкових нервів може стати причиною діагностичних помилок при розшаруванні червікальних артерій, зокрема трактування симптомів як проявів інфаркту стовбура головного мозку. Пульсуючий шум у вухах властивий приблизно 25% хворих. Симптоми ішемії головного мозку або ж сітківки ока притаманні, за даними різних досліджень, 50-95% пацієнтів з розшаруваннями внутрішніх сонних артерій. Слід зазначити, що повний постійний амавроз внаслідок тромбозу або ж емболії центральної артерії сітківки у такої групи пацієнтів є нечастим випадком.

#### Розшарування хребтових артерій

Характерною для розшарування хребтових артерій є поява болю в задніх відділах ший або в ділянці потилиці, до якого згодом часто приєднуються симптоми ішемії у вертебробазиллярному басейні. На відміну від розшарувань внутрішньої сонної артерії клінічна картина дисекцій вертебральних артерій є менш чіткою. Клінічні симптоми розшарування вертебральних артерій часто спочатку приймають за м'язовий або ж хребтовий біль. У половини пацієнтів біль локалізується в задніх відділах ший, а біль голови практично завжди є потиличним та розвивається у 2/3 пацієнтів. Дуже рідко біль голови при цій патології має форму гемікранії чи поширюється на лобову ділянку. Також спостерігаються білатеральні варіанти болю ший і голови при розвитку дисекцій хребтових артерій. Якщо ж біль однобічний, він завжди співпадає із стороною, де є уражена розшаруванням артерія. Біль голови може мати пульсуючий характер або ж бути постійним і гострим. Лише половина пацієнтів відмічають, що біль, який у них з'явився в ході розвитку захворювання, був для них нетиповим, незвичайним, таким, що вони ніколи раніше не відчували. Проте значна частина пацієнтів відмічає, що подібний біль вже відчували і до того, зокрема особи з мігренню.

Середній час появи симптомів церебральної ішемії після початку типового болю в ший чи потилиці становить приблизно 2 тижні. Однобічний біль голови або ж слабкість в руці, що розвивається внаслідок стискання шийних корінців (найчастіше C5-C6), та спинальні епідуральні гематоми є нетиповими рідкісними проявами розшарувань вертебральних артерій.

Одним із найчастіших проявів церебральної ішемії у пацієнтів із дисекціями хребтових артерій є латеральний синдром стовбура головного мозку або синдром Валленберга-Захарченко. Крім цього, досить частими є випадки ішемічного ураження таламуса, висково-потиличної ділянки та ін. Дуже рідко в клініці захворювання може розвиватись ізольоване ішемічне ураження спинного мозку. Порівняно із розшаруваннями внутрішніх сонних артерій для розшарувань вертебральних артерій менш типовою є поява транзиторних ішемічних атак у пацієнтів,

що може спостерігатися виключно за умов поширення розшарування артерії інтракраніально (57 проти 0%,  $p=0,003$ ).

#### Патоморфологія

Патоморфологічною основою розшарування артерій є формування дефекту інтими судини (псевдопросвіту судини), через який кров може проходити в артеріальну стінку. Інтрамуральна гематома поширюється вздовж медії артерій на різноманітні відстані. Рідше розшарування виникає так, що сполучення між справжнім та псевдопросвітом судини немає, і це може свідчити про те, що розшарування судини відбулося внаслідок утворення первинної гематоми в медії артерії. Внаслідок формування одного із варіантів інтрамуральної гематоми просвіт судини зменшується і в окремих випадках може формувати значний стеноз. Для великих інтрамуральних гематом характерний також симптом «стрічки», який відображає попадання контрасту у сформований псевдопростір судини. Рентгенологічно дисекція артеріальної стінки може виглядати як стеноз конусоподібної форми на невеликому продовженні, після якого йде різке розширення просвіту судини, що часто за формою нагадує полум'я свічки. У разі з'єднання розшаровуючої гематоми з просвітом судини в її дистальному та проксимальному кінцях можлива поява рентгенологічного симптому «двоствольного пістолета» (два канали, які заповнені контрастом, розділені шаром інтими). Інтрамуральна гематома може збільшуватись і залучати адвентицію судини з одночасним формуванням аневризматичного розширення. Найчастіше інтрамуральні гематоми розташовуються у м'язовій стінці артерії, хоча іноді можуть формуватись безпосередньо під інтимою або ж субадвентиційно. Для церебральних судин характерна тонка адвентиційна оболонка та відсутність зовнішньої еластичної мембрани, що зумовлює частий розвиток супутніх субарахноїдальних крововиливів у разі поширення інтрамуральної гематоми на внутрішньочерепні сегменти хребтових артерій.

Гістологічні дослідження показали, що, окрім типових інтрамуральних гематом, дисекції артерій містять фіброваскулярні грануляції, які накопичують на собі еритроцити, фібрин, проліферуючі фібробласти, ранні гістологічні ознаки процесів неоваскуляризації та гемосидеринвмісні макрофаги.

#### Діагностика розшарувань червікальних артерій

Діагностика розшарувань артерій ший опирається на скарги та детальний збір анамнезу, а також на дані об'єктивного обстеження, результати додаткових методів обстеження. У молодих осіб без інших судинних факторів ризику імовірність того, що причиною ішемічного інсульту може бути розшарування артерій ший є значно вища, ніж у літніх людей. Тому у пацієнта молодого віку з церебральним ішемічним інсультом за відсутності очевидних факторів ризику (атеросклерозу, гіпертонічної хвороби та ін.) слід виключити дисекцію червікальних артерій.

Типовими радіологічними проявами розшарування артерій ший є інтрамуральна гематома, псевдоаневризма, конусоподібний стеноз просвіту артерії, інтралюмінальне відшарування фрагмента інтими з формуванням інтимального клапана, подвійний просвіт судини, оклюзія на рівні вище 2 см над біфуркацією сонних артерій, яка може нагадувати псевдоаневризму або довгий конусоподібний стеноз після реканалізації. Ці зміни можна виявити за допомогою дуплексної ультрасонографії, КТ, КТ-ангіографії, магнітно-резонансної томографії, магнітно-резонансної ангіографії, цифрової субтракційної ангіографії.

Для того щоб виявити перевагу одного з методів обстеження, було проведено

Продовження на стор. 26.

Дж. Біллер, Р.Л. Сакко, Ф.К. Альбукерке та ін.

## Дисекції артерій шиї та їх зв'язок із мануальною терапією: рекомендації Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту

Продовження. Початок на стор. 24.

кілька клінічних досліджень. Жодне з них не рекомендує один із вказаних вище методів обстеження як золотий стандарт.

Для діагностики наслідків розшарувань артерій, зокрема ішемічних інсультів, у багатьох клінічних дослідженнях рекомендують МРТ з режимом DWI, яке є більш чутливим порівняно з КТ. Більшість ішемічних інсультів, які спричинені розшаруваннями артерій, є емболічними за своєю природою, а їх розмір не залежить від ступеня стенозу артерій, що розшарувалася.

### Дуплексна ультрасонографія

Перевагою цього методу обстеження є те, що він належить до неінвазивних обстежень, недорогий і дуже поширений. Прямими ознаками розшарування артерій на ультрасонограмі є стеноз артерії (зростання швидкості кровотечі), оклюзія, ехогенна інтрамуральна гематома, подвійна стінка судини. До непрямих ознак належать зростання або зниження пульсації ураженої артерії, колатеральна або ретроградна кровотеча.

Чутливість узкого методу обстеження для виявлення дисекцій залежить від ступеня стенозу артерій. При тяжких стенозах або оклюзіях чутливість сягає 100%, але при легкому ступені стенозу просвіту судини чутливість знижується до 40%.

За даними різних досліджень, чутливість дуплексної ультрасонографії для виявлення розшарувань артерій у середньому коливається в межах 24-31%. У пацієнтів з розшаруваннями внутрішньої сонної артерії, які клінічно проявлялися лише синдромом Горнера, чутливість дуплексної ультрасонографії становила 69%.

### КТ та КТ-ангіографія

Переваги КТ-ангіографії включають добру просторову роздільну здатність, короткий час обстеження, неінвазивність, меншу вартість порівняно з МРТ та цифровою субтракційною ангіографією, загальну доступність.

У клінічному дослідженні, яке вивчало особливості вибору діагностичних методів для обстеження хворих з підозрою на розшарування артерій шиї, було виявлено, що радіологи надають перевагу методу КТ-ангіографії над іншими методами, оскільки він має високу чутливість для виявлення розшарувань хребтових артерій, а також не давав псевдопозитивних результатів. За результатами дослідження, патологічна нерівність судинної стінки спостерігалась у 24 випадках з 25 дисекцій; були діагностовані 4 псевдоаневризми і 8 лоскутів інтими, що були пропущені на МРТ-ангіографії; потовщення судинної стінки було виявлено в 96% випадків. Lum та співавт. визначили рентгенологічну ознаку на КТ, типову для розшарування вертебральної артерії у сегменті V3, – симптом «субокципітального кільця», який виникає внаслідок дорзального потовщення артеріальної стінки у відповідному сегменті хребтової артерії. У пацієнтів з розшаруванням вертебральної артерії артеріальна стінка була достовірно товстіша на 3 мм порівняно з контролем та без різниці в діаметрі просвіту судин. Ця знахідка не є специфічною для дисекцій, оскільки може спостерігатись і при гігантоклітинному гранулематозному артеріїті. Для усіх дисекцій артерій шиї характерним було збільшення зовнішнього діаметру судин на КТ. Протипоказаннями до проведення КТ-ангіографії є порушення функції нирок, алергія на контрастні речовини та вагітність. Під час вибору КТ слід також враховувати, що цей метод дає радіаційне

навантаження для пацієнта і має низьку діагностичну чутливість при ішемічних інсультах у задній черепній ямці.

### МРТ та МРТ-ангіографія

Одною з найбільших переваг МРТ для діагностики розшарувань вертебральної артерії є висока чутливість дифузійно-зважених зображень (DWI) до виявлення інфаркту головного мозку. МРТ-ангіографія, особливо із застосуванням контрасту, має добру просторову роздільну здатність і не має артефактів від кісток, які характерні для КТ. Ця особливість має важливе значення при обстеженні V3-, V4-сегмента вертебральної артерії і внутрішньої сонної артерії в місці її входу у порожнину черепа. МРТ м'яких тканин шиї при використанні T1-зваженого зображення з пригніченням сигналу від жирової тканини може виявити метгемоглобін у стінці артерії, що характерно для інтрамуральної гематоми. На початку формування (перші кілька годин) інтрамуральна гематома є ізоінтенсивною в T1- та T2-режимах, згодом вона стає гіперінтенсивною в T1-режимі, а ще пізніше гіперінтенсивною в T2-режимі. Найчастіше вона розташовується ексцентрично, може бути лінійною, серпоподібною або просто дотичною до просвіту судини, інколи може добре набирати контраст.

Усі з перерахованих вище змін чіткіше виявляються при дисекції хребтової артерії, яка є коротшою і оточеною епідуральним венозним сплетенням з подібними, але не ідентичними МР-характеристиками. Сучасні високороздільні МРТ можуть відрізнити оточуюче перивертебральне венозне сплетення і півмісяцеві зміни інтенсивності сигналу від інтрамуральної гематоми. Зміни на МРТ, які характерні для розшарування судин шиї, можуть виявлятися ще протягом місяців після формування розшарування.

Протипоказання та обмеження для проведення МРТ/МРТ-ангіографії включають: наявність водіїв ритму старого покоління та інші металеві імпланти, клаустрофобію, велику масу тіла, високу вартість, довший час сканування. Специфічними обмеженнями для МРТ у разі діагностики дисекції вертебральних артерій є звивистий хід артерії, варіабельність судинного калібру, асиметрія, малий розмір інтрамуральної гематоми і потенційні артефакти від прилеглого перивертебрального венозного сплетення.

### Цифрова субтракційна ангіографія

Тривалий час золотим стандартом для діагностики патологій, пов'язаних із зміною просвіту судин, була церебральна субтракційна ангіографія (ЦСА). Часте поєднання патологій просвіту судин з дисекцією хребтової артерії змусило багатьох дослідників розглядати цей метод діагностики як такий, що має найвищу діагностичну цінність для підтвердження або спростування цієї патології. Проте порівняльні клінічні дослідження з використанням дуплексної ультрасонографії, КТ-ангіографії, МРТ-ангіографії щодо чутливості ЦСА для виявлення розшарувань артерій шиї встановили, що ЦСА може давати хибно негативні результати приблизно у 17% випадків. Симптомами дисекції цервікальних артерій, які можна виявити за церебральної субтракційної ангіографії, є псевдоаневризми (~5%), переважно овоїдної форми, які паралельні просвіту судини, лоскут відшарованої інтими (<10%), подвійна порожнина судини, гладке або нерівномірне звуження (66%) або оклюзія (28%).

### Основні висновки щодо клінічної та інструментальної діагностики розшарувань артерій шиї

- Розшарування артерій шиї слід запідозрити у молодих пацієнтів без факторів ризику серцево-судинних захворювань, які мають характерну для цього захворювання клінічну симптоматику

- Розшарування артерій шиї слід запідозрити також при відсутності типових для артеріопатій радіологічних знахідок (наприклад, ознак атеросклеротичного ураження судин шиї)

- Жоден із запропонованих для діагностики розшарувань артерій шиї інструментальних методів сьогодні не можна вважати золотим стандартом

- Для обстеження пацієнтів із підозрою на розшарування артерій шиї рекомендовано застосовувати методи, які візуалізують стінку судин

- Часто для точної діагностики та визначення правильної лікувальної тактики потрібно повторювати нейровізуалізаційні дослідження

До недоліків ЦСА належать довга тривалість проведення дослідження, висока вартість, необхідність застосування контрастних речовин, можливість ускладнень під час виконання процедури, які виникають рідко, але є потенційно тяжкими (наприклад, інсульт). Широка доступність чутливих, високоякісних неінвазивних методів дослідження обмежила використання ЦСА як єдиного можливого діагностичного методу для виявлення розшарувань артерій шиї. Вона застосовується найчастіше у випадках, коли даний метод можна використати одночасно з діагностичною та лікувальною метою, наприклад при підозрі на розшарування інтракраніального сегмента хребтових артерій та ін.

Європейська федерація неврологічних товариств рекомендує МРТ з ангіографією як першочерговий метод для діагностики розшарувань артерій шиї, проте ми вважаємо, що на сьогодні жоден із наявних методів діагностики артеріальних дисекцій не може бути золотим стандартом. До переваг раннього застосування МРТ-обстеження слід віднести високу чутливість щодо виявлення дрібних інфарктів головного мозку, одночасне проведення ангіографії. Слід зазначити, що порівняно з МРТ-ангіографією КТ-ангіографія має високу чутливість у виявленні розшарування внутрішніх сонних артерій, а особливо хребтових артерій.

Іноді для діагностики розшарування артерій шиї та ретроспективного підтвердження їх наявності необхідно проводити повторні нейровізуалізаційні дослідження. При цьому слід пам'ятати, що для атеросклеротичного стенозу артерій не характерна реканалізація або покращення стану судини протягом певного періоду спостереження, тоді як при розшаруванні артерій повторні візуалізаційні обстеження часто виявляють позитивну динаміку з відновленням кровообігу по ураженій судині, зменшення ступеня стенозу.

Дуже часто для точної діагностики та визначення правильної лікувальної тактики необхідно застосовувати різні методи візуалізації судин шиї в гострому періоді захворювання та повторювати їх у часі.

### Лікування розшарувань артерій шиї: загальні принципи

Систематичний огляд літератури не виявив рандомізованих клінічних досліджень, які спеціально оцінювали ефективність лікування розшарувань артерій шиї. У зв'язку з тим що патофізіологічні механізми, які призводять до тромбозу та

емболії, подібні, незалежно від причини артеріальної дисекції принципи лікування хворих у гострому періоді та попередження ускладнень є подібними. Лікування розшарувань внутрішньої сонної артерії та хребтової артерії також не відрізняються, за винятком розшарувань інтрадуральної порції хребтової артерії, які мають високу схильність проривів через адвентиційну оболонку, і розвитку субарахноїдального крововиливу. За певних умов у пацієнтів з розшаруваннями артерій шиї, окрім антитромботичної терапії, має розглядатись можливість ендovasкулярного лікування аневризматичних розшарувань інтракраніальних сегментів хребтових артерій.

Лікування розшарувань артерій шиї складається з двох етапів – лікування гострого періоду та вторинна профілактика ускладнень. Лікування гострого періоду передбачає проведення реваскуляризації із забезпеченням адекватного кровотоку в басейні кровопостачання ураженої артерії за допомогою тромболітизу або ж із застосуванням ендovasкулярних методів відновлення кровопостачання в стенозованих судинах.

Антикоагулянти й антиагреганти використовуються для профілактики первинних і вторинних ішемічних інсультів.

### Лікування гострого розшарування судин шиї

#### Ендovasкулярне лікування

Щодо ефективності та стандартизації проведення ендovasкулярних втручань з приводу розшарувань цервікальних артерій у пацієнтів, які отримували мануальну терапію, на сьогодні немає даних, отриманих у результаті рандомізованих досліджень. Кілька публікацій клінічних випадків засвідчили, що використання ендovasкулярних методів лікування у пацієнтів із значним ступенем стенозу артерій з дисекціями є успішним. Нещодавно в систематичному огляді опублікованих результатів стентувань артерій 140 пацієнтів з дисекціями внутрішніх сонних артерій (16% з них були ятрогенними) та 8 хворих з дисекціями хребтових артерій (20% з них були ятрогенними) був проведений аналіз успішності застосування згаданого методу лікування. Встановлено, що найчастішими причинами застосування ендovasкулярних методів лікування у пацієнтів з дисекціями артерій шиї були не ефективне терапевтичне ведення в гострому періоді та наявність протипоказань до застосування антикоагулянтів. Інтраопераційні ускладнення й повторні ішемічні інсульти у прооперованих хворих відмічались рідко. Незважаючи на це на сьогодні ще не достатньо доказів того, що застосування ендovasкулярних методів лікування покращує вихід пацієнтів з дисекціями артерій шиї в гострому періоді та знижує частоту віддалених ускладнень захворювання.

#### Тромболізіс

У літературі зустрічались теоретичні гіпотези того, що тканинний активатор плазміногену може погіршити перебіг артеріальних дисекцій й погано вплинути на вихід пацієнтів в гострому періоді захворювання. Проте на практиці це було зафіксовано лише в кількох випадках. Тромболізіс з використанням тканинного активатора плазміногену, імовірно, є безпечним для лікування пацієнтів з ішемічним інсультом, які виникли внаслідок дисекцій артерій шиї. Відповідно до реєстру SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register) метааналіз клінічних досліджень, який об'єднав дані 180 пацієнтів з цервікальними артеріальними дисекціями та ішемічним інсультом, не виявив значущого зростання ускладнень від проведення тромболітизу порівняно з пацієнтами з ішемічними інсультами іншої етіології. А в масштабному дослідженні, проведеному в США у період з

2005 по 2008 рік, до якого увійшли 488 пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту, що виник внаслідок розшарувань артерій шиї, було встановлено, що у вказаній категорії пацієнтів при проведенні тромболітичного рівня інтракраніальних геморагічних ускладнень є таким же, як і при ішемічних інсультах іншої етіології.

#### Профілактика повторних інсультів Антитромботична терапія

На сьогодні немає рандомізованих досліджень щодо ефективності раннього та віддаленого застосування антитромбоцитарної терапії при розшаруваннях артерій шиї. Метою дослідження CADISS (Cervical Artery Dissection in Stroke Study) було проведення порівняльної оцінки ефективності застосування антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії для лікування пацієнтів (віком >18 років) з розшаруваннями екстракраніальних сегментів артерій шиї в гострому періоді захворювання (не пізніше 7 днів від початку клінічної маніфестації).

Антиагреганти та антикоагулянти використовують як для лікування артеріальних дисекцій, так і для вторинної профілактики ускладнень. Кокранівський систематичний метааналіз нерандомізованих досліджень показав, що серед 36 досліджень (1285 пацієнтів) не було статистично значущих відмінностей відносно частоти появи ішемічних інсультів та рівня летальності між двома терапевтичними групами.

У дослідженні, проведеному на основі анкетування лікарів у Великій Британії, було встановлено, що 50% лікарів надає перевагу виключно застосуванню антикоагулянтів для лікування гострого періоду дисекцій артерій, 30% завжди у цієї групи хворих використовують антитромбоцитарні препарати, а 15% – або антикоагулянти, або антиагреганти. Вибір того чи іншого препарату був емпіричним і часто визначався особистим досвідом лікаря. Антиагрегантну терапію здебільшого застосовували за певних умов, зокрема у разі великих церебральних або мозочкових інфарктах, у пацієнтів із поширенням дисекції артерій на інтракраніальний сегмент, або ж коли у пацієнта були протипоказання щодо застосування антикоагулянтів. Деякі лікарі віддавали перевагу застосуванню антикоагулянтів над антиагрегантами також за певних визначених умов, серед яких найчастіше були значний стеноз артерії, у якій відбулося розшарування, наявність тромбу в просвіті ураженої судини або при формуванні псевдоаневризми.

Немає також достатніх даних щодо оптимальної тривалості застосування антитромботичної терапії. Якщо в гострому періоді використовували терапію антикоагулянтами, її продовжують ще 3 або 6 місяців. Прийом антикоагулянтів протягом 6 місяців рекомендовано також пацієнтам, які в гострому періоді мали інвазивні втручання з приводу реканалізації ураженої судини. На сьогодні немає достатніх доказових даних стосовно того, чи необхідно призначати на тривалий період антитромбоцитарні препарати пацієнтам із спонтанними розшаруваннями артерій шиї, які не мають супутньої патології сполучної тканини. Пацієнтам із захворюваннями сполучної тканини, повторним розшаруванням судин шиї, позитивним сімейним анамнезом щодо розшарувань судин шиї, імовірно, слід призначати лікування антиагрегантами постійно. На сьогодні також немає достатньо доказових даних, щоб виокремити найкращий антитромбоцитарний препарат. Найбільш поширеним препаратом цієї групи є аспірин, який зазвичай застосовують у дозі 75-100 мг/добу. Рекомендації стосовно контролю артеріальної гіпертензії, а також ведення пацієнтів з ішемічним інсультом, що виник на фоні розшарування артерій шиї, відповідають загальноприйнятним рекомендаціям щодо лікування та

профілактики ішемічних інсультів. Слід зазначити, що жінкам, які приймали пероральні гормональні контрацептиви чи замісну гормональну терапію та отримали розшарування судин шиї, в гострому періоді захворювання рекомендують перервати лікування цими препаратами.

На сьогодні немає доказів щодо ефективності застосування статинів для лікування артеріальних дисекцій, особливо у пацієнтів без факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

#### Основні принципи ведення пацієнтів з розшаруваннями екстракраніальних сегментів артерій шиї

- Застосування тромболітичного препарату (tPA) в терапевтичному часовому вікні до 4,5 год є безпечним для лікування ішемічних інсультів, спричинених розшаруваннями артерій шиї
- Пацієнтам із транзиторними ішемічними атаками або ішемічними інсультами, що виникли внаслідок розшарування артерій шиї, доцільно призначати антикоагулянтну або антиагрегантну терапію на 3-6 місяців
- Ендovasкулярні методи лікування доцільно застосовувати у пацієнтів із розшаруваннями артерій шиї, у яких, незважаючи на отримання антитромботичної терапії, розвинувся повторний ішемічний інсульт

#### Прогноз

Рівень смертності у пацієнтів із дисекціями внутрішньої сонної артерії та хребтової артерії становить трохи менше 5%, за даними різних авторів. За даними клініки Мейо (США), в осіб з дисекціями артерій шиї, які з приводу цього захворювання були госпіталізовані в лікарню в період з 1970 по 1990 рік, рівень 10-річного виживання становив 95,5%. Добрий або сприятливий вихід, який відповідає у різних дослідженнях 0-1 або 0-2 балам за модифікованою шкалою Ренкіна, спостерігають у 79-92% хворих. У пацієнтів із дисекціями внутрішньої сонної артерії прогноз кращий, особливо якщо вже в гострому періоді наявні ознаки реканалізації та ішемічний інсульт був легким. Несприятливий прогноз є у пацієнтів з двобічним розшаруванням хребтових артерій, наявністю оклюзій уражених судин (порівняно із стенозом). Відносно несприятливий прогноз мають пацієнти похилого віку із дисекцією внутрішньої сонної артерії порівняно з тими, що мають дисекцію вертебральної артерії. Проте слід пам'ятати, що, незважаючи на хороші результати лікування в загальній популяції, у низці випадків у молодих пацієнтів розшарування внутрішньої сонної артерії ускладнюється тяжким інсультом внаслідок оклюзії середньої мозкової артерії.

#### Висновки

Розшарування артерій шиї є важливою причиною розвитку ішемічного інсульту в молодому віці. Найчастіше розшарування цервікальних судин відбувається у верхніх сегментах шиї, при цьому уражаються внутрішні сонні артерії та/або хребтові артерії. Дані клінічних досліджень засвідчили, що у багатьох випадках механічні впливи можуть спричинити появу дисекцій артерій шиї, а за даними популяційних досліджень встановлений кореляційний зв'язок між проведенням у пацієнтів мануальної терапії в ділянці шиї та розвитком розшарувань вертебральних артерій у пацієнтів молодого віку, причому причина цього взаємозв'язку на сьогодні не встановлена. Незважаючи на те що частота появи розшарувань хребтових артерій унаслідок проведення мануальної терапії невисока, лікарі-практики мають враховувати можливість розвитку такого ускладнення та інформувати про це пацієнтів перед початком лікування.

Stroke. Published online August 7, 2014.

Адаптований переклад з англ. **Ольги Кухленко**



**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Україні»!  
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

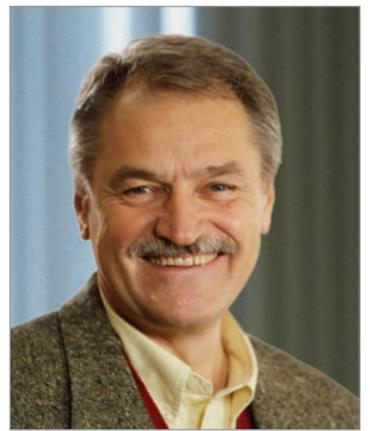
НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день

# Деменція і хвороба Альцгеймера: не ждати, а профілювати



О.С. Чабан

Распространенность возрастных когнитивно-мнестических нарушений растет во всем мире в связи с постарением населения и постепенно приобретает черты пандемии. Если в 2000 г. людей старше 60 лет на планете было около 590 млн, то в 2025 г. – 1 млрд и 121 млн. В 2000 г. число лиц с деменцией оценивалось в 12 млн, а к 2050 г. прогнозируется на уровне 100 млн. По данным Национального института старения США, вероятность заболеть болезнью Альцгеймера в возрасте 65 лет составляет 10%, а в 85 лет – 50%. Какие факторы, кроме возраста и генотипа, влияют на риск наступления деменции, и существуют ли эффективные стратегии профилактики? Об этом мы беседовали с доктором медицинских наук, профессором кафедры психологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, психиатром, социальным психологом и психотерапевтом Олегом Созонтовичем Чабаном.

**?** Какие дементирующие заболевания мозга являются в настоящее время наиболее социально значимыми?

– Самым распространенным заболеванием, приводящим к деменции в течение 3–6 лет, является болезнь Альцгеймера (БА) – до 60% всех деменций. К более редким причинам когнитивно-мнестических нарушений в пожилом возрасте относятся болезнь Пика, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона и другие наследственные нейродегенеративные заболевания. Чрезвычайно актуальной проблемой во всем мире остаются острые и хронические нарушения кровоснабжения мозга, которые часто сопровождаются когнитивным деградированием (сосудистая деменция). Во многих случаях слабоумие обусловлено одновременно как сосудистыми нарушениями, так и дегенеративным процессом (смешанная деменция), причем доказано, что цереброваскулярная патология ускоряет развитие БА.

**?** Что нового известно о факторах риска развития деменции?

– Активно изучаются семейные и социальные факторы, способствующие развитию деменции, например, урбанизация населения, массовая миграция молодежи из сельской местности в города. Как показали в своих исследованиях

Melania A. Abas и соавт. (2009), если при этом кто-то из семьи остается с пожилыми родителями или обеспечивает им хороший уровень жизни дома и поддерживает постоянную связь, когнитивное снижение замедляется. Если же дети оставляют родителей без поддержки или забирают их с собой в город (где пожилому человеку трудно наладить новые контакты) – оно наоборот ускоряется. Такие закономерности характерны для стран с исторически сложившимися стойкими семейными контактами и материальной поддержкой могут быть актуальными в том числе для Украины.

Доказано, что одиночество в старости повышает вероятность развития БА. Ученые из Каролинского института (Швеция) провели исследование двух тысяч мужчин и женщин, когда им было по 50 лет и через 21 год. Выяснилось, что одинокие люди заболели старческой деменцией в два раза чаще, чем пожилые пары. А у разведенных и овдовевших участников исследования БА диагностировалась в три раза чаще.

**?** Помогает ли современная терапия замедлить прогрессирование когнитивных нарушений или действует только на симптоматическом уровне?

– Современные подходы к профилактике и лечению деменции включают такие направления,

как метаболическая и сосудистая фармакотерапия, когнитивно-мнестический тренинг и оптимизация образа жизни. Практически все известные средства фармакотерапии действуют на уровне холинергического синапса. Именно холинергическая система обеспечивает поддержание уровня сознания, спонтанную двигательную активность, эмоциональное поведение, память и волевые акты. Заставить синапс работать можно разными путями: насытить синаптическую щель ацетилхолином, повысить пластичность мембран нейронов (предшественники ацетилхолина), подавить фермент, расщепляющий ацетилхолин (ингибиторы холинэстеразы – донепезил, галантамин, ривастигмин и др.), улучшить кровоснабжение и трофику нервных клеток (вазотропные и метаболотропные препараты).

Две первые задачи помогает решить холина альфосцерат, который попадая в организм расщепляется на холин и глицерофосфат. Холин является донором ацетилхолина – медиатора холинергических систем мозга, а глицерофосфат – важный компонент мембранных фосфолипидов. Нейромедиаторный эффект холина альфосцерата проявляется как при острых критических состояниях центральной нервной системы (инсульт, ЧМТ, поражения ствола мозга, сопор и кома различной этиологии), так и при хронических прогрессирующих когнитивных расстройствах. В Украине оригинальный препарат холина альфосцерата производства «Италфармако» (Италия) представлен компанией «Дилео фарма» под названием Глиатилин.

По результатам метаанализа эффективности препарата Глиатилин в лечении сосудистой, нейродегенеративной и смешанной деменции, проведенного L. Parnetti с соавт. (2001), он признан самым эффективным и самым изученным предшественником холина в лечении когнитивных нарушений. В 13 европейских исследованиях этого лекарственного средства, опубликованных до 2001 г., приняли участие более 4000 пациентов.

Сейчас в Европе проходит двойное слепое многоцентровое клиническое исследование ASCOMALVA (Amenta F. et al., 2012), в котором оценивается эффективность комбинированного применения ингибитора холинэстеразы донепезила и холинергического предшественника холина альфосцерата у пациентов с ишемическим поражением головного мозга и диагностированной болезнью Альцгеймера. В основной группе назначали донепезил 10 мг/сут и холина альфосцерат 1200 мг/сут, пациенты контрольной группы получали только ингибитор холинэстеразы донепезил. По результатам двух лет терапии в рамках исследования ASCOMALVA, опубликованным в июне 2014 г., сделаны следующие выводы: восстановление холинергических связей играет важную роль в реабилитации пациентов с когнитивными нарушениями. Доказано положительное влияние терапии на основе Глиатилина на неврологический дефицит после инсульта, даже у пациентов с исходным когнитивным дефицитом. Кроме когнитивных функций, Глиатилин защищает двигательные функции и способствует сохранению самообслуживания пациентов после инсульта. Наконец, длительная терапия Глиатилином хорошо переносится пациентами. Полученные уникальные результаты исследования ASCOMALVA открывают новые возможности в лечении больных с ишемическим инсультом и болезнью Альцгеймера, и именно поэтому исследование ASCOMALVA продлено еще на два года.

Необходимо также сказать о фармакотерапии, которую не должны получать пациенты с когнитивными нарушениями. Дело в том, что им часто неоправданно назначаются нейролептики, в основном для того, чтобы бороться с поведенческими и психологическими симптомами. Широкомасштабное исследование, проведенное профессором Sube Banerjee под эгидой правительства Великобритании, показало, что пациенты с деменцией часто получают антипсихотические препараты без необходимости, в разрез с указаниями Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE). Выявлено, что применение этих препаратов связано с 1800 случаями смерти и 1620 случаями паралича в год. Исследование показало, что из 180 тыс. пациентов лишь 36 тыс. извлекли пользу из назначенных препаратов.

**?** Расскажите о нефармакологических направлениях профилактики деменции.

– Под когнитивно-мнестическим тренингом не обязательно подразумеваются специальные занятия с пациентами, хотя и этот подход практикуется в развитых странах. Пожилым людям достаточно просто сохранять социальную и умственную активность, а еще лучше – осваивать новые навыки и виды деятельности, от изучения иностранных языков до интеллектуальных игр. В медицинском колледже им. Альберта Эйнштейна при Университете Ешива (г. Нью-Йорк, США) провели обследование 488 людей в возрасте 75–85 лет, которые исходно не имели деменции, после чего за ними наблюдали 5 лет. За это время деменция наступила у 101 участника. Проводилась балльная оценка интеллектуальной занятости (кроссворды, карточные и настольные игры, игра на музыкальных инструментах, общение и др.). У лиц, которые занимались интеллектуальными видами деятельности ежедневно, достоверно позднее проявились когнитивные нарушения. Каждый дополнительный вид деятельности отсрочивал ухудшение памяти на 0,18 года.

Установлено, что способность запоминать у людей пожилого возраста зависит от негативных или позитивных стереотипов восприятия старости. Если вы убеждены в том, что с возрастом память ухудшается, то вероятнее всего с вами так и произойдет. Ученые из университета Северной Каролины под руководством профессора Тома Хесса (США) провели исследование, в котором пожилые люди, считавшие, что с возрастом память должна ухудшаться, показали худшие результаты нейрокогнитивных тестов, чем участники, которые не обращали внимания на этот негативный стереотип.

Ричард Уайзман из Университета Хартфордшира (Великобритания) предлагает простые возможности изменения образа жизни и ее эмоционального обогащения, которые помогают сохранять когнитивные функции: встретиться со старыми друзьями, посмотреть в компании кинокомедию, заниматься физкультурой хотя бы по полчаса трижды в неделю, контролировать время, проведенное перед телевизором, не слушать и не читать новостей, предпочесть мажину концерт или другое культурное мероприятие, осваивать новые занятия, осуществлять 20-минутные прогулки в солнечную погоду, слушать музыку для улучшения настроения минимум 10 мин ежедневно (особенно по утрам), завести домашнее животное.

Подготовил Дмитрий Молчанов



# ГЛИАТИЛИН

ХОЛИНА альфосцерат

донор ацетилхолина

пробуждение сознания<sup>1</sup>

## КОРРЕКЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ<sup>1</sup>

(ишемический инсульт<sup>2</sup>, черепно-мозговая травма<sup>3,4</sup>, деменция<sup>5</sup>)

- ✓ Защищает мозг от повреждения<sup>5</sup>
- ✓ Повышает уровень сознания при сопоре и коме<sup>4</sup>
- ✓ Восстанавливает продуктивное мышление, движение, речь<sup>4</sup>

Краткая характеристика лекарственного средства Глиатилин в ампулах и капсулах. Глиатилин относится к группе центральных холиномиметиков с преимущественным влиянием на ЦНС. Глиатилин улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, положительно влияет на пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Применяется в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы (раствор для инъекций), а также при дегенеративно-инволюционных мозговых психоорганических синдромах, при нарушениях мозговой деятельности, характеризующихся нарушениями памяти, спутанностью сознания, дезориентацией. Как правило, Глиатилин хорошо переносится даже при длительном применении. Возможно возникновение тошноты, очень редко возможны абдоминальная боль и кратковременная спутанность сознания. Для более детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения. Производитель лекарственных средств Глиатилин: Италфармако С.р.л., Вилле Фульвио Тести, 330-20126 Милан, Италия.

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404  
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

# Боль и тревога: где выход из замкнутого круга?

**С болью каждый человек знаком с детства. Испытывая острую боль, служащую защитной реакцией в ответ на травму или ожог, он вознаграждается приобретением жизненного опыта. Боль, возникающая при воспалении, мышечном спазме, как симптом острого заболевания сигнализирует о необходимости помочь организму справиться с болезнью, обратиться к врачу. Этот тип боли называется ноцицептивной, он обусловлен реагированием на повреждающий фактор болевых рецепторов, расположенных в коже и внутренних органах – ноцицепторов. Но существует особый тип боли, который не выполняет защитную функцию, а лишь истощает ресурсы организма, нарушает работоспособность и сон.**

## Когда боль становится болезнью

Боль, которая появляется при повреждении или дисфункции нервов, нервных сплетений, корешков, структур спинного и головного мозга, называется нейропатической. Перечисленные нервные структуры сами являются проводниками или центрами восприятия боли. При их повреждении нарушаются сложные процессы передачи и обработки болевых импульсов, которые начинают циркулировать по замкнутому циклу, могут многократно усиливаться и вовлекать новые нейроны. Эта боль уже не связана с первичным повреждением, она существует сама по себе, становится самостоятельным заболеванием нервной системы и обычно сопровождается нарушениями чувствительности. Пациенты описывают нейропатическую боль характерными метафорами: «жжение», «ползание мурашек», «покалывание», «иголки под кожей», «стреляющие боли», «удар электрическим током», «онемение и холод» и т.п.

Отдельный диагноз «нейропатическая боль» не предусмотрен, она сопровождается разнообразными по причинам и локализации заболеваниями. Самым ярким примером является постгерпетическая невралгия – болезненная форма поражения периферических нервов, вызванная вирусом простого герпеса.

Широко распространены алкогольная и диабетическая полинейропатии – множественное поражение периферических нервов, вызванное в первом случае токсичными метаболитами алкоголя, а во втором – хронической неконтролируемой гипергликемией.

Также нейропатическая боль возникает после травм или хирургических вмешательств, при которых пересекаются или сдавливаются нервные стволы. Яркий пример – так называемая фантомная боль в отсутствующей конечности после ее ампутации, которая демонстрирует возможность циркуляции в центральной нервной системе болевых ощущений без анатомической причины.

Постинсультная боль – вариант нейропатической боли, вызванный инсультом в области таламуса – «диспетчера мозга», коры или других высших нервных структур, ответственных за обработку входящей информации.

Кроме того, нейропатический компонент присутствует во многих случаях у пациентов с болью в нижней части спины (при остеохондрозе, грыжах межпозвоночных дисков) и другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, даже если первичный механизм боли вызван реальным повреждением или воспалением мышечно-скелетных структур.

По данным зарубежных исследований, нейропатическая боль составляет до 20% всех случаев хронической боли.

## Лирика – препарат для лечения нейропатической боли

В отличие от ноцицептивной, боль, которая обусловлена повреждением нервной системы, не реагирует на традиционные ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты. Поэтому на первом этапе лечения нейропатической боли применяются препараты разных фармакологических

групп, которые не являются анальгетиками, но показали способность подавлять патологическую циркуляцию болевых импульсов в нервной системе. Это некоторые препараты для лечения эпилепсии, антидепрессанты, амантадины.

**Примером успеха на фармацевтическом рынке является прегабалин (Лирика, Pfizer), который разрабатывался как противосудорожное средство, но вскоре оказалось, что его свойства стабилизатора электрической активности мембран нервных клеток могут быть использованы для облегчения нейропатической боли. От других препаратов, которые используются с этой целью, например антидепрессантов, прегабалин отличается лучшей переносимостью и меньшим риском развития побочных эффектов.**

Механизм действия прегабалина не до конца изучен. Считается, что как модулятор  $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов прегабалин снижает порог возбудимости сенсорных нейронов задних рогов спинного мозга и блокирует патологическую циркуляцию ноцицептивных импульсов в ЦНС.

В рандомизированных исследованиях с участием пациентов с болевой формой диабетической полинейропатии и постгерпетической невралгией частота терапевтического ответа на прегабалин составляла 50% и более (Freeman et al., 2008).

Прегабалин включен экспертами Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) в перечень препаратов первой линии терапии большинства нейропатических болевых синдромов.

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE, 2013) также рекомендует при всех видах нейропатической боли, кроме невралгии тройничного нерва, прегабалин как один из четырех препаратов выбора для стартовой терапии (габапентин, прегабалин, amitриптилин или дулоксетин).

## Эмоции, тревога и боль

Как известно, конечное восприятие боли с присущей человеку эмоциональной окраской происходит в коре головного мозга под влиянием не только биологических, но и психологических и социальных факторов. Это отражено в определении Международной ассоциации по изучению боли (IASP): боль – это неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с реальными или возможными повреждениями тканей организма или воспринимаемый как повреждение. Боль – это не только сложный комплекс физиологических реакций организма, но и мысли, представления и чувства, которые переживает человек и которые непосредственно влияют на переносимость боли и эффективность лечения. Голландский философ Бенедикт Спиноза (1632–1677) классифицировал боль как форму печали и относил ее к первичным эмоциям. Хорошо известно, что печальный, замкнутый человек хуже переносит боль, чем жизнерадостный оптимист. Доказано,

что стресс, депрессия, нарушения сна или недосыпание, тревога, страх, одиночество усиливают восприимчивость к боли, независимо от ее источника и тяжести реального повреждения. И наоборот, положительные эмоции, рациональное питание, достаточный сон, физическая активность, семейное благополучие, эмпатические взаимоотношения с лечащим врачом, плацебо-эффект некоторых лечебных манипуляций закрывают «ворота боли».

В то же время тревога и депрессия могут найти выход из внутреннего мира человека через боль. Тревога – это постоянное напряжение в мучительном ожидании чего-то неопределенного, но неприятного или катастрофического. Как ни странно, человек в состоянии постоянной хронической тревоги может найти «спасительный» выход в страхе и боли. Страх – негативная, но мобилизующая эмоция, которая заставляет действовать «здесь и сейчас» перед лицом реальной угрозы. Вместо тревожного ожидания чего-то плохого в будущем человек начинает искать предмет для страха в настоящем. Трудно найти более близкий и доступный объект для «опредмечивания» тревоги, чем собственное тело. Любое незначительное недомогание может вырасти в глазах до серьезной проблемы. Естественно, в этом случае усиливаются и все болевые ощущения от реально существующих или скрыто протекающих заболеваний. Боль становится определенным предметом, который существует в настоящий момент и требует действий. Боль нужна пациенту для облегчения тревоги, хотя сам он этого может не осознавать. Этого не понимают и врачи, когда не находят соматических причин боли, хотя в данном случае речь не идет о симуляции. Страх серьезно заболеть, например онкофобия, заставляет совершать целенаправленные действия: идти на прием к онкологу, искать соответствующую информацию в Интернете и т.п. Парадоксально, но когда таким пациентам действительно устанавливают диагноз рака, уровень тревоги может снижаться. Но при усилении боли усиливается и тревога. Круг замыкается. Таким образом, тревога практически неотделима от боли.

На самом деле основной проблемой человека остается тревога, но по причине акцентированности на мнимых или реальных телесных недугах он продолжает обивать пороги кардиологов, неврологов и других соматических специалистов, пока не найдет своего психотерапевта. Им может стать любой врач (и даже не обязательно врач), который оказывает эмоционально значимое положительное влияние на пациента, возможно даже не осознавая этого. Однако в большинстве случаев длительного сосуществования тревоги и боли не обойтись без фармако-терапии.

**Разорвать порочный круг тревоги и боли помогает Лирика, ведь вторым показанием к назначению этого препарата является тревога высокого уровня – так называемое генерализованное тревожное расстройство.**



Т.Н. Слободин

**К дополнительным преимуществам Лирики относится мягкий снотворный эффект, который может быть полезным у пациентов с хронической болью, испытывающих трудности с засыпанием.**

## Фибромиалгия – болезнь, которой нет?

Фибромиалгия – хроническое болезненное состояние, основным проявлением которого являются распространенные мышечно-скелетные боли без видимой анатомической причины. Одни исследователи ставят под сомнение реальность существования фибромиалгии как отдельного заболевания, другие считают ее патологией психики. Тем не менее диагноз выставляется все чаще, особенно в развитых странах, где выделяются средства на углубленное изучение этой проблемы. В настоящее время эксперты сходятся во мнении, что фибромиалгия представляет собой особый вариант болевого синдрома, в развитии и поддержании которого важную роль играет эмоциональное состояние человека, влияющее на передачу болевых импульсов по периферическим нервным волокнам, а также на процессы формирования болевых ощущений в структурах головного мозга. Известно, что фибромиалгия чаще встречается у женщин, и это объясняют более высокой эмоциональностью. Гиперболизация боли, неудовлетворенность собой, депрессия и тревога способствуют хронизации боли и формированию «болевого личностного». Таким образом, фибромиалгия – это еще один пример неразрывного существования тревоги и боли.

**С 2007 года прегабалин (Лирика) одобрен Администрацией по контролю лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) как первый специфический препарат для лечения фибромиалгии.**

## Особенности назначения прегабалина

Таким образом, Лирика (прегабалин) – это препарат с достаточно сложным механизмом действия, связанным с регуляцией возбудимости нейронов. Лирика может применяться для лечения нейропатической боли, эпилепсии, генерализованного тревожного расстройства и фибромиалгии у взрослых и детей старше 12 лет. Все перечисленные показания зарегистрированы в Украине. Следует обратить внимание на необходимость титрования дозы при инициации терапии прегабалином. Терапевтическая доза обычно составляет 150–300 мг 2 раза в день. При отмене Лирики также нельзя резко прекращать прием, необходимо ступенчатое снижение дозы.

# ТІВОРТІН®

## Незамінний донатор оксиду азоту



- сповільнює прогресування хронічної цереброваскулярної патології;
- профілактика повторних порушень мозкового кровотоку;
- рання реабілітація після перенесеного ГПМК;
- кардіопротективна дія: підвищує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги.\*



[www.tivortin.com](http://www.tivortin.com)

\* Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження//Український медичний часопис.-2009.-5.

#### Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій  
L-аргініну аспарат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарський препарат Тівортін® та Тівортін® аспарат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспарату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарду, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плоду і преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспарат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці. Макет розроблено: ТОВ «Бі-Брайт Медія». Фото: Shutterstock.com/

**ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42  
[www.uf.ua](http://www.uf.ua)





М.А. Трещинская

М.А. Трещинская, д.м.н., Ю.И. Головченко, К.Н. Игрунова, Д.В. Ватлизов, Т.М. Рябиченко, О.А. Ключникова, А.Ю. Гончар, И.В. Курочкин, Национальная медицинская академия послеподипломного образования им. П.Л. Шупика, Киевская городская клиническая больница № 9

## Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии цереброваскулярной патологии

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются доминирующей причиной инвалидности и смерти населения в большинстве стран мира, в том числе в Украине.

В последнее время все больше внимания уделяется целостности и функционированию эндотелия сосудов как основе кардиоваскулярного здоровья. Эндотелиальная функция находится под влиянием сосудистых факторов риска и отражает степень их повреждающего влияния. Нарушение физиологической функции сосудистого эндотелия является ранним признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве форм ССЗ.

Известные факторы риска ССЗ индуцируют развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является предшественницей морфологических изменений при атеросклерозе (АС). Выявлено, что ЭД присутствует у пациентов с традиционными факторами риска АС: гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), а также у курильщиков (до того, как процесс проявил себя клинически).

**Доступные данные свидетельствуют о том, что ЭД широко распространена, в частности, у пожилых людей развивается по мере старения даже при отсутствии других факторов риска или сосудистых заболеваний. С ЭД ассоциируется возраст-обусловленное снижение когнитивных функций (нарушение памяти) и физической активности (уменьшение активности в течение дня). Кроме того, ЭД принимает участие в патогенезе многих заболеваний, таких как АГ, инсульт, эректильная дисфункция и почечная недостаточность, которые также ассоциируются с процессом старения.**

Нарушение функции эндотелия является прогностическим фактором ССЗ, а фармакологическая коррекция персистирующей ЭД может снизить риск или замедлить развитие сосудистых заболеваний. ЭД является предиктором необходимости более агрессивной или комбинированной медикаментозной терапии для уменьшения риска ССЗ. Наблюдение за эндотелиальной функцией в динамике в ответ на различные подходы в лечении может помочь титровать препараты и принимать решение о необходимости дополнительной терапии.

Эндотелий сосудов представляет собой слой клеток на базальной мембране, обладающих аутокринной, паракринной и эндокринной функциями. Эндотелий обуславливает delicate баланс контррегулирующих путей, которые обеспечивают вазомоторные реакции, контролируют пролиферацию клеток, тромбообразование, воспаление и окислительный стресс. Кроме того, эндотелиальные клетки вовлечены в процесс модулирования активности лейкоцитов и тромбоцитов, ингибируют адгезию лейкоцитов и диапедез, поддерживают непроницаемость сосудистого барьера для клеток крови и плазменных белков.

Оксид азота (NO), ранее известный как эндотелиальный фактор релаксации, вероятно, является наиболее важной субстанцией, продуцируемой сосудистым эндотелием для регуляции сосудистого тонуса. NO формируется в эндотелии в результате преобразования незаменимой аминокислоты L-аргинина в L-цитруллин при участии конституционального фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Последняя локализуется в эндотелиальных клетках и отвечает за синтез базального уровня NO, быстрые изменения уровня NO в ответ на физические (напряжение сдвига) и химические стимулы (брадикинин). Только L-аргинин является субстратом eNOS для синтеза NO, но не только для NO-синтазы L-аргинин является субстратом. L-Аргинин используется для синтеза белков, мочевины, креатина, вазопрессина и агматина. Таким образом, активация метаболизма L-аргинина альтернативными путями может быть одним из механизмов недостаточного синтеза NO, а следовательно, и ЭД. Наиболее активным ферментом альтернативного пути метаболизма L-аргинина является аргиназа. L-Аргинин, не метаболизирующийся с помощью аргиназы до орнитина, используется одним из 4 ферментов: NOS (до образования NO), аргинил-tRNA-синтетазой (до образования аргинил-tRNA, предшественника в синтезе белков), аргининдекарбоксилазой (до агматина), аргинин-глицин аминотрансферазой (до креатина).

Есть данные, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) повышают активность аргиназы, что приводит к снижению продукции NO в эндотелиальных клетках аорты человека.

Кроме того, активность NOS ингибируется аналогами L-аргинина, в которых замещен атом азота, например NG-monomethyl-L-arginine или NG-nitro-L-arginine. Интересно, что блокирующее влияние этих молекул на NOS может быть преодолено избытком L-аргинина, что указывает на наличие конкуренции за фермент между L-аргином и его аналогами. Снижение активности eNOS доказано и при повышении концентрации ЛПНП в плазме крови, что также можно преодолеть путем дополнительного введения L-аргинина. Эти данные указывают на то, что L-аргинин участвует в регуляции активности NOS в эндотелиальных клетках.

Путь L-аргинин-NO играет критическую роль в поддержании нормальной эндотелиальной функции, что отражается на оптимальном функционировании миокарда, АД, сбалансированности воспалительного ответа, апоптозе и защите от окислительного повреждения. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что введение субстрата для синтеза NO L-аргинина уменьшает проявления ЭД.

L-Аргинин может потенцировать синтез NO и снижать симптомы ЭД за счет восстановления активности eNOS. L-Аргинин препятствует окислению BH<sub>4</sub> – основного кофактора NOS. Кроме того, L-аргинин помогает преодолеть блокаду экспрессии eNOS, вызываемую эндогенными ингибиторами eNOS (асимметричным диметиларгинином – АДМА и L-NMMA), а также уменьшить активность аргиназы при АС. L-Аргинин восполняет увеличенный расход, обусловленный повышенной экспрессией iNOS в клетках иммунной системы и сосудов при АС.

Кроме того, L-аргинин повышает биоактивность NO посредством прямой антиоксидантной активности, in vivo применение L-аргинина снижает уровень NOS-опосредованного супероксида. L-Аргинин, поступающий в виде соли гидрохлорной кислоты, может влиять на внутриклеточный pH, что улучшает транспорт Ca и активацию eNOS, способствует неферментному превращению нитрита в NO. Имеются данные, что L-аргинин уменьшает концентрацию эндотелина-1, потенциального вазоконстриктора и важного модулятора ЭД (возможно, более значимого, чем NO) по мере старения.

L-Аргинин показал многообещающие результаты как средство профилактики ЭД при остром стрессе. К примеру, курение и употребление жирной пищи являются достоверными причинами ухудшения эндотелиальной функции. Оральное применение L-аргинина перед курением или употреблением жирной пищи предупреждает вредное воздействие этих факторов на эндотелиальную функцию.

По данным исследований, дозозависимая клиническая эффективность L-аргинина у людей заключается в том, что в небольших концентрациях в плазме 80-800 мкмоль/л препарат обладает селективным влиянием на эндотелиальную функцию (у пациентов с повышенным содержанием АДМА). В более высокой концентрации (в плазме 800-8000 мкмоль/л) L-аргинин оказывает прямое вазодилатирующее действие (вероятно, благодаря плеотропному эндокринному влиянию на синтез инсулина и гормона роста). В больших концентрациях (в плазме >8000 мкмоль/л) как L-аргинин, так и D-аргинин оказывают неспецифическое вазодилатирующее действие за счет осмотического эффекта, ацидоза и влияния на эндокринную систему.

Эффект L-аргинина на ЭД не является универсальным феноменом. Действие препарата зависит от изучаемого участка артерии, наличия или отсутствия ЭД, морфологических изменений, клинических проявлений ССЗ и достигаемой концентрации L-аргинина. Вероятно, такая стратегия могла бы быть наиболее эффективной на доклиническом этапе у пациентов с сосудистыми факторами риска (АГ, СД, курящих, особенно в сочетании с гиперлипидемией).

Регрессивный метаанализ результатов исследований показал, что гетерогенность влияния L-аргинина на ЭД (судя по показателю потокзависимой вазодилатации a. brachialis – ПЗВД) определяется базисным показателем ПЗВД, т.е. наличием дисфункции эндотелия. Анализ по подгруппам выявил, что эффект от приема L-аргинина был положительным в случаях, когда ПЗВД была ниже, и отрицательным, когда ПЗВД была выше базисной линии. Эти данные показывают, что вышеупомянутое вмешательство способно восстановить эндотелиальную функцию, но не могут ее увеличивать. Статистическая обработка результатов выявила обратную зависимость между ПЗВД и степенью эффективности L-аргинина.

**Взаимосвязь между сосудистыми факторами риска, ЭД, АС и его осложнениями в виде ССЗ является основой для формирования стратегии терапии при поражении сосудов. Традиционное направление включает влияние на основные факторы риска, а именно: контроль АД, гликемии, коррекцию дислипидемии, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, снижение избыточной массы тела. В то же время перспективным является направление, основанное на восстановлении баланса между продукцией и катаболизмом NO – терапия L-аргином может оказывать дополнительную защиту сосудов от повреждающих факторов.**

Практически всегда повреждение эндотелия сопровождается процессом перекисного окисления липидов, что усугубляет дефицит эндогенного NO за счет его ускоренной деградации активными формами кислорода. Кроме того, взаимодействие NO с супероксидом (и другими кислородными радикалами) приводит не только к утрате вазодилатирующего потенциала NO, но и к образованию высокотоксичного пероксинитрита (ONOO<sup>•</sup>). Известно, что при высоких концентрациях пероксинитрит индуцирует апоптоз, а также блокирует синтез простаглицина, усиливая при этом продукцию тромбоксана и лейкотриенов. Другими словами, ЭД и активация процесса апоптоза могут являться ключевыми звеньями сосудистого повреждения.

Апоптоз играет важную роль в реализации механизмов адаптации организма к воздействию внешней среды. Это генетически регулируемый процесс, участвующий в дифференцировке, морфогенезе, а также поддержании клеточного гомеостаза. Недостаточная активность апоптоза может отразиться на процессах морфогенеза, элиминации клеток с генетическими поломками, становлении аутоагрессивности и проявляться в виде различных дефектов развития, формировании аутоиммунных процессов и злокачественных опухолей. В то же время не меньше заболеваний, основой которых является усиление апоптоза клеток организма. К таким патологиям относятся боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия и другие заболевания нервной системы.

Существует ряд других состояний, при которых в реализации основного поражения решающую роль играет апоптоз, например, инфаркт миокарда (апоптоз является преобладающей формой гибели миоцитов в ранний период развития состояния) инсульт, токсический (в частности, алкогольный) гепатит и т.д.

**Таким образом, сбалансированная коррекция процессов апоптоза наряду с защитой сосудистого эндотелия может оказаться наиболее патогенетически обоснованным подходом на ранних этапах патологических процессов, чаще всего связанных с возрастом, наиболее ярким примером которых является хроническая сосудисто-мозговая недостаточность.**

Поскольку сердечно-сосудистая (в частности, цереброваскулярная) патология значительно снижает с возрастом качество жизни людей, на наш взгляд, профилактика состояний, развивающихся на фоне ЭД, является одним из наиболее перспективных направлений современной медицины. Кроме того, нам показалось уместным изучить, какой эффект на процесс апоптоза оказывает препарат, благоприятно влияющий на эндотелиальную функцию (по данным литературы и наших исследований).

Таким образом, целью нашего исследования является клинико-экспериментальная оценка влияния препарата L-аргинина (Тивортин) на сосудодвигательную функцию эндотелия и процесс апоптоза у пациентов с цереброваскулярной патологией на ранних стадиях развития процесса.

### Материал и методы

В исследование были включены 20 пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПМК) и дисциркуляторной энцефалопатией 1-й стадии (ДЭП I), согласно классификации Е.В. Шмидта,

Продолжение на стр. 32.

М.А. Трещинская, д.м.н., Ю.И. Головченко, К.Н. Игрунова, Д.В. Ватлизов, Т.М. Рябиченко, О.А. Ключникова, А.Ю. Гончар, И.В. Курочкин, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киевская городская клиническая больница № 9

# Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии цереброваскулярной патологии

Продолжение. Начало на стр. 31.

в возрасте от 40 до 63 лет (средний возраст 53,8±6,2 года). Среди обследованных пациентов были 11 женщин и 9 мужчин. АГ 1-й и 2-й стадии была диагностирована у 18 (90%) обследованных пациентов.

Диагноз «начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга» устанавливается при наличии у больного факторов риска сосудистого заболевания и не менее двух из следующих жалоб: головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности, нарушения сна, которые отмечаются пациентом не менее 1 раза в неделю на протяжении 3 последних месяцев, при отсутствии в анамнезе черепно-мозговой травмы, признаков органического дефицита, переходящего нарушения мозгового кровообращения, инфекционных заболеваний головного мозга. В исследование не включали лиц, перенесших нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также тяжелые соматические заболевания. Всем пациентам проводилась ядерная магнитно-резонансная томография головного мозга с целью исключения значимого повреждения головного мозга и, таким образом, подтверждения диагноза НПНМК и ДЭП 1-й стадии.

Всем пациентам проводились общеклиническое и клинико-неврологическое обследование, на основании которых пациенты были рандомизированы для исследования; клинико-лабораторные обследования позволяли исключить тяжелую соматическую патологию и помогали выявить сосудистые факторы риска (гипергликемия, дислипидемия и т.д.). Клинико-инструментальные методы обследования помимо МРТ включали дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга, с помощью которого диагностировались гемодинамически значимые стенозы и деформации сосудов головы и шеи, а также выявлялись пациенты с атеросклеротическим поражением сосудов головы.

Функциональное состояние эндотелия оценивали по величине прироста диаметра, или ПЗВД, плечевой артерии с помощью теста реактивной гиперемии (D.S. Celermajer et al., 2002). Плечевую артерию визуализировали с помощью ультразвукового сканера SimensG-50 (Medical Inc., США, 2002) линейным датчиком с частотой 7 МГц. С помощью компрессионной манжеты блокировали кровоток в плечевой артерии на 5 мин, а затем вызывали быструю декомпрессию. В режиме двухмерного ультразвукового сканирования датчиком высокого разрешения определяли изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови, что сопровождается повышением напряжения сдвига, активацией eNOS и выделением NO. Принято считать нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда прирост диаметра составляет менее 10% от исходного уровня либо когда наблюдается вазоконстрикция.

У пациентов до и после курса лечения L-аргинином (4 г в сутки) был произведен забор крови с целью изучения уровня нитрита и эндотелина-1 как показателей сосудодвигательной активности эндотелия. Концентрация эндотелина-1 определялась методом иммуноферментного анализа с помощью реактива DRGEndotelin-1 ELISA (США). Уровень нитрита (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) определяли флуориметрическим методом с помощью реактива Sigma-Aldrich (США).

Всем пациентам до проводимого лечения производился забор крови натощак с целью исследования показателей апоптоза без изменений и на фоне добавления in vitro L-аргинина (препарат Тивортин производства компании «Юрия-Фарм») в расчетной дозе 4 и 8 г L-аргинина в сутки. Материалом для исследования служили мононуклеарные клетки (МНК) периферической крови, которые выделяли на градиенте плотности фиколл-урографин (d=1,077) в асептических условиях. В дальнейшем выделенные МНК помещали в инкубационную среду RPMI-1640 (Sigma, США) с добавлением 10% ЭТС (Sigma, США). Суспензию клеток делили на 6 равных порций в пробирки для инкубации, после чего добавляли в помеченные пробирки препарат в расчетных концентрациях. Затем в определенные пробирки добавляли индуктор (в качестве индуктора апоптоза использовался глюкокортикоид дексаметазон) в апоптозиндуцирующей концентрации. Инкубацию проводили 18 ч при t=37°C. После инкубации клетки отмывали и изучали уровень апоптоза с использованием набора Annexin V-FITC Apoptosis detection Kit 1 (BD Bioscience Pharmingen, США) и изменение митохондриального мембранного потенциала с использованием родамина 123 и пропидия йодида (Sigma, США) в каждой пробе. Исследования проводили на проточном цитометре PAS (Partec, Германия).

В дальнейшем рассчитывался индекс индукции апоптоза (ИИА), который отражает не просто количество клеток, имеющих морфологические признаки апоптоза при микроскопическом исследовании ткани, такие как индекс апоптоза, а функциональный резерв клеток, т.е. степень

стойкости к повреждающим агентам – как экзо-, так и эндогенным. Этот показатель позволяет оценить исходное состояние клеток иммунной системы, прибегая лабораторные данные к клинической оценке состояния организма. Важным моментом явилась оценка ИИА на фоне L-аргинина в дозе, аналогичной внутривенному введению Тивортина, – 4 и 8 г в сутки.

Все пациенты в ходе лечения, которое включало терапию, направленную на коррекцию факторов риска, прежде всего АГ и дислипидемии, при необходимости получали курс Тивортина в течение 10 дней в дозе 100 мл (4 г L-аргинина) внутривенно капельно.

Для статистического анализа данных применялась программа Statistica 6.0. Статистически значимая разница между показателями принималась при p<0,05.

## Результаты и обсуждение

Все пациенты (n=20) до лечения предъявляли ряд жалоб: на головную боль (n=16; 80%), чаще всего тупую, без четкой локализации, не связанную с повышением артериального давления, возникающую при переутомлении, перемене погоды; головокружение (n=9; 45%), как правило, несистемного характера, усиливающееся при перемене положения тела; шум в голове диффузного характера (n=11; 55%), постоянный или преходящий; а также нарушение памяти (n=18; 90%), связанное прежде всего с повышенной отвлекаемостью, трудностью фокусировки внимания, что приводило к снижению памяти на текущие события, нарушению механической памяти, логическая память оставалась интактной; нарушения сна (n=6; 30%) у обследованных пациентов чаще всего были связаны с повышенной лабильностью и встречались преимущественно у мужчин (n=4; 20%).

После курса лечения большинство пациентов (n=17; 85%) отметили повышение работоспособности, снизились интенсивность и частота жалоб. Встречаемость жалоб после курса L-аргинина изменилась следующим образом: головная боль наблюдалась у 12 (60%) больных; головокружение у 4 (20%) пациентов; шум в голове диффузного характера наблюдался у 17 (85%) обследованных; нарушения памяти, точнее рассеянность, была выявлена у 7 (35%) пациентов; нарушения сна – у 3 (15%) обследованных. Статистически значимое улучшение состояния наблюдалось у пациентов, испытывающих шум в голове и нарушения концентрации внимания. Следует отметить, что препарат переносился хорошо, побочные явления при внутривенном введении отмечены не были.

Таблица 1. Динамика жалоб после курса терапии

Жалоба	До лечения	После лечения
Головная боль	80% (n=16)	60% (n=12)
Головокружение	45% (n=9)	20% (n=4)
Шум в голове	85% (n=17)	55% (n=11)*
Нарушение концентрации внимания	90% (n=18)	35% (n=7)*
Нарушение сна	30% (n=6)	15% (n=3)

\* p<0,05 – статистически значимое отличие по указанному показателю в динамике.

Данные оценки эндотелиальной функции представлены в таблице 2, в которой показано, что до лечения (оценка ПЗВД проводилась до и после курса лечения L-аргинином) ЭД наблюдалась у 18 (90%) пациентов, в то время как после терапии признаки ЭД выявлялись лишь у 3 (15%) больных.

Таблица 2. Показатели ПЗВД в динамике

Показатель	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)
ПЗВД<10%	18 (90%)	3 (15%)*
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	4,02±0,31	4,15±0,26
Диаметр на 1-й секунде, мм	4,46±0,38	4,76±0,27
Диаметр на 60-й секунде, мм	4,83±0,35	5,21±0,37*
ПЗВД на 1-й секунде, %	9,79±7,25	11,94±3,98
ПЗВД на 60-й секунде, %	10,15±7,80	20,10±9,64*
Время восстановления, мин	4,69±0,62	4,10±0,97*

\* p<0,05 статистически значимое отличие по указанному в шапке колонки показателю между образцами.

В таблице 3 представлены биохимические показатели сосудодвигательной функции эндотелия в динамике. Выявлено, что у пациентов с НПНМК и ДЭП 1-й стадии уровень нитритов и эндотелина-1 значительно выше, чем у относительно здоровых добровольцев (n=7).

Таблица 3. Динамика показателей концентраций нитрита и эндотелина-1 у пациентов с начальными стадиями цереброваскулярной недостаточности в ходе лечения

Показатель	До лечения	После лечения	p	У здоровых пациентов
Нитриты, мкмоль/л	1,899±0,789	1,365±0,417	0,0109	1,178±0,235
Эндотелин-1, нг/мл	0,986±0,53	0,3147±0,138	0,0001	0,240±0,12

Ключевым моментом исследования было выявление положительного влияния Тивортина на функциональный резерв МНК, причем в дозе 4 г/сут, но не 8 г/сут, что только подтверждает гипотезу о дозозависимости эффекта и, в данном случае, регулирующем влиянии доз, приближающихся к суточной потребности в частично незаменимой аминокислоте (табл. 4).

Таблица 4. Показатели апоптоза лимфоцитов периферической крови пациентов с НПНМК (in vitro)

	Спонтанный апоптоз, % от общего количества клеток	Индукцированный апоптоз, % от общего количества клеток	ИИА, у.е.
Без препарата	19,44±8,2	23,53±7,7	0,838±0,2
Тивортин 4 г/сут	17,29±5,74	23,64±7,2	0,736±0,1*
Тивортин 8 г/сут	16,97±6,13	21,50±7,3	0,801±0,03

\* Статистически значимое отличие по указанному в шапке колонки показателю между образцами.

## Обсуждение

В ходе исследования наблюдалась положительная динамика в состоянии пациентов с начальными стадиями цереброваскулярной недостаточности, что отражалось в уменьшении встречаемости основных жалоб. Статистически значимо снизилось количество жалоб, которые характеризуют функциональное состояние центральной нервной системы (субъективное ощущение шума в голове, нарушение концентрации внимания и рассеянность).

На фоне лечения была отмечена нормализация показателя распространенной эндотелиальной функции ПЗВД, после курса L-аргинином количество больных с признаками ЭД уменьшилось с 18 до 3.

Было выявлено, что терапия L-аргинином оказывает благоприятное влияние на уровень эндотелина-1, который в результате стал приближаться к таковому у здоровых пациентов. Кроме того, наблюдалось снижение уровня нитрита, который опосредованно отражает метаболизм NO и должен находиться в балансе с уровнем эндотелина-1. Таким образом, препарат оказывает регулирующее влияние на ключевые биологически активные вещества, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, в том числе мозговые сосуды.

Изучение функционального резерва клеток иммунной системы выявило статистически значимые отличия ИИА при использовании Тивортина в дозе, аналогичной суточной дозе L-аргинина, – 4 г в сутки. Кроме того, было показано отсутствие статистически значимых различий в значениях спонтанного и индуцированного апоптоза, но снижение уровня указанных показателей свидетельствует о дозозависимом эффекте и необходимости индивидуально подбирать дозу препарата, так как во время исследования в 2 (10%) случаях увеличение функционального резерва происходило только после применения дозы, аналогичной суточной дозе L-аргинина, – 8 г в сутки. Таким образом, результаты исследования ИИА позволяют говорить о потенциально протекторных свойствах Тивортина относительно внешних проапоптогенных воздействий в определенной дозе. При этом абсолютные показатели спонтанного и индуцированного апоптоза диагностической значимости не имели, что указывает на регулирующую, сбалансированную направленность действия препарата. Следует отметить, что увеличение дозы вдвое в большинстве случаев не только не оказывает дополнительного положительного влияния, но и приводит к нарушениям регуляции клеточной смерти, что обуславливает необходимость индивидуального подхода к каждому случаю.

Таким образом, применение Тивортина в комплексе превентивного лечения у пациентов с сосудистыми факторами риска и признаками ЭД позволяет говорить о его патогенетической направленности действия на патологический процесс.

Список литературы находится в редакции.

# Выбор терапии эпилепсии у женщин и детей: как соблюсти баланс эффективности и безопасности?

Продолжаем публиковать материалы XVIII конференции Украинской противоэпилептической лиги «Эпилепсия и пароксизмальные состояния», которая состоялась 14-16 мая в г. Харькове. В лекциях и докладах представителей научных школ из разных регионов Украины много внимания уделялось детской эпилептологии, проблеме фармакорезистентности, гендерным аспектам эпилепсии и опыту применения новых противоэпилептических препаратов (ПЭП).

Заведующая отделом детской психоневрологии и пароксизмальных состояний ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук Людмила Николаевна Танцура поделилась опытом применения левитирацетама для лечения эпилепсии и эпилептических синдромов у детей.

В XXI в. эпилепсия является распространенным и социально значимым неврологическим заболеванием, при котором в 70% случаев возможно достижение стойкой ремиссии с возвращением пациента к полноценной жизни. Успехи лечения данной патологии напрямую связаны с разработкой и внедрением новых ПЭП. Левитирацетам относится к ПЭП третьего поколения. Главной его особенностью является короткий период времени до достижения минимальной эффективной дозы – 1 сут, поэтому клинический эффект можно увидеть уже с первого дня терапии. Эффективность левитирацетама в отношении парциальных и генерализованных (включая миоклонические) припадков подтверждается результатами многих контролируемых исследований, в том числе у детей в возрасте от 1 мес с рефрактерной к другим ПЭП эпилепсией. В большинстве исследований левитирацетам изучался как адъювантный ПЭП (применялся в дополнение к ранее назначенным ПЭП), также имеются доказательства его эффективности в режиме монотерапии.

Оригинальный левитирацетам внедрен в клиническую практику с 2000 г. Качественный генерик под названием Левицитам украинской компании «Фарма Старт» соответствует европейским стандартам надлежащей производственной практики GMP и сегодня является самым доступным левитирацетамом в Украине.

На базе ГУ ИНПН терапию левитирацетамом (Левицитам) получал 321 ребенок: 184 мальчика и 137 девочек в возрасте от 1 года до 17 лет. Препарат был назначен с согласия родителей 39 детям в возрасте до 4 лет. Длительность наблюдения составила от 6 мес до 3 лет. 23 ребенка получали левитирацетам в качестве монотерапии, 298 – дополнительно к другим ПЭП. Левитирацетам применяли в дозах от 20 до 70 мг/кг/сут; у 10 пациентов – 100 мг/кг/сут.

В результате лечения 143 детей с фокальными и вторично генерализованными припадками у 51 пациента был достигнут полный контроль над припадками, у 61 частота припадков уменьшилась более чем на 50%, у 22 отмечена частичная эффективность со снижением частоты припадков менее чем на 50%. Соответствующие уровни эффективности левитирацетама у 71 пациента с фокальной эпилепсией отмечались в 37, 19 и 13 случаях; среди 37 детей с миоклоническими припадками – в 26, 7 и 4 случаях. У 43 детей с полиморфными припадками левитирацетам также продемонстрировал высокую эффективность: полностью избавились от припадков 17 пациентов, уменьшение частоты припадков более чем на 50% отмечалось у 13, снижение частоты припадков менее чем на 50% – у 11 детей. Кроме того, терапия левитирацетамом привела к существенному уменьшению частоты припадков у детей с наиболее труднокурабельными эпилептическими синдромами: у 3 пациентов с синдромом Веста и у 1 ребенка с синдромом Леннокса-Гастро.

Из 285 детей, данные которых включили в анализ эффективности, только у 36 (11,2%) отсутствовала положительная динамика на фоне приема левитирацетама, что для такой патологии, как детская эпилепсия, является очень хорошим показателем.

Серьезных побочных эффектов на фоне терапии левитирацетамом не отмечалось ни у одного ребенка. У 7 (2,46%) пациентов в начале лечения отмечались повышенная возбудимость и нарушения сна, которые, однако, не потребовали отмены препарата и вскоре прошли.

Таким образом, монотерапия или адъювантная терапия препаратом Левицитам оказались эффективными при всех типах припадков у детей, особенно при миоклонических, фокальных и вторично генерализованных. Лекарственное средство имело хорошую переносимость, в том числе детьми до 4 лет.

К преимуществам левитирацетама относятся следующие:

- возможность быстрого наращивания дозы и быстрое наступление эффекта (как клинически, так и по данным электроэнцефалограммы – ЭЭГ);
- отсутствие взаимодействия с другими препаратами;
- возможность применения как в качестве монотерапии, так и в дополнение к другим ПЭП, что повышает эффективность контроля припадков.

Доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Горанский (Одесский национальный медицинский университет) рассмотрел возможности выбора ПЭП на фоне беременности.

В основе выбора ПЭП для монотерапии у женщин репродуктивного возраста лежит прежде всего вопрос о тератогенности препарата. Кроме того, при назначении лечения женщинам следует учитывать возможные влияния ПЭП на гормональную сферу, менструальный цикл, сексуальную функцию, взаимодействие с контрацептивами. Доказательные принципы ведения пациенток с эпилепсией, планирующих беременность, подробно изложены в унифицированном клиническом протоколе оказания медицинской помощи взрослым с эпилепсией (утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 276 от 17.04.2014 г.). На фоне беременности предпочтительной является монотерапия ПЭП нового поколения в минимально эффективной дозе, так как риск аномалий плода увеличивается пропорционально количеству одновременно принимаемых ПЭП: от 1-2% при монотерапии до 15-23% при приеме четырех препаратов. Желательно назначение или переход на пролонгированные формы ПЭП или разделение суточной дозы на несколько приемов.

Согласно данным международных и национальных реестров по применению ПЭП во время беременности, наиболее безопасными для развития плода являются такие препараты, как левитирацетам, ламотриджин в дозах менее 300 мг/сут и карбамазепин в дозе менее 400 мг/сут.

Левитирацетам не оказывает нейротоксического и тератогенного действия, характеризуется благоприятным профилем безопасности и высоким показателем удержания на терапии. Кроме того, для лечения эпилепсии у беременных важное значение имеет простая схема титрации левитирацетама с быстрым достижением терапевтической дозы. Не описано эндокринных нарушений при приеме левитирацетама у женщин и девочек-подростков.

Левитирацетам может применяться в качестве монотерапии (препарат первого выбора) при парциальных припадках со вторичной генерализацией или без нее у взрослых и подростков в возрасте старше 16 лет с первично диагностированной эпилепсией. В составе комплексной терапии препарат может быть назначен взрослым и детям в возрасте старше 4 лет при парциальных припадках со вторичной генерализацией или без нее, при миоклонических судорогах у взрослых и детям в возрасте старше 12 лет, которые страдают ювенильной миоклонической эпилепсией, при первично генерализованных тонико-клонических припадках у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет, которые страдают идиопатической генерализованной эпилепсией.

Ламотриджин – препарат выбора для терапии всех типов припадков (за исключением миоклонических) у женщин и девочек старше 12 лет с впервые выявленной эпилепсией. По результатам контролируемых рандомизированных исследований эффективности и безопасности, ламотриджин отнесен к ПЭП первой линии для стартовой монотерапии парциальной и генерализованной эпилепсии. Терапия ламотриджином не ассоциируется с репродуктивными нарушениями у женщин. По данным Европейского реестра EURAP, ламотриджин и карбамазепин занимают лидирующие позиции по частоте назначения беременным женщинам.

В Украине компанией «Фарма Старт» по европейским стандартам GMP производится препарат Ламотрин с доказанной биоэквивалентностью оригинальному ламотриджину.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



- Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков<sup>1,2</sup>
- Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых и детей с рефрактерной эпилепсией<sup>3,4</sup>
- Высокий профиль безопасности<sup>5</sup>
- Самый доступный по цене левитирацетам в Украине<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514

<sup>2</sup> Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62.

<sup>3</sup> French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6.

<sup>4</sup> Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7.

<sup>5</sup> French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6.

<sup>6</sup> Ежедневник «Аптека», №38 (959) 29 сентября 2014 г.

#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата

**Состав.** Действующее вещество: левитирацетам; 1 таблетка содержит левитирацетама 250 мг или 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоэпилептические средства. Левитирацетам. **Код АТС** N03A X. **Показания.** Эпилепсия: монотерапия (препарат первого выбора) у взрослых и детей старше 16 лет; в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 4 лет. **Побочные реакции.** К самым частым побочным реакциям относятся: нарушение общего характера: астения, утомляемость; со стороны центральной нервной системы: сонливость, головная боль, амнезия, атаксия, судороги, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания, ухудшение памяти, парестезия; со стороны психики: возбуждение, депрессия, эмоциональная нестабильность, изменения настроения, враждебность, агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, галлюцинации, психотические расстройства, самоубийство, попытки самоубийства и мысли о суициде. **Фармакодинамика.** Левитирацетам – производный пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств. Механизм действия левитирацетама недостаточно изучен, но установлено, что он отличается от механизма действия от известных противоэпилептических препаратов. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательном проявлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33

Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,  
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;  
Тел.: (+38-044) 281-23-33;  
www.phs.com.ua



ФАРМАСТАРТ

неврологія • психіатрія

## ПАРОКСИН (ПАРОКСЕТИН)



Р.С. МЗ України № 042340101

Доказанная эффективность при депрессиях<sup>1,2</sup> и тревогах<sup>3,4</sup>

Высокий профиль безопасности<sup>1,5</sup>

Удобство приема – 1 раз в сутки<sup>6</sup>

Самый доступный по цене пароксетин в Украине<sup>7</sup>

1. Stocchi F., Nordera G., Jokinen R.N., et al. J. Clin. Psychiatry, 2003 Mar; 64 (3), 250-258.
2. Katzman M.A., Tricco A.C., McIntosh D. et al. J. Clin. Psychiatry, 2007 Dec; 68 (12), 1845-59.
3. Liebowitz M.R., Stein M.B., Tancer M. et al. J. Clin. Psychiatry, 2002 Jan; 63 (1), 66-74.
4. Rickels K., Zaninelli R., McCafferty J. et al. Am J. Psychiatry, 160: 4, 2003.
5. Montgomery S.A. Int Clin Psychopharmacol. 2001 May; 16 (3), 169-78.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата № 406 от 14.05.10.
7. Еженедельник «Аптека», № 13 (934), 31 марта 2014 г.

**Состав.** Действующее вещество – пароксетина гидрохлорида полугидрат. 1 таблетка содержит пароксетина гидрохлорида полугидрата в пересчете на пароксетин 20 мг.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антидепрессанты. Код АТС N06A B05.  
**Побочные эффекты.** Со стороны системы кровотока: повышенная кровотоочивость кожи и слизистых оболочек (экхимоз), тромбоцитопения. Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (включая крапивницу и ангионевротический отек). Со стороны эндокринной системы: возможен синдром, обусловленный недостаточной секрецией антидиуретического гормона.

**Фармакодинамика.** Пароксетин является сильнодействующим селективным ингибитором поглощения нейронами головного мозга 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонина), что предопределяет его антидепрессивное действие и эффективность.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Информация для специалистов здравоохранения.**

Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.

О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,  
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;  
Тел.: (+38-044) 281-23-33;  
www.phs.ua

# Депрессия в повседневной практике врача

Продолжение. Начало в №№ 1, 2.

**Предлагаем вниманию читателей третий обзор из серии, посвященной комплексной медико-психологической помощи пациентам с депрессивными расстройствами (ДР). В нем рассмотрены возможности ведения пациентов с ДР, у которых по каким-либо причинам предыдущая терапия оказалась неэффективной.**

## Часть 3. Ведение пациентов, которые не отвечают на терапию

Недостаточная эффективность или полное отсутствие ответа на терапию депрессии, к сожалению, – частое явление. Существует так называемая статистика третей: треть пациентов достигают ремиссии, у трети состояние улучшается незначительно, еще у трети больных, получающих специфическую терапию, сохраняется состояние депрессии, несмотря на проводимое лечение (Kennedy N., Foy K., 2005). Поэтому планировать лечение ДР у каждого пациента следует с учетом возможных неудач и последующих шагов.

### Разграничение понятий: отсутствие терапевтического ответа и резистентная депрессия

Отсутствие ответа на терапию формально определяется как клиническое улучшение менее чем на 50% по выбранной шкале тяжести ДР на фоне назначенного лечения. В идеале же следует уточнять в беседе с пациентом, какие именно симптомы плохо реагируют на лечение и как это отражается на разных сферах функционирования (трудоспособности, семейных отношениях и т.п.).

Под терапевтической резистентностью депрессии подразумевается неудача двух и более последовательно назначенных режимов терапии в адекватных дозах и при адекватной длительности. Предложено несколько классификаций резистентности депрессии. Согласно одной из них (Anderson I.M., 2003) выделяют отсутствие ответа на первый курс монотерапии антидепрессантом (что еще не является поводом говорить о резистентности), резистентность к двум и более антидепрессантам разных классов, в том числе к комбинированной терапии и электросудорожной терапии (ЭСТ), а также хроническую рефрактерную депрессию – отсутствие ответа на множественные попытки терапии, включая комбинированную, а также ЭСТ. Однако эти определения также являются собирательными и неточными. Они не учитывают такой вариант исхода, как частичная ремиссия, не содержат критериев «адекватности» терапии, неэффективности других методов лечения, кроме антидепрессантов (например, психотерапии). Кроме того, не учитывается разница между двумя, тремя и более неэффективными режимами терапии, хотя хорошо известно, что шансы на выход из депрессии прогрессивно уменьшаются у пациентов с несколькими попытками лечения в анамнезе, что было показано в одном из наиболее масштабных клинических исследований терапии депрессии – STAR\*D (Rush A.J., 2006; Fava M., 2006). Поэтому критерии неэффективности всегда следует определять индивидуально, с учетом анамнеза, длительности текущей терапии и достигнутых результатов.

Во всех случаях необходимо уточнить, как пациент принимает и переносит назначенное лечение. Возможны различные причины нарушения режима лечения: от недопонимания врачебных предписаний до полного их игнорирования, прекращения лечения вследствие непереносимых побочных эффектов (о некоторых из них, например сексуальной дисфункции, пациенты обычно умалчивают), финансовых причины и др. Также следует исключить сопутствующие аддикции (злоупотребление алкоголем, наркоманию), которые изменяют фармакокинетику и фармакодинамику антидепрессантов и нарушают комплаенс. Пациент может сообщить о тяжелых жизненных обстоятельствах или событиях, которые могли усилить проявления депрессии, несмотря на проводимую терапию. Перед тем как выбирать стратегию дальнейшего ведения пациента, целесообразно еще раз обсудить с ним его ожидания от лечения, реалистичные цели и сроки терапии.

Важное решение о том, когда и как лучше изменить терапию, а когда ее стоит продолжать в ожидании эффекта, также принимается индивидуально, поскольку существует очень мало доказательных критериев модификации терапии и выбора определенных стратегий второго шага: повышения дозы, переключения на другой антидепрессант или усиления (присоединения других препаратов). Однако существует общий принцип: у пациентов с рекуррентной депрессией, длительной историей лечения и неполными ремиссиями эффекта от назначенной терапии следует ожидать дольше, чем у пациентов с первым недлительным эпизодом депрессии. Продолжать придерживаться назначенного режима терапии без изменений или с повышением дозы целесообразно при наличии хотя бы небольшой положительной динамики, хорошей переносимости, особенно у пациентов, уже имеющих опыт неудачной терапии. Переключаться на другой препарат без дальнейшего ожидания рекомендуется при плохой переносимости и отсутствии положительной динамики, несмотря на адекватную дозу. Усиление терапии

вторым препаратом – одна из возможных стратегий при хорошей переносимости первого антидепрессанта, положительной тенденции симптомов депрессии и прогнозируемом отсутствии нежелательных лекарственных взаимодействий (Anderson I., Ferrier I., Baldwin R. et al., 2008).

Следует избегать двух крайностей: быстрых переключений с одного антидепрессанта на другой в попытке получить эффект как можно скорее (чего часто добиваются от врача пациенты) и наоборот – длительного удержания пациента на неэффективной терапии при возможности испытать потенциально эффективные стратегии. Очевидно, что ведение пациентов, не отвечающих на лечение, должно представлять собой золотую середину. В любом случае перед тем как менять назначение, врач должен убедиться в том, что предыдущее действительно не эффективно, используя изложенные выше принципы и критерии оценки. Это может занять до 12 недель для одного режима терапии.

Мнение пациента также важно учитывать. Пациент может отказаться продолжать терапию даже при определенной эффективности вследствие неприемлемых побочных эффектов, причем мнение об удовлетворенности лечением может не совпадать с мнением врача. И наоборот: пациент может захотеть продолжать лечение без изменений, опасаясь потерять достигнутые результаты, даже если с точки зрения врача они незначительны.

### Стратегия повышения дозы

В контролируемых клинических исследованиях не доказано, что повышение дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) улучшает ответ на терапию у первичных неотчетчиков по сравнению с продолжением лечения без изменений. Эти результаты хорошо соотносятся с фармакодинамикой препаратов данного класса: большинство из них характеризуются плавной кривой доза-ответ (Adli M., Baethge C., Heinz A. et al., 2005). Прямых доказательств для других антидепрессантов не получено, однако у некоторых из них антидепрессивный эффект зависит от дозы, например у трициклических антидепрессантов (ТЦА), венлафаксина и эсциталопрама (Burke W.J., 2002; Adli M., 2005; Rudolph R.L., 2008).

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, стратегия повышения дозы представляется целесообразной при условии контроля над побочными эффектами, особенно с учетом большой межиндивидуальной вариабельности концентрации антидепрессантов в плазме крови при их пероральном приеме. Повышение дозы также может помочь мотивировать пациента остаться на текущей терапии на протяжении достаточного времени, чтобы оценить ее истинную эффективность.

### Стратегия переключения

Исследования, в которых пациентов переводили на другой антидепрессант при неэффективности первого, демонстрируют большую вариабельность частоты терапевтического ответа: от 25 до 70%. Существует очень мало доказательств эффективности переключения с одних препаратов на другие. Поскольку международные и национальные руководства рекомендуют применять антидепрессанты класса СИОЗС в качестве терапии первого выбора по соотношению эффективность/безопасность, в большинстве исследований изучались стратегии второй линии в случае их неэффективности.

Незначительные преимущества можно получить скорее от переключения между классами антидепрессантов, чем от внутрикласовой смены препарата. Так, определенные положительные сдвиги наблюдались при переключении с СИОЗС на венлафаксин – препарат с двойным механизмом действия. В других исследованиях клиническое улучшение наступало после перевода пациентов с ингибиторов обратного захвата моноаминов на ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).

При переключении между антидепрессантами неизбежно возникают вопросы относительно безопасности и удержания на терапии. Некоторые препараты требуют постепенной отмены и выдержки периода вымывания перед назначением других ввиду риска развития синдрома отмены и нежелательных взаимодействий. При этом ценой задержки с назначением второго препарата может быть потеря достигнутого улучшения и мотивации пациента на продолжение терапии. Быстрое переключение возможно только между препаратами одного класса со схожими фармакологическими характеристиками, что практикуется редко.

Таблиця. Ефективність і безпеку деяких стратегій аугментации і комбінации антидепресантов (адаптировано по Anderson I. et al., 2008; Rojo J.E. et al., 2005)

Комбінация/аугментация	Ефективність	Переносимість і безпеку
Литий + антидепресанты (преимущественно ТЦА)	++	+
Триодтиронин + антидепресанты (ТЦА)	+	+
Пиндолол + антидепресанты (СИОЗС)	-	+
Бупирон + антидепресанты (СИОЗС)	-	+
Атипичные антипсихотики + антидепресанты (СИОЗС)	+	+
СИОЗС* + мirtазапин	+	+
СИОЗС* + бупропион	?	+
СИОЗС* + миансерин	(-)	+
СИОЗС* + ребоксетин	-	+
СИОЗС* + тразодон	?	+
СИОЗС* + ТЦА	?	+
Венлафаксин + мirtазапин	?	+
ТЦА + ингибитор МАО	7	±

\*Препараты класса СИОЗС, которые ингибируют печеночные ферменты системы цитохрома P450 (особенно флуоксетин, пароксетин и флувоксамин), могут повышать концентрацию в плазме крови второго антидепрессанта при комбинировании;  
 ++ хорошо обосновано доказательствами, полученными в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) или метаанализах;  
 + обосновано хорошей переносимостью, есть некоторые доказательства, полученные в РКИ;  
 - доказательства неэффективности по данным РКИ;  
 (-) противоречивые данные;  
 ? эффективность и безопасность не изучались;  
 ± безопасность зависит от конкретных препаратов в комбинации.

Общее правило таково: если препараты можно комбинировать, то быстрое переключение между ними (в средних терапевтических дозах) является безопасным (информация о рациональных и безопасных комбинациях приведена ниже). При наличии потенциально токсичных взаимодействий быстрое переключение опасно, особенно если первый назначенный антидепрессант характеризуется длительным действием (например, с флуоксетина на ТЦА, с ингибитора МАО на серотонинергический препарат). На нежелательные взаимодействия указывается в инструкциях по применению лекарств. Более детальные современные рекомендации по назначению антидепрессантов можно найти в специальных пособиях, например в англоязычном Maudsley Prescribing Guidelines, который выдержал 9 переизданий и популярен среди врачей Великобритании (Taylor D., Paton C., Kerwin R., 2007), или справочнике «Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии» под редакцией профессора О.С. Левина (5-е издание, 2011 г.).

#### Стратегия усиления терапии или комбинирования антидепрессантов

Присоединение препарата другой фармакологической группы к антидепрессанту чаще называют усилением (аугментацией) терапии, а присоединение второго антидепрессанта к первому обозначают термином «комбинация». Исторически первой комбинацией для лечения депрессии было сочетание ТЦА и ингибитора МАО. Сегодня она рассматривается как бездоказательная и потенциально опасная.

Самые убедительные доказательства получены в отношении аугментации ТЦА препаратами лития (Crossley N.A., Bauer M., 2007), хотя новые исследования не подтверждают результаты ранних небольших испытаний. Так, в крупнейшем исследовании STAR\*D усиление литием было малоэффективным (Rush A.J., 2006).

Есть данные об эффективности аугментации антидепрессивной терапии препаратами триодтиронина, но долгосрочные эффективность и безопасность этой стратегии не изучались, хотя она переносилась пациентами лучше и незначительно превосходила по частоте терапевтического ответа аугментацию литием в исследовании STAR\*D.

На основании данных контролируемых исследований неэффективными признаны схемы усиления антидепрессантов пиндололом и бупироном.

Получены доказательства эффективности и безопасности усиления терапии СИОЗС атипичными антипсихотиками: кветиапином, оланзапином, арипипразолом и рисперидоном, хотя исследования с долгосрочным наблюдением не проводились и существует риск развития дополнительных побочных эффектов (Papakostas G.I., Shelton R.C., Smith J. et al., 2007).

Комбинирование антидепрессантов разных классов основывается на предположении о том, что введение дополнительных механизмов действия может повысить эффективность терапии депрессии. Рациональные и нежелательные комбинации антидепрессантов представлены в таблице. Стратегия комбинирования безопасна при условии исключения нежелательных комбинаций. Например, флуоксетин и пароксетин могут повышать уровень ТЦА в плазме крови, что чревато усилением побочных эффектов последнего. В то же время накоплено относительно немного доказательств того, что стратегия комбинирования повышает частоту терапевтического ответа.

Изучались и другие средства аугментации терапии антидепрессантами. Дополнительное назначение триптофана повышает доступность серотонина при лечении комбинациями ингибитор МАО + литий и ТЦА + литий. Проводятся

пилотные исследования аугментации антидепрессантов омега-3-ненасыщенными жирными кислотами, фолиевой кислотой и другими субстанциями с экспериментально доказанными нейротропными эффектами.

Аугментация или комбинация являются рациональными стратегиями второго шага у пациентов, которые плохо отвечают на терапию депрессии, при условии оценки потенциальных рисков. Многие комбинации выходят за рамки одобренных показаний к назначению препаратов, и в этих случаях необходимо обсуждение схемы лечения с пациентом и получение информированного согласия. Аугментация особенно целесообразна в тех случаях, когда текущая терапия оказывает хотя бы минимальный эффект, а ее прекращение для переключения на другой препарат может привести к потере достигнутых результатов и разочарованию пациента. Также аугментация или комбинация предпочтительны у пациентов, которые уже имеют неудачный опыт переключения или повышения дозы антидепрессанта.

#### Психотерапия и психологическая поддержка

В исследовании STAR\*D когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) обеспечивала сопоставимую с антидепрессантами эффективность в качестве аугментации или при переключении у пациентов с недостаточным терапевтическим ответом на циталопрам (Thase M.E. et al., 2007). Доказано, что присоединение КПТ у пациентов, у которых была достигнута частичная ремиссия на фоне монотерапии антидепрессантами, приводит к дальнейшему улучшению результатов лечения и снижает риск повторных депрессивных эпизодов (Thase M.E., 1997; Paykel E.S., 1999; Pampallona S., 2004). Эффективность других видов психотерапии в дополнение к антидепрессантам не доказана.

#### Физические и инвазивные методы

Несмотря на неприятие многими пациентами и предубежденное отношение в обществе, ЭСТ является безопасным и одним из наиболее эффективных методов лечения депрессии. Доказано, что пациенты, которые не ответили на многочисленные попытки медикаментозной терапии, могут получить пользу от применения данного метода. Единственной проблемой является высокая частота рецидивов депрессии после прекращения процедур ЭСТ при отсутствии адекватной поддерживающей терапии. В одном из исследований до 80% пациентов отмечали возобновление симптомов в течение 6 мес после ЭСТ на фоне плацебо-терапии (Anderson I., Fergier I., Baldwin R. et al., 2008). Рациональной стратегией является смена неэффективного антидепрессанта на другой до начала ЭСТ, а также аугментация препаратами лития.

В меньшей степени изучена эффективность транскраниальной магнитной стимуляции и стимуляции блуждающего нерва, однако эти методы при определенной частоте процедур также могут быть альтернативой у пациентов, которые плохо отвечают на психофармакотерапию. В одном из исследований стимуляция вагуса оказалась неэффективной у пациентов с неудачным опытом семи последовательных режимов медикаментозной терапии. Стимуляция глубоких структур головного мозга является многообещающим, но инвазивным и дорогостоящим методом, который пока что находится на стадии экспериментов.

Абляционная нейрохирургия у пациентов с депрессией имеет длительную историю, но ее эффективность до сих пор не изучена в РКИ. Клинический опыт свидетельствует о том, что она может быть эффективной у некоторых пациентов с рефрактерной депрессией.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

**ЭСЦИТАМ**  
(ЭСЦИТАЛОПРАМ)



- **Высокая эффективность** при депрессиях и тревогах<sup>1,2,3,4</sup>
- **Доказанная биоэквивалентность** оригинальному эсциталопраму<sup>5</sup>
- **Один из самых доступных** по цене эсциталопрамов в Украине<sup>6</sup>

1. Boulenger et al. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1331-4.
2. Khan et al. Clin Drug Invest, 2007; 27: 481-92.
3. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21: 297-309.
4. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006; 189: 264-1.72.
5. Bioequivalence Study Number: 2007-003996-38, Clin.Report, Dec.2007, Summary, p.8.
6. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register\\_prices\\_drugs/?\\_pg=1](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs/?_pg=1).

**Состав:** действующее вещество: эсциталопрам;

1 таблетка содержит эсциталопрама гидроген оксалата соответственно 10 мг и 20 мг.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антидепрессанты. Код АТХ N06A B04.

**Показания.** Лечение больших депрессивных эпизодов, панических расстройств с или без агорафобии, социальных тревожных расстройств (социальная фобия), генерализованных тревожных расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств.

**Побочные эффекты.** Эсцитам, как правило, являются преходящими и незначительными. Тошнота, снижение или усиление аппетита, диарея, запор, рвота, сухость во рту, тревога, беспокойство, аномальные сны, снижение либидо, аноргазмия у женщин, бессонница, сонливость, головокружение, парестезия, тремор.

**Фармакодинамика.** Эсцитам является антидепрессантом, селективным ингибитором обратного захвата серотонина, который обуславливает клинические и фармакологические эффекты препарата. Он обладает высоким сродством к основному связывающему элементу и сопредельному с ним аллостерическому элементу транспортера серотонина и не обладает совсем или обладает очень слабой способностью связываться с рядом рецепторов, включая серотониновые 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы, дофаминовые D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторы, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β-адренергические рецепторы, гистаминовые H<sub>1</sub>-, M-холинорецепторы, бензодиазепиновые и опиатные рецепторы.

**Категория отпуска.** По рецепту.

#### Информация для специалистов здравоохранения.

Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.

О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,  
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;  
Тел.: (+38-044) 281-23-33;  
[www.phs.ua](http://www.phs.ua)



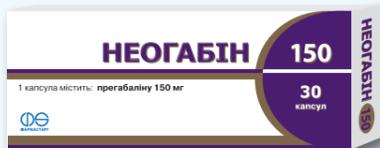
ФАРМАСТАРТ

неврологія • психіатрія

## НЕОГАБИН (ПРЕГАБАЛИН)



Р.С. МЗ України №UA /13702/01/02



Р.С. МЗ України №UA /13702/01/02



Р.С. МЗ України №UA /13702/01/01



Р.С. МЗ України №UA /13702/01/01

- **Высокая эффективность** при нейропатической боли<sup>1,2</sup>, фибромиалгии<sup>3,4</sup>, и генерализованном тревожном расстройстве<sup>5,6</sup>
- **Доказанная биоэквивалентность** оригинальному прегабалину<sup>7</sup>
- **Самый доступный по цене** прегабалин в Украине<sup>8</sup>

1. Arezz JC, et al. BMC Neurology 2008; 8:33.
2. Dworkin RH, et al. Neurology 2003; 60:1274-83.
3. Crofford LJ, et al. Pain 2008; 136(3):419-31.
4. Arnold LM, et al. J Pain 2008 Sep; 9(9):792-805.
5. Rickels K, et al. Arch Gen Psychiatry 2005 Sep; 62(9):1022-30.
6. Baldwin DS, et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883-92.
7. Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов. Код исследования: PRG-FS. Заключительный отчет, 2014, стр.8.
8. Ежедневник «Аптека», №33 (954), 18 августа 2014 г.

**Состав:** действующее вещество: pregabalin; 1 капсула содержит 75, 150 мг прегабалина; вспомогательные вещества. **Лекарственная форма.** Капсулы. **Основные физико-химические свойства:** Фармакотерапевтическая группа: Противосудорожные средства. Код АТХ N03A X16. **Показания.** Нейропатическая боль у взрослых. Эпилепсия (в качестве дополнительной терапии парциальных (частичных) приступов у взрослых, с/без вторичной генерализации). Генерализованные тревожные расстройства (ГТР) у взрослых. Фибромиалгия. **Фармакодинамика.** Действующее вещество – прегабалин, что представляет собой аналог гамма-аминомасляной кислоты ((S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота). **Механизм действия.** Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей (α2 – δ-белок) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, мощно замещая в эксперименте [3H]-габалин. **Побочные реакции.** Наиболее частыми проявлениями побочного действия были головокружение и сонливость. Побочные реакции были обычно от легких до умеренных по интенсивности. Перечисленные побочные реакции также могут быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующими препаратами. **Побочные реакции, которые наблюдались:** Со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения. Со стороны метаболизма и питания: усиление аппетита, анорексия, гипогликемия. Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, аллергические реакции, гиперчувствительность. Со стороны нервной системы: головная боль, потеря сознания, ухудшение умственной деятельности. Со стороны психики: агрессия, спутанность сознания, дезориентация, раздражительность, эйфоричное настроение, снижение либидо, бессонница, деперсонализация, аноразмия, беспокойство, депрессия, возбуждение, изменения настроения. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.

О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.

Мы делаем качественное лечение доступным!



ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,  
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;  
Тел.: (+38-044) 281-23-33;  
www.phs.com.ua

# Прегабалин при нейропатической боли: краткий обзор доказательной базы

**Прегабалин изначально разрабатывался как препарат для лечения эпилепсии, но сегодня применяется в основном в качестве модулятора нейропатической боли. Большую популярность он приобрел благодаря клинической эффективности, сопоставимой с таковой трициклических антидепрессантов и других адьювантных анальгетиков, а также не в последнюю очередь в связи с высокой безопасностью, хорошей переносимостью, удобным и понятным дозированием.**

Прегабалин структурно подобен габапентину – первому противосудорожному препарату, который начали применять для купирования нейропатической боли. Применение прегабалина в качестве антиконвульсанта ограничено, как и габапентина. Основным показанием к его назначению в большинстве стран является нейропатическая боль. Механизм действия прегабалина не до конца изучен. Считается, что как модулятор α<sub>2</sub>δ-субъединиц потенциал-зависимых кальциевых каналов прегабалин снижает порог возбудимости сенсорных нейронов задних рогов спинного мозга и блокирует патологическую циркуляцию ноцицептивных импульсов в ЦНС. В США прегабалин зарегистрирован по таким показаниям: диабетическая периферическая нейропатия (ДПН), постгерпетическая невралгия (ПГН) и фибромиалгия. В Европе прегабалин одобрен при периферической нейропатической боли, в качестве анксиолитика при генерализованном тревожном расстройстве, а также является единственным одобренным препаратом для купирования центральной нейропатической боли.

### Клиническое применение прегабалина

Как средство терапии болевой формы ДПН прегабалин изучен в семи рандомизированных двойных слепых исследованиях и трех метаанализах (Freeman et al., 2008; Hurley et al., 2008; Quilici et al., 2009). Прегабалин эффективно купировал нейропатическую боль и достоверно превосходил плацебо в фиксированных дозах 150, 300 и 600 мг/сут. В отдельных исследованиях было показано, что дозы ниже 150 мг/сут не эффективны (Sato et al., 2011). Количество пациентов, которым необходимо назначить прегабалин для получения эффекта у одного (показатель number needed to treat, NNT), составило 4 для дозы 300 мг/сут и 6 для дозы 600 мг/сут (Freeman et al., 2008). В этом же метаанализе показано, что для достижения существенного снижения интенсивности боли и улучшения состояния пациентов требуется в среднем 4-5 дней после назначения прегабалина.

Проводились сравнительные исследования эффективности прегабалина и других популярных адьювантных анальгетиков. В режиме гибкого дозирования от 150 до 600 мг/сут прегабалин по сравнению с трициклическим антидепрессантом амитриптилином в дозе 10-50 мг/сут обеспечивал более высокую частоту терапевтического ответа у пациентов с нейропатической болью (48 против 34%), лучше переносился и реже отменялся по причине развития побочных эффектов (Bansal et al., 2009). В ходе метаанализа шести исследований прегабалина и трех исследований дулоксетина была обнаружена сопоставимая клиническая эффективность в отношении купирования боли при тенденции к более выраженному улучшению самооценки общего самочувствия на фоне приема прегабалина (Quilici et al., 2009).

В четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучалась эффективность прегабалина у пациентов с ПГН в фиксированных дозах 150, 300 и 600 мг/сут (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al., 2004; Stacey et al., 2008; van Seventer et al., 2006). Все дозы были эффективными с дозозависимой частотой ответа на терапию: 26% на фоне приема дозы 150 мг/сут, 26-39% – 300 мг/сут и 47-50% – 600 мг/сут. Эти результаты впоследствии подтвердились метаанализом Mooge et al. (2009).

В большом ретроспективном анализе девяти плацебо-контролируемых исследований со смешанными группами пациентов (с ДПН или ПГН) было показано, что купирование постгерпетической боли на фоне терапии прегабалином достигается всего за 2 дня (Sharma et al., 2010).

Боль в нижней части спины является одним из самых распространенных болевых синдромов: ее периодически или регулярно испытывает от 15 до 45% лиц в общей популяции (Elliott et al., 1999; Lawrence et al., 1998). Хотя первично эта боль механически-ноцицептивная по происхождению, нейропатический компонент присоединяется в 20-35% случаев вследствие вторичных поражений нервных корешков (Freynhagen and Baron, 2009). В двух РКИ продемонстрированы эффективность и безопасность прегабалина в режиме монотерапии и в комбинации с селективным ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом у пациентов с дорсалгией (Baron et al., 2010; Romano et al., 2009).

Центральная нейропатическая боль часто возникает при сосудистых, дегенеративных или травматических поражениях ЦНС: в постинсультном периоде, у пациентов с рассеянным склерозом и травмами спинного мозга.

По данным двух РКИ (Siddall et al., 2006; Vranken et al., 2008), прегабалин в режиме гибкого дозирования достоверно превосходил плацебо по облегчению центральной нейропатической боли. Исследование у пациентов с постинсультной болью не выявило различий в эффективности прегабалина и плацебо, однако прегабалин достоверно улучшал вторичные показатели: уменьшал проявления сопутствующей тревоги, улучшал характеристики сна и тем самым повышал общую удовлетворенность пациентов терапией (Kim et al., 2011).

Посттравматическая нейропатическая боль, возможно, является наиболее рефрактерной к терапии. Согласно данным РКИ Jenkins et al. (2012) прегабалин эффективно купировал периферическую посттравматическую боль. Еще два исследования продемонстрировали эффективность прегабалина у пациентов с болевым синдромом, связанным с травмой спинного мозга (Cardenas et al., 2013; Siddall et al., 2006).

### Безопасность и побочные эффекты

По данным большинства опубликованных предрегистрационных и постмаркетинговых исследований, прегабалин в целом хорошо переносится, что во многом определяет его популярность в клинической практике. Возможные побочные эффекты со стороны ЦНС (чаще всего головокружение и сонливость) являются доброкачественными, возникают в первые недели после назначения, обычно проходят самостоятельно и редко становятся причиной отмены препарата. Очень редко наблюдаются системные побочные эффекты и реакции идиосинкразии.

### Прегабалин и габапентин: в чем отличия?

Многие практикующие врачи задаются вопросом: чем отличаются прегабалин и габапентин, и какому препарату отдать предпочтение при столь схожих показаниях и строении молекул? Качественные сравнительные исследования не проводились, однако в научной литературе есть некоторые данные в пользу прегабалина. Они получены в observationalных исследованиях, проведенных в условиях повседневной клинической практики первичного звена (Ifuku et al., 2011; Mishra et al., 2011; Saldana et al., 2012; Tanenberg et al., 2011; Toth, 2010). Post hoc анализ двух проспективных 12-недельных исследований прегабалина и габапентина у пациентов с ДПН, ПНГ, тригеминальной невралгией или радикулопатией выявил преимущества прегабалина по динамике самооценки интенсивности боли и частоте ответа на терапию (Perez et al., 2010). По сравнению с габапентином терапевтические дозы прегабалина достигались у большего количества пациентов, что косвенно указывает на лучшую переносимость последнего. Также авторы связывают это с более простым и удобным режимом дозирования прегабалина без необходимости титрации. Терапевтические дозы габапентина варьируют в широких пределах, что может дезориентировать клиницистов при подборе индивидуальной дозы. Кроме того, по данным фармакоэкономического анализа, использование прегабалина способствовало большей экономии средств на лечение (Perez et al., 2010).

Вопрос о том, какой из габапентиноидов безопаснее, остается открытым. В то время как в большинстве исследований габапентина дозирование было гибким и включало период титрации, прегабалин изучался преимущественно в фиксированных дозах от 150 до 600 мг/сут без титрации. Эти различия в дизайне исследований могли повлиять на частоту и профиль зарегистрированных побочных эффектов, однако авторы исследований и метаанализов придерживаются мнения, что профили побочных эффектов габапентина и прегабалина сопоставимы.

Таким образом, прегабалин, пришедший на смену габапентину, на сегодня является одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов для лечения нейропатической боли у широкого круга пациентов. На основании убедительных доказательств прегабалин включен в первую линию терапии нейропатических болевых синдромов в рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), Национального института клинического совершенствования Великобритании (NICE) и других профильных ассоциаций по всему миру.

C. Toth. Ther Adv Drug Saf, 2014, vol. 5 (1), 38-56.

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**



О.С. Сычев, д.м.н., профессор, А.А. Бородай, Э.С. Бородай, ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

# Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий

**В настоящее время активно изучается проблема тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий (ФП), в том числе инсульта, который часто приводит к инвалидизации людей трудоспособного возраста. Однако вопросы, касающиеся определения и клинического значения так называемых немых инфарктов центральной нервной системы у больных с ФП, в настоящее время во многом остаются открытыми. Целью этой обзорной статьи является анализ современных литературных данных касательно определения, значения, прогноза немых инфарктов центральной нервной системы, попытка оценки актуальности их выявления и ответа на вопросы: связаны ли обнаруженные немые инфаркты с ишемическим поражением, становятся ли они причиной какого-либо неврологического дефицита или факторами риска нарушений, в том числе повторных мозгового кровообращения, а если нет, следует ли их активно выявлять?**

## Определение понятия и клиническое значение

Под немым инфарктом мозга (НИМ) подразумевается визуализация или нейроратологические доказательства инфаркта центральной нервной системы без анамнеза острой неврологической дисфункции, которая бы относилась к участку поражения. Смещение к диагнозу инсульта, основанное на анализе структуры, а не только одной лишь клинической картины, требует критического пересмотра часто используемых терминов «немой инфаркт» и «немой инсульт». Развитие концепции НИМ отражает распознавание тех нарушений головного мозга, которые согласуются с ишемическим поражением и могут быть обнаружены при клинических проявлениях или с помощью технологий нейровизуализации у больных без анамнеза инсульта или транзиторной ишемической атаки. Например, еще в 1965 г. Fisher показал, что небольшие инфаркты возникают в глубоких структурах мозга у пациентов без симптомов в анамнезе. В NINCDS Stroke Data Bank у больных с инсультом обнаруживали бессимптомные поверхностные корковые повреждения, чаще в правой гемисфере мозга. Их обычно относили к немым, поскольку повреждения не сопровождалось классическими синдромами, характерными для инсульта. Однако они не обязательно являются бессимптомными, поскольку пациенты могут иметь когнитивные расстройства, нарушения походки или другие проявления функционального дефицита. При отсутствии остро развивающегося синдрома инсульта такие больные могут рассматриваться с точки зрения наличия у них подострых или хронических симптомов и/или признаков инсульта.

На данный момент не существует стандартного или общепринятого определения для НИМ, частично это связано с отсутствием согласия в отношении того, что означает «немой». Понимание термина «немой инфаркт» может значительно отличаться у больного и врача. Так, пациент может не знать, что группа ранее возникших симптомов связана с визуализированными очагами или они не были обнаружены в момент развития клинической картины и диагноз инсульта никогда не был установлен. Таким образом, НИМ может быть незамеченным мозговым инфарктом, пропущенным или проигнорированным. Однако врач может оценить связь между отдаленным эпизодом, например вертиго и диплопии, которые раньше были отнесены к какой-либо иной причине, и новым визуализированным инфарктом. Даже исходя из врачебной точки зрения интерпретация

бессимптомности может отличаться, отражая интересы врача или исследователя. Бессимптомные больные со случайно обнаруженными инфарктами могут иметь едва различимые находки при клиническом исследовании, такие как парез лицевого нерва, дрейф прониатора, рефлекторные нарушения, дефекты полей зрения или другие изменения. В то же время в некоторых случаях определяемые клинические нарушения не следует связывать с поражением, которое является по-настоящему бессимптомным. Если пойти далее, то неясно, как классифицировать инфаркты, не связанные с какими-либо симптомами при неврологическом исследовании с трудно уловимым когнитивным дефицитом, который определяется при детальном нейропсихологическом исследовании. Поскольку обнаружение этих инфарктов зависит от чувствительности исследователя, некоторые считают, что использование слов «скрытый», «субклинический» или просто «в анамнезе» предпочтительнее термина «немой», что отражает тот факт, что эти участки на самом деле имеют клинические последствия.

Определение НИМ зависит от возможности выявления структурного повреждения ткани, что напрямую зависит от способа визуализации и других средств. Даже МРТ (магнитно-резонансная томография) высокого разрешения может не зафиксировать «микроинфаркты», которые видны при аутопсии, хотя при большом количестве они могут иметь важное клиническое значение. Поэтому аутопсия является более чувствительной МРТ, которая в свою очередь чувствительней МСКТ (мультиспиральной компьютерной томографии). Некоторые небольшие исследования демонстрировали измеряемые функциональные нарушения в ответ на провокационные пробы с преходящей ишемией, которые не удавалось визуализировать.

Обзоры по диагностическим критериям для НИМ обнаружили значительную вариабельность среди 45 исследований на данную тему, однако большинство использовало порог  $\geq 3$  мм с высоким уровнем надежности, так как очаги менее 3 мм трудно дифференцировать от расширенных пространств Робина-Вирхова и неспецифических изменений белого вещества головного мозга.

Таким образом, подтверждение или опровержение существования НИМ зависит от того, насколько специалист способен выявить обусловленные событием остаточные явления, а также свидетельств поражения мозга ишемического происхождения. В этом контексте представляется важным ответ на следующие

вопросы: достаточно ли того, что при рутинном осмотре невропатолог опроверг или снял диагноз инсульта; достаточно ли отсутствия симптомов и насколько клиническое обследование является адекватным; требуется ли стандартное нейропсихологическое исследование; необходимо ли КТ или МРТ; если будет осуществляться МРТ, то какие режимы и последовательности требуются, поскольку развитие технологии позволяет определять даже самые едва различимые нарушения?

Определение НИМ — сложная задача, особенно при наличии у многих больных и участников обсервационных исследований сливающихся участков белого вещества мозга, которые называются участками повышенной интенсивности белого вещества, или лейкоареоза. Эти участки обычно обнаруживаются при КТ и МРТ-исследованиях и часто рассматриваются как последствия ишемии. Они также ассоциируются с факторами сосудистого риска, возрастом и гипертензией и могут быть связаны с риском инсульта. Однако они могут быть следствием неишемической патологии, включая отек, воспаление, демиелинизацию и глиоз, и поэтому больше не рассматриваются в качестве немых поражений головного мозга ишемической этиологии.

Разумным подходом к НИМ может быть специфическая информация относительно характера симптомов у любого пациента с обнаруженным инфарктом.

## Локализация

Структурно идентифицированный инфаркт мозга, включая небольшие, глубокие (лакунарные) инфаркты, поверхностные поражения, расположенные в коре, или микроинфаркты, может манифестировать разнообразными клиническими проявлениями, как и любой явный инсульт. Поверхностные повреждения без симптомов, вероятнее всего, меньше, чем клинически определяемые повреждения, потому что большинство крупных кортикальных инсультов будут проявляться какими-либо симптомами. НИМ могут локализоваться в любой структуре центральной нервной системы, включая ствол мозга, мозжечок и спинной мозг. НИМ наиболее часто обнаруживаются в правой гемисфере, потому что симптомы, которые относятся к ее повреждению, достаточно сложно определяются больными и выявляются специалистами.

## Распространенность

Исследование материалов аутопсий в Японии продемонстрировало, что у пожилых людей НИМ определялись в 18%



О.С. Сычев

случаев при отсутствии анамнеза инсульта (средний возраст 69 лет). Использование современных технологий визуализации мозга, включая КТ, но в особенности МРТ, позволяют рутинно идентифицировать случаи НИМ и оценивать их распространенность в более репрезентативных популяциях больных. Поскольку такие повреждения выявляются достаточно часто, требуется серьезное рассмотрение их места в церебральной нозологии.

КТ-исследования среди больных, которые поступили с острым инсультом, но без его анамнеза, продемонстрировали, что от 10 до 38% этих пациентов имеют доказательства предшествующего инфаркта. В одном исследовании НИМ определялись на КТ у 15% больных с бессимптомным стенозом сонных артерий.

По данным обзора Vermeer S. и соавт., большинство исследователей определяли инфаркты как T1-гипоинтенсивные поражения размером  $\geq 3$  мм и исключали более крупные кортикальные инфаркты. Только в двух исследованиях принимались во внимание инфаркты  $\geq 15$  мм. Поражения, представляющие небольшие инфаркты, обычно отличались от расширенных периваскулярных пространств Робина-Вирхова, которые обычно  $< 3$  мм, имеют округлый или линейный вид и располагаются в нижних базальных ганглиях. Распространенность НИМ в различных МРТ-исследованиях составила 8–28%.

Эти различия в основном связаны с возрастом пациентов. В Японской когорте средний возраст участников был 59 лет, и распространенность составила 10%, в то время как в Cardiovascular Health Study (средний возраст 75 лет, и большая часть больных — представители черной популяции) распространенность была 28%.

Распространенность НИМ определяет ценность их обнаружения. Их частота по данным МРТ в 5 раз превышает частоту клинических инсультов, которые определяются у  $\approx 3\%$  населения. Общий пересмотр определения инсульта с включением таких очагов поражения сразу приведет к значительному увеличению количества больных с инсультом до 15–20% в популяции.

НИМ на 30–40% чаще определяются у женщин. Это может быть отражением большего риска таких небольших инфарктов у женщин, более длительной продолжительностью жизни женщин с НИМ или же различиями в подходе к диагностике и лечению неврологических симптомов среди женщин по сравнению с мужчинами. Случаи НИМ также более часто происходят среди темнокожих не испанского происхождения и могут развиваться в более молодом возрасте в данной популяции.

В серийных исследованиях МРТ доля возникновения новых НИМ равнялась

Продолжение на стр. 38.

О.С. Сычев, д.м.н., профессор, А.А. Бородай, Э.С. Бородай,  
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

## Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий

Продолжение. Начало на стр. 37.

примерно 3% в год среди пожилых участников в 2 обсервационных исследованиях. В отличие от распространенности, частота возникновения была одинаковой как в группе женщин, так и в группе мужчин. Это подтверждает гипотезу о том, что женщины с НИМ живут дольше мужчин. Частота возникновения также увеличивалась с возрастом при наличии предыдущего инфаркта мозга, гипертензии и превосходила частоту возникновения инсульта, как и в случае с распространенностью, в 5 раз.

### Прогноз

Какими бы небольшими и немymi ни были инфаркты вещества мозга, крупные исследования отмечают наличие разной степени выраженности неврологического дефицита и когнитивных нарушений у этой категории больных, хотя их бывает достаточно трудно обнаружить в рутинных условиях. Эти последствия включают нарушения подвижности, физической активности, депрессию, когнитивные нарушения, деменцию и клинический инсульт. НИМ увеличивают риск клинического инсульта в 2-4 раза в популяционных исследованиях. Так, Bernick С. и соавт. в Cardiovascular Health Study с участием 3324 пациентов и с периодом наблюдения 4 года продемонстрировали, что в группе НИМ возникновение симптомного инсульта было отмечено в 18,7 случая на 1000 человек в год по сравнению с 9,5 на 1000 человек в год в группе без НИМ. По результатам Rotterdam Scan Study, которое включало 1077 пожилых больных без инсульта в анамнезе со средним периодом наблюдения 4,2 года, НИМ были независимым предиктором инсульта и увеличивали его риск более чем в 3 раза.

Этот риск, по-видимому, не зависит от других сосудистых факторов и факторов риска инсульта и демонстрирует то, что НИМ могут служить маркером предрасположенности к инсульту, который нельзя на данный момент определить существующими методами обследования.

НИМ увеличивают риск небольшой когнитивной дисфункции и вдвое риск деменции. Обсервационные исследования также показали более низкий уровень мыслительных способностей у больных с НИМ. Кроме того, выявление НИМ связывают с развитием болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Мозговая амилоидная ангиопатия — микроваскулопатия, которую чаще всего обнаруживают у пациентов с болезнью Альцгеймера, сейчас широко рассматривается в качестве одного из дополнительных факторов мозговых микроинфарктов и микрокровоотечений. Хотя микрогеморагии могут быть обнаружены с помощью специальных МРТ-режимов, их размер может быть переоценен, а надежных методов нейровизуализации микроинфарктов не существует. Микроинфаркты могут определяться при аутопсии, особенно с использованием специальных иммуногистохимических методов для определения участков микроглиоза/макрофагов или астроцитов, достаточно надежных «следов» микрофокусных ишемических изменений. Эти данные поддерживают концепцию о том, что

сосудистые факторы риска и ишемические повреждения вносят значительный вклад в развитие болезни Альцгеймера и что это заболевание развивается раньше у больных с сосудистым поражением мозга, а микроинфаркты в стареющем мозге могут быть следствием микроваскулопатии и амилоидной ангиопатии мозга, связанных с болезнью Альцгеймера.

Также существуют свидетельства того, что наличие НИМ ассоциируется как с распространенностью, так и с выраженностью паркинсонизма.

В связи с этим напрашивается вывод, что большинство случаев НИМ на самом деле не являются немymi, хотя ассоциированные с ними симптомы могут быть трудно различимыми и выскользнуть из внимания при рутинном неврологическом обследовании.

Что касается риска повторного некардиоэмболического инсульта, то в исследовании 1014 человек при наблюдении в течение 2,5 лет, среди которых НИМ были выявлены у 207 (20,4%), Weber R. и соавт., обнаружили следующие результаты. У больных с НИМ повторные инсульты развились в 13% случаев, а у больных без НИМ — в 9,2% случаев,  $p=0,24$ . Авторы сделали вывод, что обнаружение НИМ у данной категории пациентов не является независимым предиктором повторного инсульта в мультивариантной модели при коррекции по полу и возрасту. Однако данное исследование было посвящено именно некардиоэмболическому инсульту.

### Являются ли бессимптомные инфаркты инсультами?

Существует несколько причин для включения НИМ в более широкое определение инсульта. Во-первых, поскольку НИМ — на самом деле инфаркты, согласно определению, может казаться противостественным не включать их в рубрику инфарктов ЦНС. Подобно рекомендациям «Третьего универсального определения инфаркта миокарда» экспертный документ использует термин «предшествующий инфаркт миокарда», а не «немой инфаркт миокарда», избегая любых вопросов относительно клинического значения находки. Используя ту же логику предшествующий инфаркт мозга может определяться как «полученное путем визуализации доказательство инфаркта мозга при отсутствии неишемической причины». Предшествующий мозговой инфаркт может подтверждаться в случае визуализации инфаркта мозга независимо от наличия симптомов. Понятно, что использование термина «предшествующий» в этом контексте относится к давнему или случайно обнаруженному событию. Однако термин «немой инфаркт» уже прочно укрепился в лексике инсульта.

Во-вторых, оценка степени ущерба, который наносится сердечно-сосудистыми болезнями, с учетом предшествующих инфарктов согласуется с растущим пониманием их клинического значения. Тот факт, что эти повреждения ассоциируются с неблагоприятным прогнозом когнитивных и неврологических функций, дает рациональное основание для

их объединения вместе с явным инсультом как одного важного параметра измерения здоровья населения. Снижение статуса немого инсульта, как будто это случайная академическая находка или просто маркер восприимчивости к инсульту, больше не является адекватным. Более того, значение такого подхода только возрастает по мере того, как увеличивается возраст населения и все больше людей достигают возраста, при котором развивается инсульт.

В-третьих, включение предшествующих инсультов будет подчеркивать важность проведения такой же агрессивной вторичной профилактики, как и при симптомных инсультах. Как обсуждалось ранее, принятие факта увеличения риска инсульта и других осложнений в популяции НИМ отражает возможность вмешательства и профилактики будущих бессимптомных и симптомных инсультов. Однако необходимы дальнейшие исследования для доказательства того, что лечение больных с НИМ будет снижать возникновение симптомных инсультов или других неблагоприятных исходов.

Например, современное руководство по первичной профилактике инсульта при ФП рекомендует рассматривать, был ли у пациента инсульт, при принятии решения касательно оптимальной терапии. Считается, что при сумме баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sub>2</sub> ≥2 больной должен получать антикоагулянтную терапию вместо аспирина. Однако не ясно, должна ли визуализация НИМ рассматриваться в качестве показателя к назначению антикоагулянтов. Подобно этому актуален вопрос о том, будет ли больной со стенозом сонных артерий и НИМ иметь больше преимуществ от антикоагулянтной терапии по сравнению с бессимптомным больным без инфаркта? Будущие исследования помогут разобраться в этом.

Существуют основания и для того, чтобы не включать обнаруженные НИМ в определение инсульта. Использование методов визуализации для подтверждения или исключения наличия инфаркта зависит от технологии, ее специфичности и чувствительности. Более чувствительные МРТ-технологии позволяют обнаруживать все меньшие инфаркты, приводя к постоянному росту ущерба от заболевания. Такие аргументы отражают эволюцию медицины и знаний в целом, и они не отвлекают от принципа, что инфаркт определяется согласно некоторым объективным измерениям независимо от клинических симптомов. Ошибка в измерениях или развитие более чувствительных технологий должны рассматриваться отдельно от вопросов действительного существования повреждения. Но включение клинически немых повреждений в рубрику инсульта может стать проблематичным при оценке инвазивных методов лечения, которые приводят к очагам повреждения без клинических последствий. Исследования среди больных после выполнения каротидной эндартерэктомии, например, выявили МРТ-признаки НИМ у 25% больных в диапазоне 0-50%. Интерпретация таких находок в качестве инсультов может излишне увеличить оценку риска этих процедур, однако в клиническом плане от этого не будет пользы. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения того, ведут ли небольшие инфаркты, связанные с процедурами, к нарушению когнитивных или функциональных показателей в долгосрочной перспективе.

В заключение, инфаркты ЦНС могут манифестировать на оси от полного

отсутствия симптомов до клинической активности разной степени выраженности, что зависит от метода наблюдения. Поэтому определения должны учитывать спектр клинических проявлений инфаркта мозга с пониманием, что никакая терминология не может полностью учитывать конкретный индивидуальный случай. Современное определение НИМ звучит так — визуализация или нейропатологические свидетельства инфаркта ЦНС, без анамнеза острой неврологической дисфункции, которая бы относилась к очагу поражения. Это определение делает акцент на охвате инфарктов, выявленных случайно, при аутопсии или же в случае, когда визуализация была выполнена по причинам, не связанным с ишемией мозга. Например, НИМ мозга может быть диагностирован у больного, которому выполнено МРТ-исследование по поводу головной боли, мигрени или травм, со случайным обнаружением очага некроза.

### Немые инфаркты головного мозга у больных с ФП

В одном из первых крупных исследований обнаружения НИМ у больных с ФП с помощью МСКТ были обнаружены поражения вещества мозга у 14,7% из 516 участников, причем у 7,75% из этих пациентов обнаруживались крупные >2 см поражения. С помощью мультивариантного анализа было продемонстрировано, что основными факторами, которые ассоциировались с повреждениями мозга, были возраст, анамнез гипертензии, стенокардия напряжения и повышенное АД. И хотя немые поражения мозга не были предикторами симптомного инсульта по результатам трехлетнего периода наблюдения, следует уточнить, что половина больных, участвовавших в исследовании, принимала варфарин. Кроме того, в данном исследовании не проводился анализ неврологических и когнитивных нарушений, связанных с обнаруженными повреждениями мозга.

Популяционное исследование CHS 3660 пациентов в возрасте ≥65 лет, которым выполнялось МРТ, показало, что инфаркты ≥3 мм были обнаружены у 31% после перенесенного инсульта и у 28% больных без инсульта в анамнезе. Крупные очаги поражения ≥15 мм были обнаружены в 7,1% случаев. У пациентов без инсульта в анамнезе немые поражения вещества мозга были связаны с возрастом, анамнезом мигрени и когнитивными нарушениями. Наличие ФП не оказалось независимым предиктором НИМ у обследованных больных, однако в данном исследовании анализировалась связь различных факторов со всеми (в основном лакунарными) обнаруженными инфарктами ≥3 мм.

По данным же Фрамингемского исследования, у 2040 больных без нарушений мозгового кровообращения в анамнезе НИМ были обнаружены в 10,7% случаев, причем 84% были единичными поражениями. В 52% случаев НИМ локализовались в базальных ганглиях, в 35% в других подкорковых структурах, а в 11% случаев — в коре. Обнаружение НИМ ассоциировалось с I стадией артериальной гипертензии, гипергомоцистеинемией, каротидным стенозом >25%, утолщением комплекса интима-медиа. Важно отметить, что в мультивариантной модели ФП была независимым предиктором обнаружения НИМ (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,07-4,40). В результате авторы пришли к выводу, что те же факторы риска, которые ассоциируются с риском инсульта, связаны с риском НИМ, и раннее обнаружение и лечение данных факторов риска является важной частью стратегии профилактики инсульта.

Полученные результаты поддерживают современные рекомендации, которые придают особое значение раннему обнаружению и лечению факторов риска инсульта.

В другом проспективном исследовании с участием 446 больных в течение 24 мес, в том числе 226 с ТИА или инсультом в анамнезе, было продемонстрировано, что ФП также ассоциировалась с их обнаружением. Во время наблюдения пациенты с НИМ характеризовались более частыми повторными нарушениями мозгового кровообращения. Однако и в этом исследовании изучались в основном глубокие небольшие поражения.

В исследовании Gaita F. и соавт. (2013) было обследовано 270 человек, из них 180 с пароксизмальной (50%) и персистирующей (50%) ФП и 90 пациентов — с синусовым ритмом. Целью исследования было определить взаимосвязь между ФП и НИМ. Для этого всем больным проводилось МРТ головного мозга и нейробиологическое исследование по шкале RBANS. По крайней мере, одна зона поражения обнаруживалась у 89% участников с пароксизмальной ФП, 92% с персистирующей и всего лишь у 46% контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Количество НИМ было большим у больных с персистирующей, по сравнению с пароксизмальной формой ФП. По результатам комплексного нейробиологического обследования пациенты с ФП набирали достоверно меньшее количество баллов по сравнению с больными с синусовым ритмом,  $p < 0,01$ .

В своей работе, посвященной обнаружению корреляции между ФП и мягкой когнитивной дисфункцией, Руссio D. и соавт. (2009) обследовали 42 пациентов с различными формами ФП. Контрольная группа составила 40 участников без ФП. Наряду со стандартными исследованиями больные прошли полное нейробиологическое исследование с использованием различных шкал: Mini Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating Scale (CDR), Activity of Daily Living (ADL), Instrumental Activity of Daily Living (IADL), Global Deterioration Scale (GLDS), Geriatric Depression Scale (GDS) и Natchinski Ischemic Score (NIS). В результате исследования было обнаружено, что больные с ФП имели достоверно более низкую сумму баллов по шкалам GLDS ( $p = 0,0001$ ), HIS ( $p = 0,001$ ), CDR ( $p = 0,07$ ) и GDS ( $p = 0,07$ ). Важно отметить, что пациенты, принимавшие варфарин, имели достоверно лучшие показатели по шкалам CDR ( $p = 0,04$ ), GLDS ( $p = 0,03$ ) и GDS ( $p = 0,007$ ), по сравнению с больными, принимавшими аспирин. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что такие изменения могли быть связаны с микроэмболическими феноменами и преходящей гипоперфузией мозга, которая может приводить к прогрессирующим когнитивным поражениям мозга и в конечном итоге к сосудистой деменции. Также авторы сделали вывод, что антикоагулянтная терапия может играть защитную роль, однако, чтобы это доказать, необходимы более широкие исследования.

В своем исследовании Kobayashi A. и соавт. (2012) после проведения МРТ 71 больному с ФП и 71 пациенту с синусовым ритмом (СР) продемонстрировали, что у участников с ФП количество и частота обнаружения НИМ в корковых/подкорковых структурах мозга обнаруживалась достоверно чаще и была связана с суммой баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>. В частности, при коррекции по полу и возрасту небольшие (3–5 мм) и более крупные >5 мм бессимптомные мозговые инфаркты чаще обнаруживались у пациентов с ФП (74,6 против 57,7% — для

небольших и 49,3 против 28,2% — для более крупных). Кроме того, у больных с ФП также была более выраженной гиперинтенсивность вещества мозга.

При МРТ исследовании НИМ до и через 24 ч после кардиоверсии микровазюлярные, глубокие и бессимптомные повреждения были выявлены у 56% из 62 больных с ФП до кардиоверсии. После восстановления СР новые участки повреждений мозга не обнаруживались.

Таким образом, по данным популяционных исследований (которые часто противоречивы) трудно точно сказать, является ли ФП независимым предиктором НИМ. В частности, это может быть связано с анализом всех лакунарных повреждений начиная с  $\geq 3$  мм, в то время как считается, что поражения мозга при ФП проявляются большими размерами. Однако все исследования продемонстрировали, что у пациентов с ФП по сравнению с больными с СР даже лакунарные повреждения выявляются достоверно чаще и что НИМ не являются просто бессимптомными находками и поэтому вызывают как клинический, так и научный интерес.

#### **Значение эхокардиографии и методов нейровизуализации в определении кардиоэмболической этиологии поражения вещества головного мозга**

По современным представлениям, инсульт головного мозга разделяют на пять основных групп, согласно критериям TOAST: 1. Связанный с атеросклерозом крупной артерии (артерио-артериальный эмбол, атеротромбоз крупной артерии); 2. Кардиоэмболический; 3. Оклюзия небольшой артерии головного мозга (лакунарный); 4. Инсульт, обусловленный другой выявленной редкой причиной (например, диссекция артерии, васкулит и т.д.); 5. Криптогенный. В свете рассматриваемой темы интересны характеристики именно кардиоэмболического и криптогенного поражения вещества мозга. К кардиоэмболическим осложнениям могут приводить различные патологические состояния, поэтому тщательное клиническое обследование очень важно для понимания причины инфаркта мозга. Однако наличие потенциального источника эмболии в сердце не означает, что инсульт, ТИА или инфаркт мозга автоматически с ним связан, потому что как заболевание сердца, так и атеросклероз сосудов головного мозга часто обнаруживаются у одного и того же больного.

Наиболее частыми причинами кардиоэмболического инсульта являются: ФП, дисфункция левого желудочка (ЛЖ) с застойной сердечной недостаточностью, клапанная патология и клапанные протезы, внутрисердечные шунты справа налево и тромбоз атером дуги восходящей аорты. Причем все следующие после ФП причины могут быть обнаружены у больного с такой аритмией. Согласно эпидемиологическим данным ФП является причиной инсульта в половине случаев, клапанная патология обуславливает инсульт в четверти случаев и тромб в ЛЖ — в трети случаев. Наличие потенциального источника эмболии или признаков и симптомов сердечной недостаточности увеличивает риск инсульта в 2–3 раза.

Исходя из этого ориентация на кардиоэмболическую причину инсульта с использованием эхокардиографии, в особенности чреспищеводной, является оправданной даже у больных с уже известным атеросклерозом сонных артерий, заболеваниями небольших сосудов головного мозга, поскольку часто у одного и того же больного могут обнаруживаться конкурирующие причины инсульта. Принимая во внимание значительное

увеличение заболеваемости в пожилом возрасте, все реже встречаются инсульты, обусловленные одной причиной, в то время как правило становятся полиэтиологические нарушения мозгового кровообращения.

Таким образом, визуализация сосудов, сердца и дуги аорты является критической частью обследования. Часто в случае конкретного больного отнести патологические эхокардиографические находки в колонку «несущественные» или наоборот «являющиеся причиной» поражения вещества мозга бывает трудно или невозможно. Если не удается обнаружить четкого источника эмболии, важно обращать внимание на косвенные показатели кардиоэмболических эмболий, например низкую фракцию выброса ЛЖ. В этом случае при отсутствии «более разумного объяснения» врач может заподозрить вероятность кардиоэмболического источника инсульта, после рассмотрения других конкурирующих причин его возникновения.

Радиологические характеристики инфаркта, его протяженность и местоположение при МСКТ или МРТ также могут дать важную информацию для понимания его механизма.

Например, инфаркты, которые сопровождаются рецидивирующей симптоматикой, разные по времени возникновения, но обнаруживающиеся в одном и том же регионе, обусловлены окклюзией крупного сосуда. В то же время инфаркты, возникающие в разное время, но в различных артериальных территориях, говорят о центральной эмболической этиологии, возможно кардиоэмболической.

Инфаркты, одинаковые по времени возникновения, с вовлечением разных артериальных областей, также связаны с эмболией из сердца, дуги аорты или наличием шунта справа налево. Множественные небольшие, преимущественно кортикальные инфаркты одинаковые или различные по времени возникновения могут свидетельствовать о системном процессе, таком как васкулит, однако могут иметь и кардиоэмболическое происхождение. Инфаркты пограничной зоны или водораздела, особенно наружной пограничной зоны (включая фронтальную, затылочную кору и парамедианное белое вещество — между передней и средней мозговыми артериями) свидетельствуют о проксимальной эмболии или стенозе крупного сосуда, осложненном гипотензией, или их комбинации. Эмболическое происхождение инфарктов в данных участках мозга подтверждалось обнаружением эмболического материала как в артериях при аутопсии, так и в эксперименте. Объяснение этому таково, что микроэмболы из сердца или атеросклеротических бляшек более крупных артерий могут распространяться к коре пограничной зоны, артерии которой имеют более низкое перфузионное давление и, следовательно, более ограниченные возможности вымыть данные эмболы.

Диффузные или симметричные поражения возникают при гипоксии или аноксии, например при продолжительной остановке кровообращения. На практике определенная этиология не всегда понятна и инфаркт может иметь несколько разных причин. В целом лакунарные инфаркты редко имеют эмболическое происхождение, хотя теоретически это возможно. У больных с лакунарными инфарктами частыми находками являются гипертонзия, визуализация различных признаков атеросклероза, включая деформации артерий шеи и признаки лейкоареоза.

Подводя итоги, можно сказать, что кардиоэмболический инфаркт головного

мозга характеризуется следующими признаками. Местоположение: чаще кортикальное, однако часть субкортикальных инфарктов белого вещества (лентикюло-стриатный инфаркт >2 см, стриатоканулярный инфаркт с распространением на территорию передней хориоидальной артерии), особенно при исключении выраженного атеросклероза внутренней сонной артерии и М1 средней мозговой артерии, указывает на эмболическую причину инсульта, множественность или билатеральность поражения с различными по времени возникновения очагами. Считается, что небольшие глубокие лакунарные инфаркты редко имеют кардиоэмболическое происхождение (2,6–5%). Однако учитывая пусть даже и небольшие вышеперечисленные исследования больных с ФП, на наш взгляд, это утверждение требует, по крайней мере, пересмотра и дальнейших исследований. Уже не раз было продемонстрировано, что число лакунарных НИМ может значительно увеличиться у больных после инвазивных процедур. Также в одном из исследований, посвященных МРТ-диагностике небольших  $\leq 15$  мм инфарктов полуовального центра, при сравнении с лакунарными повреждениями базальных ганглиев их независимыми предикторами были эмбологенные заболевания сердца (34 против 12%;  $p = 0,0054$ ), окклюзивные поражения сонных артерий и/или средней мозговой артерии (53 против 19%;  $p = 0,0004$ ), а симптоматика реже проявлялась классическим лакунарным синдромом (50 против 81%;  $p = 0,0009$ ).

#### **Выводы**

Исходя из современных представлений НИМ не могут считаться случайными находками, поскольку при детальном исследовании они часто сопровождаются неврологическим дефицитом и ассоциируются с когнитивной дисфункцией, и в ряде исследований с последующим симптомным инсультом, следовательно, больные с такими очагами поражения вещества мозга требуют тщательного наблюдения.

Существует недостаточно сведений о клинических последствиях обнаружения НИМ у больных с ФП. Хотя для эмболических поражений характерны большие размеры очагов и территориальность, более частое обнаружение лакунарных инфарктов у больных с ФП говорит о том, что она также может играть роль в их происхождении. ФП может опосредованно, через микроэмболию и/или гипоперфузию мозга, приводить к лакунарным повреждениям, что требует дальнейшего изучения. В то же время при определении прогноза в проведенных исследованиях учитывали обнаруженные немые очаги, начиная с наименьшего размера  $\geq 3$  мм (их было большинство) и не дифференцировали их с крупными инфарктами. Кроме того, данные, посвященные первичной или вторичной профилактике НИМ, ограничены и не позволяют ответить на вопрос: уменьшает ли терапия больных с ФП количество как лакунарных, так и не лакунарных бессимптомных инфарктов мозга?

Необходимо дальнейшие исследования касательно НИМ, и ориентация на их кардиоэмболическое происхождение является важным этапом обследования больного, так как современная антикоагулянтная и upstream терапия дает возможность эффективно предотвращать будущие повторные инсульты при их кардиоэмболическом происхождении.

Список литературы находится в редакции.





**СЕРМИОН**  
ницерголин



## 6 необходимых эффектов для оптимальной работы мозга<sup>1</sup>:

- ✓ Ноотропный
- ✓ Вазоактивный
- ✓ Полинейромедиаторный
- ✓ Нейропротекторный
- ✓ Метаболический
- ✓ Антиагрегантный



Литература: 1. Winblad B., M. Fioravanti, T. Dolezai et al. Therapeutic use of Nicergoline. // Clin. Drug Invest. - 2008. - Vol. 28(9). - P.533-552.

**СЕРМИОН®** (ницерголин) таблетки, покрытые оболочкой по 5 мг, 30 мг, по 30 таблеток в упаковке; 10 мг по 50 таблеток в упаковке; порошок лиофилизированный для инъекций по 4 мг, по 4 флакона сухого вещества и 4 ампулы растворителя в упаковке.  
**КОРОТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.**

**Показания к применению:** Сермион® 4 мг, 5 мг, 10 мг: Острые и хронические цереброваскулярные метаболические нарушения, возникающие вследствие атеросклероза, тромбоза и эмболии мозговых сосудов; транзиторные нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки). Головная боль. Как дополнительная терапия при системной артериальной гипертензии (АГ). Сермион® 4 мг - дополнительная терапия при гипертоническом кризе.

Сермион® 30 мг: постинсультные состояния, сосудистая деменция (мультиинфарктная деменция), дегенеративные состояния, связанные с деменцией (сенильная и пресенильная деменция, типа Альцгеймера, деменция при болезни Паркинсона).

**Способ применения и дозы:** Сермион® 5 мг, 10 мг: Рекомендованная доза 5 мг, 10 мг 3 раза в день. Сермион® 30 мг: Рекомендованная доза 1 таблетка 1-2 раза в сутки (30-60 мг). Для улучшения всасывания таблетки препарата следует принимать в промежутках между приемами пищи. Внутримышечно вводят по 2-4 мг 2 раза в сутки; внутривенно капельно вводят 4-8 мг препарата на 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы; возможен внутриаггратный путь введения препарата в дозе 4 мг в 10 мл физиологического раствора медленно, в течение 2 и более минут. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к ницерголину, к алкалоидам спорыньи или к любому другому компоненту препарата. Недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, ортостатическая гипотензия, тяжелая брадикардия. Одновременный прием симпатомиметиков (агонисты альфа- или бета-рецепторов). **Побочные эффекты:** Иногда отмечаются такие, не тяжелые побочные эффекты, как запор, тошнота, гипотензия, головокружение, приступы стенокардии, боль в конечностях, нарушения сна, ангионевротический отек, зуд, кожные высыпания, нарушения эякуляции, ощущение жара, приливы, потливость, боль в конечностях, повышение температуры тела. В ходе клинических исследований наблюдалось повышение уровня мочевой кислоты в крови, что не зависело ни от дозы, ни от длительности лечения. **Особенности применения:** Сермион® в терапевтических дозах не влияет на артериальное давление (АД), однако у пациентов, склонных к АГ, может вызвать постепенное снижение АД. Препарат необходимо с осторожностью применять у больных со стенокардией напряжения и выраженным атеросклерозом. Сермион® следует с осторожностью назначать пациентам с гиперуриемией или с подагрой в анамнезе или во время лечения препаратами, влияющими на метаболизм и экскрецию мочевой кислоты. У пациентов с нарушенной функцией почек

рекомендуется снизить дозу препарата. На время применения препарата следует воздерживаться от употребления алкоголя. Возникновение фиброза (например фиброза легких, сердца, сердечных клапанов и ретроперитонеального фиброза) ассоциировалось с использованием некоторых алкалоидов спорыньи- агонистами 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторов серотонина. Если показания к назначению лечения у беременных обоснованное, лечение необходимо начинать только после оценки соотношения «риск / польза». Неизвестно, проникает ницерголин в молоко, поэтому Сермион® не следует применять во кормящим женщинам. Влияние препарата на способность управлять автомобилем и работать с движущимися механизмами не изучалось. Учитывая показания, препарат не применяют для лечения детей. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** С осторожностью сочетают с антигипертензивными препаратами; препаратами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 2D6; влияющими на метаболизм мочевой кислоты, ацетилсалициловой кислотой. Сермион® нельзя применять одновременно со средствами, возбуждающими ЦНС, альфа-и бета-адренормиметиками, при одновременном применении с антикоагулянтами и антиагрегантами необходимо контролировать параметры свертывания крови. Препарат может усиливать эффекты холиномиметических средств. Сермион® может потенцировать влияние бета-блокаторов на сердце.

**Фармакологические свойства:** Ницерголин является производным эрголина с альфа-1-адренергической блокирующей активностью. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

Регистрационные свидетельства № UA/5183/01/02, № UA/5183/01/03 от 30.05.2014, № UA/5183/02/01, № UA/5183/01/01 от 19.05.2014.



За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:  
03680, г. Киев, ул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50.

WUKSER0214005

# Актуальные вопросы патофизиологии субкортикальной ишемической сосудистой деменции

**Сосудистая деменция (СД) развивается на фоне цереброваскулярных заболеваний и является результатом повреждения структур головного мозга, отвечающих за когнитивные функции. Впервые концепция СД была предложена в XIX веке – когда главной причиной сенильной деменции считалась атрофия головного мозга, обусловленная артериосклерозом. В XX столетии после открытия болезни Альцгеймера (БА) – наиболее распространенной причины деменции – актуальность СД несколько снизилась. Однако в последние годы интерес к СД значительно возрос в связи с появлением все большего количества новых данных о том, что сосудистые нарушения существенно влияют на развитие деменции как самостоятельно, так и совместно с патогенетическими механизмами БА.**

С появлением новых доказательств о роли сосудистой патологии в когнитивной дисфункции концепция СД эволюционировала в концепцию сосудистого когнитивного расстройства (СКР), включающего не только СД, но и БА с цереброваскулярной патологией (ЦВП), – смешанную деменцию (СмД) и СКР без деменции. Таким образом, СКР является более широким понятием, охватывающим все состояния с когнитивными нарушениями, связанными с ЦВП.

Примерно у трети пациентов с БА наблюдаются признаки сосудистой патологии, а у двух третей больных с ЦВП в головном мозге уже имеются начальные проявления БА. Субкортикальная ишемическая сосудистая деменция (СИСД) – одна из разновидностей СД, в основе которой может лежать как сосудистая, так и БА-ассоциированная патология головного мозга. СИСД развивается вследствие стеноза и окклюзии малых сосудов. Особый интерес к СИСД обусловлен относительно медленным прогрессированием симптомов и клинических проявлений заболевания, часто затрудняющим дифференциальную диагностику БА.

Выделяют 6 типов СД:

- 1) мультиинфарктная деменция;
- 2) деменция в результате инфаркта в стратегической зоне;
- 3) геморрагическая деменция;
- 4) смешанная деменция;
- 5) СИСД;
- 6) другие формы сосудистой деменции.

Первые три типа СД развиваются относительно быстро, поскольку они являются следствием острых цереброваскулярных заболеваний. При таких СД наблюдаются специфические кортикальные и субкортикальные симптомы в зависимости от локализации поражения. Когнитивные нарушения при СИСД вначале малозаметны и развиваются медленно, демонстрируя сходство с БА.

## Патофизиология СИСД

СИСД обусловлена обширными ишемическими изменениями в белом веществе или множественными лакунарными инфарктами в субкортикальных структурах. Преимущественная артериосклеротическая лейкоэнцефалопатия в белом веществе описывается как болезнь Бинсвангера. Этот тип ишемических изменений в головном мозге формируется вследствие обширных незавершенных инфарктов или гипоперфузии белого вещества как результат критического стеноза кортикотомедулярных артерий. Наличие очагов в белом веществе свидетельствует о дегенерации миелиновой оболочки аксонов и дегенерации

олигодендроцитов при отсутствии глобального инфаркта или кистозного фиброза. Лакунарные инфаркты являются окклюзиями перфорирующих артерий в субкортикальных структурах, включая таламус, базальные ганглии, внутреннюю и наружную капсулы. Потенциальными механизмами, лежащими в основе стеноокклюзии малых сосудов, являются повышенное сопротивление кровотоку, сниженная ауторегуляция, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), эндотелиальная дисфункция и дилатация периваскулярных пространств. Нарушение целостности префронтально-субкортикальных путей вследствие накопления очагов в белом веществе и лакунарных инфарктов в итоге приводит к снижению когнитивной функции при СИСД. Считается, что при СмД, имеющей сосудистые и БА-ассоциированные механизмы патогенеза, вышеописанные изменения мозгового кровообращения влияют на развитие деменции как непосредственно, так и путем синергического взаимодействия с альцгеймеровской патологией в головном мозге. В то же время у пациентов с СИСД часто обнаруживаются изменения, свойственные БА, такие как холинергический дефицит и накопление β-амилоидных бляшек, которые могут усугублять церебральную ишемию.

## Клинические проявления СИСД

Помимо когнитивных нарушений, у пациентов с СИСД нередко наблюдается постепенное развитие неврологического дефицита, проявляющегося гемипарезом, дисфагией, дизартрией, псевдобульбарным параличом, эмоциональной лабильностью, недержанием мочи и паркинсоническими симптомами (семенящей походкой). Кроме того, в случае прямого или опосредованного поражения префронтально-субкортикальных путей могут появляться отклонения в поведении, включая импульсивность и акинетический мутизм. Поскольку поведенческие изменения обычно развиваются на поздних стадиях БА, раннее проявление этих симптомов может свидетельствовать в пользу диагноза СИСД, особенно при их постепенном появлении. Нейропсихологические тесты уже на ранних стадиях СИСД определяют нарушения внимания, исполнительной функции, выполнение сменных заданий и плавность речи. В то же время больные БА начиная со стадии клинических проявлений заболевания демонстрируют более выраженные затруднения с называнием предметов, памятью и визуально-пространственным восприятием.

При визуализации головного мозга у пациентов с СИСД выявляются

двусторонние дефекты перфузии в ядрах подушки таламуса, хвостом ядра и различных зонах коры, включая поясную, верхнюю височную и подмозолистую извилины, а также лобные доли. Эти наблюдения свидетельствуют о нарушении целостности фронтосубкортикальных путей у таких больных.

## Биомаркеры СИСД

В исследовании Vjerke и соавт. (2009) сравнивали исходные уровни биомаркеров в спинномозговой жидкости (СМЖ) в четырех группах пациентов: с легким когнитивным расстройством (ЛКР), в дальнейшем трансформировавшимся в БА (ЛКР-БА), смешанную деменцию (ЛКР-СмД) или СИСД (ЛКР-СИСД), и стабильным ЛКР (ЛКР-ЛКР). Оказалось, что уровни β-амилоида в СМЖ были выше, а общий уровень тау-протеина и концентрации его фосфорилированной формы – ниже в группе ЛКР-СИСД по сравнению с группой ЛКР-БА. При этом уровни данных биомаркеров у пациентов группы ЛКР-СД занимали промежуточное положение между соответствующими показателями в группах ЛКР-СИСД и ЛКР-БА. Интересно, что концентрации биомаркеров в СМЖ в группе ЛКР-СИСД были ближе к показателям в группе ЛКР-ЛКР и в контрольной группе здоровых пациентов. Промежуточные значения β-амилоида и тау-протеина в СМЖ в группе ЛКР-СИСД по сравнению с группой СмД-БА и контрольной группой, вероятно, указывают на общность патогенетических механизмов СИСД и БА.

Поврежденный ГЭБ является источником утечки альбумина, что может повысить концентрацию белка в СМЖ. У пациентов с СИСД целостность ГЭБ нарушается, поэтому повышенные уровни альбумина в СМЖ могут служить дополнительным критерием в пользу СИСД.

Металлопротеиназы являются маркерами нейровоспаления, так как они повреждают базальную мембрану и плотные межклеточные соединения в кровеносных сосудах, а также разрушают миелин. По сравнению с БА у пациентов с СКР наблюдаются более высокие уровни металлопротеиназы-9 в СМЖ.

Еще одним маркером поражения белого вещества является нейрофиламент, функционирующий как цитоскелет в крупных миелинизированных аксонах. Установлено, что у пациентов с СИСД концентрация легкой субъединицы нейрофиламента повышена.

## Лечение СИСД

Стратегии терапии СИСД включают замедление прогрессирования патологии

малых сосудов и улучшение клинических симптомов.

Микроинфаркты являются значимым и независимым предиктором атрофии головного мозга и когнитивных нарушений. Следовательно, в качестве вторичной профилактики могут быть назначены антиагрегантные препараты. В то же время эффективность антиагрегантной терапии в первичной профилактике СКР не доказана.

У пациентов с СИСД имеет место холинергический дефицит. Поэтому для коррекции когнитивных нарушений у таких пациентов целесообразно применять ингибиторы холинэстеразы. Антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата, также могут использоваться для ведения больных с депрессией, атипичские нейрорептики – для селективной коррекции поведенческих изменений, включая агитацию и агрессию.

Рациональным подходом к профилактике БА и СКР, включая СИСД, является модификация факторов сердечно-сосудистого риска. К основным модифицируемым факторам относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперхолестеринемия. Кроме того, пациентам с СИСД следует рекомендовать изменение образа жизни, включая обучение, рациональное питание, повышение физической активности, умеренное употребление алкоголя, отказ от курения, нормализацию массы тела, а также предоставить социальную поддержку.

## Выводы

СД является гетерогенным заболеванием, включающим различные патологические состояния. СИСД – относительно гомогенная СД, похожая на БА вследствие медленно развивающегося снижения когнитивной функции. Детальный сбор анамнеза и использование нейрокогнитивного тестирования помогут выявить ранние симптомы фронтальных исполнительных дисфункций, изменения в поведении и настроении. Нейровизуализирующие исследования и определение биомаркеров в СМЖ также помогают в дифференциальной диагностике СИСД и других форм деменции. Правильный и ранний диагноз, установленный с учетом анамнеза, неврологических симптомов, структурных и/или функциональных изменений и биомаркеров, позволит клиницистам выбрать оптимальную стратегию ведения в отношении вторичной профилактики инсульта и симптоматической терапии СИСД. В свою очередь, лучшее понимание патофизиологии СИСД, а также разработка и валидация новых биомаркеров сделают диагностику и лечение этого заболевания более надежными и эффективными.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Roh J.H., Lee J.H. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. J Stroke. 2014 Jan; 16 (1): 18-26.

Перевод с англ. Алексея Терещенко

М.А. Тріщинська, І.В. Бельська, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Застосування хондропротекторних ефектів Піаскледину в комплексній терапії болю в нижній частині спини

**Біль у нижній частині спини – це поліетіологічний симптомокомплекс вертеброгенного, травматичного, соматогенного та іншого генезу. Ураження корінців спинномозкових нервів переважно зумовлено вертебральними причинами – наявністю грижі міжхребцевого диска, дегенеративними змінами в міжхребцевих суглобах, вузьким хребтовим каналом. Встановлено, що процеси дегенерації хряща в периферичних суглобах і в міжхребцевих суглобах ідентичні. Для проведення патогенетичної терапії остеохондротичних змін запропоновано багато препаратів, проте структурно-модифікуючий ефект доведено лише для хондроїтинсульфату, глюкозаміну сульфату, неомілюваних сполук екстрактів масел бобів сої та авокадо (ASU – avocado and soybean unsaponifiables, Піаскледин), діацереїну, гіалуронової кислоти.**

Одним із структурно-модифікуючих лікарських засобів є Піаскледин (Laboratories Expanscience, Франція). Препарат випускається в капсулах по 300 мг і містить 2/3 екстракту масла плодів сої і 1/3 екстракту олії авокадо. Механізм дії Піаскледину спрямований на інгібування інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), стимуляцію синтезу колагену в культурі хондроцитів і синтез протеогліканів. У людських хондроцитах Піаскледин пригнічує синтез колагенази, стромеліну, ІЛ-6 і ІЛ-8, а також простагландину Е2. Крім стимуляції синтезу міжклітинної речовини гіалінового хряща (протеогліканів і колагенових волокон), властивого іншим структурно-модифікуючим препаратам, Піаскледин підвищує експресію трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), трансформуючого фактора росту  $\beta_2$  (TGF- $\beta_2$ ), а також інгібітора активатора плазміногену 1 (РАІ-1). Трансформуючі фактори росту є цитокінами, які синтезуються хондроцитами й остеобластами. Вони регулюють синтез макромолекул міжклітинної речовини суглобового хряща. РАІ-1 пригнічує продукцію активатора плазміногену, який бере участь у пошкодженні хряща як опосередковано (через стимуляцію металопротеїнази), так і внаслідок прямої дії на хрящ шляхом активації деградації протеогліканів.

**Симптом-модифікуючий ефект Піаскледину при остеоартрозі (ОА) колінних і кульшових суглобів вивчено в низці рандомізованих клінічних досліджень (РКД). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому РКД оцінювали потребу в нестероїдних протизапальних препаратах (НПЗП) у 163 хворих з помірним і сильним болем при ОА колінних і кульшових суглобів, які отримували Піаскледин або плацебо. Потреба в НПЗП протягом 3 міс лікування була достовірно меншою у групі пацієнтів, які отримували активний препарат, ніж у групі плацебо (43,4 і 69,7% хворих відповідно;  $p < 0,001$ ), так само, як і кумулятивна доза НПЗП ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).**

У більш тривалому (8 міс) плацебо-контрольованому РКД оцінювали динаміку кількісних показників, що відображають ступінь вираження болю при ОА, за 6 міс активної терапії у 164 пацієнтів з гонартрозом і коксартрозом, а також збереження ефекту протягом 2 міс після закінчення прийому препарату. Достовірну перевагу Піаскледину порівняно з плацебо було показано за такими параметрами: зменшення болю (оцінка за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), мм,  $p = 0,003$ ) більше ніж на 50% від початкового рівня (рис. 2), зменшення функціонального індексу Лекена ( $p < 0,001$ ). Також зареєстровано значне зменшення потреби в НПЗП в основній групі порівняно з групою плацебо за весь період лікування – 48 і 63% хворих відповідно ( $p = 0,054$ ). Особливо цікаво, що спостерігалось подальше зменшення потреби в НПЗП протягом 2 міс після відміни лікування (48 і 56,4% відповідно,  $p < 0,05$ ) і підтверджено наявність у Піаскледину тривалої і вираженої післядії.



Рис. 1. Значне зниження дози НПЗП при лікуванні Піаскледином

**Структурно-модифікуючий ефект Піаскледину** також було оцінено в багатоцентричному плацебо-контрольованому РКД. М. Lequesne et al. у 2002 році провели дослідження за участю 163 пацієнтів з одно- або двобічним коксартрозом тривалістю 2 роки. Стадія за Kellgren-Lawrence до початку дослідження – I-II. Обов'язковим критерієм включення в дослідження було рентгенологічно зареєстроване звуження щілини кульшового суглоба, усі хворі скаржилися на постійний біль у уражених суглобах тривалістю не менше 6 міс, індекс Лекена становив  $\geq 4$  балів. Пацієнти були рандомізовані і розподілені на дві групи: 85 хворих протягом усього періоду дослідження отримували Піаскледин у дозі 300 мг/добу, 78 хворих – плацебо. За демографічними і клінічними параметрами групи були рівноцінними. Загалом в обох групах спостерігалась подібна динаміка зміни суглобової щілини, однак серед пацієнтів, які на початку дослідження мали ширину суглобової щілини  $< 2,5$  мм, на тлі прийому Піаскледину зменшилася негативна динаміка порівняно з групою плацебо практично удвічі: при застосуванні Піаскледину звуження ширини суглобової щілини становило 0,43 мм, на тлі прийому плацебо – 0,86 мм ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

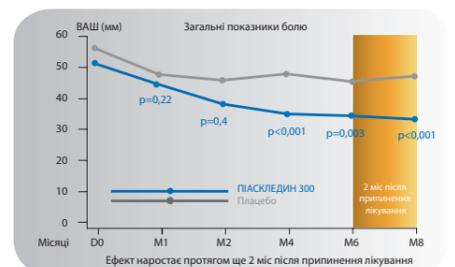


Рис. 2. Піаскледин зменшує біль у суглобах більше ніж на 50%

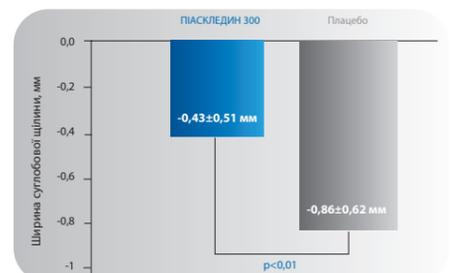


Рис. 3. Піаскледин уповільнює прогресування ОА

У 2008 році було проведено метааналіз РКД із застосуванням Піаскледину, у яких взяли участь 664 пацієнти з ОА кульшових (41,4%) і колінних суглобів (58,6%). Піаскледин перевершував плацебо за впливом на ступінь вираження болю (середнє зменшення болю за ВАШ становило 10,7% при гонартрозі і 11,3% при коксартрозі;  $p = 0,04$ ) і функціональний індекс Лекена ( $p = 0,0003$ ), а також у цьому метааналізі спостерігалась хороша переносимість лікування.

Високу безпеку Піаскледину підтверджено у всіх клінічних дослідженнях – не зареєстровано будь-яких значущих побічних ефектів або випадків передозування препарату при його тривалому застосуванні. Крім того, важливим аспектом безпеки є відсутність значущих лікарських взаємодій Піаскледину з відомими препаратами, що має особливо велике значення для пацієнтів літнього віку, які приймають велику кількість препаратів для лікування супутніх захворювань.

Таким чином, Піаскледин продемонстрував достовірний симптоматичний ефект при дегенеративно-дистрофічних змінах у суглобах та хребті, що розвивається в перші місяці застосування і наростає при тривалому лікуванні. На фоні прийому Піаскледину значно зменшується біль, покращується функціональний стан суглобів і хребта. Хороша переносимість і можливість поєднання Піаскледину з будь-якими лікарськими засобами дозволяють використовувати його у хворих будь-якого віку незалежно від наявності коморбідних станів для зупинки прогресування дегенеративних змін у суглобах і, відповідно, зменшення ступеня вираження болю в нижньому відділі спини. Препарат має зручну схему прийому – 1 капсула на добу, що, безсумнівно, сприяє підвищенню комплаєнсу. Піаскледин приймають протягом 3-6 міс, курс лікування повторюють ще через 3-6 міс.



## ПІАСКЛЕДИН 300

комплекс неомілюваних фитостеролів і насичених жирних кислот

### Новий підхід к лечению пациентов с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника<sup>1,4</sup>



Рекомендован для  
лечения остеоартроза  
OARS<sup>1</sup>, EULAR<sup>8</sup>

Легко принимать  
1 капсула в сутки  
в течение 3-6 месяцев<sup>1,5</sup>

-  Уменьшает боль в суставах<sup>1</sup>
-  Восстанавливает структуру хряща<sup>2</sup>
-  Замедляет прогрессирование остеоартроза<sup>3</sup>
-  Обладает отличной переносимостью<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Maheu E, Mazieres B, Vialat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. Arthritis Rheum 1998; 41:81-91. 2. Boumediene K, Fellous N, Bogdanowicz P, Galera P, Guilhou G, Pujol JP, et al. Avocado/soybean unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor  $\alpha$  and  $\beta$ 2 in cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum 1999; 42:148-56. 3. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of hip. Arthritis Care Research 2002; 47:50-56. 4. Shostak NA, Przybyl N, G. Degenerative spine: presentation of a disease, therapy approach (own data) // Modern rheumatology. 2008. Number 3. P 30-35. 5. Blotman F, Maheu E, Wabnitz A, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. Rheum (Engl Ed) 1997; 54:829-34. 6. Christensen R, Barckes EM, Astrup A, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in Osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16(2):236-40B. 8. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (SCSIT) in Ann Rheum Dis 2003; 62:1145-1155. doi: 10.1136/ard.2003.0117427. OARS<sup>1</sup> recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part II. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2008. 2010 Apr;16(4):476-98. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013 Epub 2010 Feb 11.

**Краткая характеристика препарата**  
**Состав лекарственного средства.** Масло авокадо неомыляемые соединения -100 мг; масло сои неомыляемые соединения -200 мг. **Форма выпуска.** Капсулы. **Фармакотерапевтическая группа.** Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Код АТС M01AX26. **Показания для применения.** В ревматологии симптоматическое лечение остеоартрита коленных и тазобедренных суставов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Использование в период беременности или кормления.** Не рекомендуется. **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.** Не имеет известного влияния на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. **Дети.** Препарат не стоит использовать детям до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Применяют взрослым внутрь 1 капсулу 1 раз в сутки. Капсулу не разжевывать. Длительность курса лечения определяет врач. **Передозировка.** Не описано. **Побочные эффекты.** Со стороны пищеварительной системы очень редко – отрыжка с жироподобным вкусом, диарея, боль в эпигастрии. Со стороны печени и желчевыводящих путей очень редко – повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина. Со стороны иммунной системы очень редко – реакции гиперчувствительности. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Отсутствует информация относительно взаимодействия Пиаскледина 300 с другими лекарственными средствами. **Упаковка.** По 15 капсул у ПВХ/алюминиевом блистере; по 1 блистеру в коробке. Отпускается без рецепта. Для более детальной информации смотрите инструкцию для медицинского применения.

**Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.**

**EXPANSIENCE**  
LABORATOIRES

044119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д оф. 404.  
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127



Список літератури знаходиться в редакції.

Х. Крупински, Испания; М. Абудауд, Великобритания; Е. Петку, Австралия; и др.

# Цитиколин индуцирует ангиогенез, улучшая выживаемость эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга

**Цитиколин – эссенциальный компонент фосфолипидов клеточной мембраны, применяющийся в качестве нейропротектора у пациентов с инсультом. В многочисленных исследованиях у постинсультных больных цитиколин продемонстрировал многообещающие результаты относительно уменьшения размеров инфаркта и улучшения функционального восстановления. Цитиколин (цитидиндифосфат-холин, ЦДФ-холин, цитидин-5'-дифосфохолин) является сложной органической молекулой, состоящей из рибозы, пирофосфата, цитозина и холина. Предполагается, что цитиколин оказывает восстанавливающий и нейропротекторный эффекты при травматических повреждениях головного мозга, инсульте, старении головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях, хотя точные механизмы его действия до конца не изучены.**

## Методы

В эксперименте *in vitro* эндотелиальные клетки (ЭК) микрососудов головного мозга человека (линия hCMEC/D3) культивировали в эндотелиальной базальной среде 2 (EBM-2) с факторами роста и гидрокортизоном в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> при температуре 37°C. После предварительной инкубации с цитиколином (10 мкмоль 4 ч) индуцировали апоптоз с помощью кальциевого ионофора (10 мкмоль 24 ч), стауроспорина (10 мкмоль 4 ч) или кислородного голодания (1% O<sub>2</sub> 12 ч), после чего определяли % апоптотических клеток. Ангиогенез оценивали по пролиферации клеток, инкубированных с цитиколином и факторами роста. Экспрессию фосфолипидов, модулируемую цитиколином, подтверждали методом вестерн-блоттинга.

В эксперименте *in vivo* использовали крыс-самцов линии Wistar, по 4 особи в каждой группе (цитиколин и контроль). Животные содержались в световом режиме 12/12 ч с доступом к пище и воде *ad libitum*. Ишемическое повреждение индуцировали путем транзитной (90 мин) окклюзии правой средней мозговой артерии под анестезией изофлураном. Период окклюзии и успешной реперфузии контролировали с помощью ипсилатеральной лазерной доплер-флоуметрии. Животные интраперитонеально получали цитиколин (1000 мг/кг) или физиологический раствор ежедневно в течение 7 дней. Первую дозу вводили за 15 мин до реперфузии. Через 21 день после окклюзии у животных в состоянии наркоза осуществляли перфузию сердца гепаринизированным физиологическим раствором, затем 4% параформальдегидом; образцы головного мозга замораживали в криостате с последующим приготовлением срезов толщиной 8 мкм во фронтальной проекции. На 1-й, 7-й и 21-й день после окклюзии крысам в состоянии наркоза с помощью магнитно-резонансной томографии получали T2-взвешенные изображения для определения размеров очагов. Относительное количество микрососудов (анти-CD31) и активных сосудов (анти-CD105) оценивали с помощью иммуногистохимического исследования.

Статистическую значимость определяли по методу t-теста Стьюдента, разница считалась значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При инкубации клеток hCMEC/D3 со стауроспорином на протяжении 4 и 24 ч количество поврежденных/апоптотических клеток составило 40 и 60% соответственно. При предварительной обработке hCMEC/D3 цитиколином этот показатель значительно уменьшился ( $p < 0,05$ ).

Наличие цитиколина в питательной среде достоверно защищало ЭК от повреждения и апоптоза, индуцированных гипоксией ( $p < 0,05$ ).

Кальциевый ионофор вызывал существенное снижение выживаемости клеток после 24 ч. Однако в присутствии цитиколина этот негативный эффект нивелировался – клетки оставались присоединенными и были морфологически идентичными клеткам, инкубированным с физиологическим раствором ( $p < 0,05$ ).

Добавление цитиколина к hCMEC/D3 не оказывало влияния на клеточную пролиферацию после 72 ч по сравнению с контролем.

После 24 ч инкубации FGF-2 индуцировал выраженную миграцию клеток через фильтры. Цитиколин подобного хемотаксического эффекта не оказывал. В то же время под действием данного нейропротектора наблюдалось значительное повышение заживляющего ответа (количества клеток, мигрировавших в рану, и дистанция миграции). Кроме того, добавление цитиколина увеличивало образование и интенсивность сфероидов, а также миграцию клеток кнаружи от центральной массы после 7 дней инкубации ( $p < 0,05$ ).

При инкубации клеток в среде Matrigel в присутствии цитиколина значительно повышалось образование капилляроподобных структур по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), причем этот эффект был более выраженным, чем при добавлении FGF-2 – мощного ангиогенного фактора.

Десятиминутная стимуляция цитиколином в различных концентрациях повышала экспрессию ERK1/2 в клетках hCMEC/D3. При этом продемонстрировано существенное (более чем в 2 раза) увеличение фосфорилирования ASK-1, HER2, IRS-1 и Jun, а также

ингибирование (более чем на 50%) Hsp-70, интегрин альфа-4, MEK-1 и гистона H2B. Кроме того, в клетках, обработанных цитиколином, повышалась экспрессия P-IRS-1.

По сравнению с контролем, лечение крыс цитиколином, назначаемым в дозе 1000 мг/кг интраперитонеально перед реперфузией и затем ежедневно на протяжении 21 дня после экспериментального ишемического инсульта, приводило к заметному, но статистически не значимому увеличению количества CD31-положительных микрососудов и достоверному увеличению количества CD105-положительных (активных) микрососудов в перинфарктном и инфарктном регионах (рис.). На общий объем инфаркта терапия цитиколином за этот период не влияла.

Имуногистохимический и иммунофлуоресцентный анализы показали повышение экспрессии p-IRS-1, а также колокализации p-IRS-1 и CD105-положительных микрососудов в инфарктном регионе животных после 21 дня терапии цитиколином. В контрольной группе эти эффекты практически отсутствовали.

## Обсуждение

В настоящем исследовании на моделях *in vitro* и *in vivo* впервые продемонстрированы вазопротекторные и проангиогенные эффекты цитиколина. Препарат оказывал выраженное протекторное действие на микрососудистые ЭК головного мозга – защищал их от повреждения и апоптоза, индуцированных различными предикторами, в том числе гипоксией, избыточным высвобождением глутамата и ионов кальция (последние, как известно, являются ключевыми патогенетическими факторами при ишемическом инсульте).

Цитиколин не проявлял митогенного и хемотаксического эффектов,

однако достоверно ускорял заживление и спраунтинг сфероидов и оказывал выраженное индуцирующее действие на формирование капилляроподобных структур *in vitro*. Эти впервые обнаруженные благоприятные эффекты препарата могут, по крайней мере, частично объяснять улучшение восстановления постинсультных пациентов, получающих цитиколин, поскольку защита ЭК и индукция/поддержание ангиогенеза являются необходимым условием краткой- и долгосрочной ревазуляризации после инсульта, опосредованно влияющей на выживаемость и реинтеграцию нейронов.

ERK1/2 является ключевым ангиогенным и митогенным белком hCMEC/D3. Цитиколин повышал экспрессию pERK1/2, а также ряда других сигнальных молекул, включая HER2. Примечательно, что из более чем 500 проанализированных белков цитиколин оказывал модулирующий эффект всего на несколько из них, что свидетельствует о высокой специфичности действия препарата.

Цитиколин повышал фосфорилирование IRS-1 и HER2. Лишь недавно было установлено, что гиперэкспрессия IRS-1 в сочетании с повышенной экспрессией Akt и VEGFA приводит к активации ангиогенеза в человеческих ЭК. В то же время в исследованиях *in vivo* и в клиническом исследовании I фазы назначение антисенсовых последовательностей IRS-1 в виде глазных капель предотвращало неоваскуляризацию при таких заболеваниях, как ретинопатия и неоваскулярная глаукома. Таким образом, IRS-1 является мощным модулятором проангиогенных сигнальных каскадов в сосудистых ЭК. Обнаруженное нами в экспериментах *in vitro* и *in vivo* повышение фосфорилирования IRS-1 при одновременных активации и васкуляризации ЭК может быть новым ключевым механизмом действия цитиколина.

## Выводы

Цитиколин индуцирует ангиогенез и улучшает выживаемость эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга человека через пути p-ERK1/2 и IRS-1. Возможно участие и других сигнальных путей, включая гистон H2B и HER2. Таким образом, протекторное действие цитиколина при его длительном назначении после инсульта, по крайней мере, частично обеспечивается ревазуляризацией головного мозга. В целом, результаты настоящего исследования позволяют расширить терапевтическую область применения цитиколина на состояния, при которых благоприятного эффекта можно ожидать от регенерации сосудистой ткани.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

J. Krupinski, M. Abudawood, S. Matou-Nasri et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vascular Cell* 2012, 4: 20

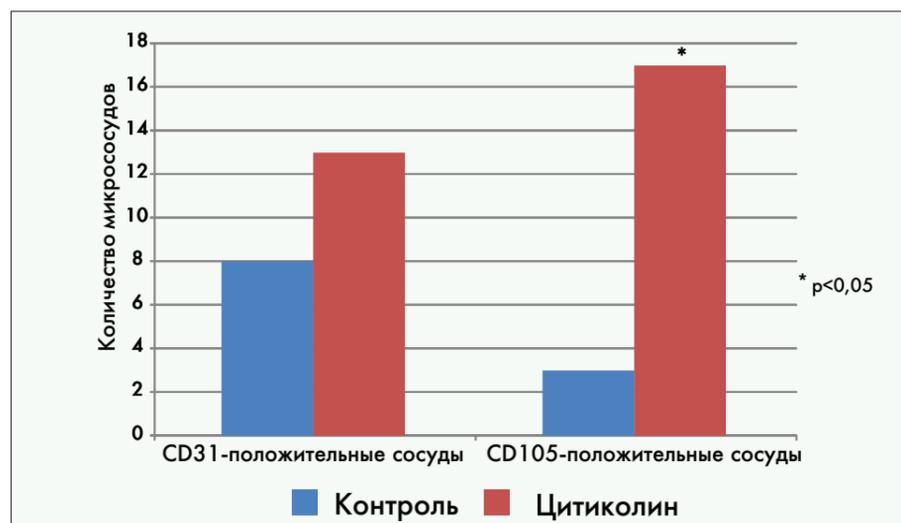


Рис. Количество CD31- и CD105-положительных сосудов после лечения цитиколином и физиологическим раствором (контроль)

Перевод с англ. Алексея Терещенко

О.Д. Остроумова, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского медицинского университета им. И.М. Сеченова; Н.Ю. Галева, врач приемного отделения ГКБ № 70; Е.И. Первичко, к.п.н., доцент кафедры нейро- и патопсихологии МГУ им. М.В. Ломоносова

# Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертензивной болезнью

**Когнитивные (высшие мозговые, психические, корковые, познавательные) функции – это наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1].**

К основным пяти когнитивным функциям относят: гнозис (восприятие информации), праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), речь, память и интеллект. Гнозис – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Речь – способность понимать словесное обращение и выражать свои мысли вербальным способом (словами). Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился», например, больные разучаются ходить), несмотря на отсутствие пареза.

Согласно классификации академика Н.Н. Яхно (2005 г.) выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства. Легкие когнитивные расстройства – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе на наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки средне-статистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях.

Необходимо понимать, что когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5-15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами развивается деменция (для сравнения – в общей популяции вероятность ее развития составляет >1-5%), а через 4 года таких пациентов будет уже >70%, соответственно через 5 лет деменции будут подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями.

Тяжелые когнитивные расстройства – нарушения когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, то есть вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относятся и деменция, в том числе сосудистая.

Сосудистая деменция, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический) является уже осложнением артериальной

гипертензии (АГ). Согласно МКБ-10 деменцию диагностируют в случае нарушения памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес. Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации – невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в том числе бытовую дезадаптацию.

Нарушение когнитивных функций является одним из проявлений поражения головного мозга как органа-мишени АГ. По имеющимся данным, когнитивные расстройства выявляются у 73% пациентов с длительной (более 5 лет) АГ среднего и пожилого возраста в виде умеренных (26,5%) и легких (46,5%) когнитивных нарушений. Проблема расстройств когнитивных функций является одной из наиболее актуальных в современной клинической практике, так как когнитивные нарушения значительно снижают продолжительность жизни пациента, ухудшают качество жизни, уменьшают приверженность лечению.

Достижение целевого уровня артериального давления (АД) представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с АГ. Риск развития когнитивных нарушений значительно снижается у пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию и адекватно контролирующую АД. Эффективность антигипертензивной терапии в профилактике развития когнитивных расстройств и деменции показана в нескольких исследованиях. Тем не менее у больных с АГ когнитивные нарушения могут оставаться даже на фоне контроля уровня АД. В таком случае им могут быть назначены специальные препараты, применяемые для улучшения когнитивных функций.

С целью изучения эффективности нейрометаболической коррекции когнитивных расстройств нами проведено открытое исследование по оценке терапевтического эффекта препарата Актовегин у пациентов с АГ, у которых при приеме антигипертензивных средств был достигнут и сохранялся целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.), однако имели место когнитивные нарушения.

## Материалы и методы

В исследование были включены 33 больных в возрасте 50-70 лет с АГ 2 и 3 ст., с достигнутым целевым АД (менее 140/90 мм рт. ст.), которое оставалось в пределах этого уровня на протяжении 3-6 мес до включения в исследование, на протяжении всего 12-недельного периода лечения и в течение 24 нед после окончания терапии. Антигипертензивное лечение пациентов было максимально скорректировано и оставалось стабильным в течение указанных выше сроков. У всех участников имелись когнитивные нарушения различной степени выраженности, но не достигающие уровня деменции, согласно оценке по шкале MMSE. Включались пациенты с достаточным

исходным интеллектуальным уровнем (уровень образования не менее 10 классов). Из исследования исключались больные с клинически значимыми (по мнению исследователя) заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной системы (СД 1 и 2 типа), системы крови, печени, легких; иммунологическими, гематологическими заболеваниями, нарушением обмена веществ, а также с психическими и неврологическими заболеваниями (наличие ОНМК в анамнезе любой давности). В исследование также не допускались пациенты, принимающие или принимавшие в течение последних 3 мес какие-либо лекарственные средства, влияющие на когнитивные функции. Характеристики участников представлены в таблице.

Пациенты получали препарат Актовегин по 2 г/сут в/в капельно в течение 7 дней, затем по 2 драже 3 раза в сутки в течение 11 нед. Общая продолжительность исследования составила 36 нед, включая 12 нед терапии препаратом Актовегин и 24 нед последующего наблюдения для оценки стойкости достигнутых результатов лечения. Всем больным исходно, через 12 нед и через 24 нед после заключительного визита, проводилась оценка когнитивных функций с помощью батареи следующих тестов: 2 группы по 3 слова (слухоречевая память, в том числе с гетерогенной интерференцией), таблицы Шульце (внимание), среднее количество времени в секундах, необходимое на одну таблицу (всего – 5 таблиц), оценка памяти и внимания по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Excel 97, Statistica. 6.0 и SPSS 13.0. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ) или по критерию Стьюдента. Парную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод

Таблица. Демографические и клинические характеристики больных, включенных в исследование пациентов		
Показатель		Группа Актовегина
Всего больных		33
Ср. возраст, лет (M±m)		68,3±5,5
Пол	мужчины, абс. (%)	11 (33)
	женщины, абс. (%)	22 (67)
Курение	да, абс. (%)	13 (39,4)
	нет, абс. (%)	20 (60,6)
ИМТ	средний (M±m)	27,2±0,7
	норма, абс. (%)	9 (27,3)
	избыточный вес, абс. (%)	15 (45,5)
	ожирение I ст., абс. (%)	9 (27,2)
Ср. длительность АГ, годы (M±m)		9,7±3,7
АГ 1 ст., абс. (%)		17 (51,5)
АГ 2 ст., абс. (%)		16 (48,5)

анализа таблиц сопряженности  $\chi^2$  по Пирсону и метод ранговых корреляций по Спирмену. Для анализа малых выборок (до 30 наблюдений) применяли непараметрические методы статистической обработки данных. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по основным показателям. На момент участия в исследовании у больных на фоне антигипертензивной терапии не менее 3 мес поддерживался целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.), средний уровень АД составил  $133,4 \pm 2,7$  мм рт. ст. для систолического и  $80,2 \pm 1,1$  мм рт. ст. для диастолического АД. При проведении нейропсихологического тестирования по ВАШ (самооценка пациентом выраженности нарушений памяти и внимания) исходно в подшкале «память» показатели составили 57,1 мм, в подшкале «внимание» – 53,4 мм. При оценке внимания (проба Шульце) среднее время прохождения теста исходно составило 52,6 сек. Согласно показателям пробы «2 группы по 3 слова» объем отсроченной слухоречевой памяти исходно был снижен у 11 из 33 обследованных больных.

Через 12 нед по окончании проведения терапии препаратом Актовегин среднее значение в подшкале «память» по ВАШ у пациентов составило – 67,6 мм ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным), а через 6 мес после проведенного курса лечения – 61,0 мм. По подшкале «внимание» показатели составили 77,0 мм ( $p < 0,01$  по сравнению с исходным) и 69,7 мм соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным). Таким образом, участники отметили субъективное улучшение памяти и особенно внимания после курса лечения препаратом Актовегин, которое сохранялось и в течение 6 мес после окончания приема лекарственного средства.

При оценке внимания через 12 нед терапии у больных АГ было отмечено достоверное улучшение внимания, что проявлялось в меньшем количестве времени, которое потребовалось на выполнение задания (рис. 1). Через 24 нед достигнутое улучшение сохранялось – исследуемый показатель времени был достоверно меньше в сравнении с исходными данными, хотя и оставался несколько выше, чем в конце курса лечения. По данным пробы «2 группы по 3 слова», после 12 нед терапии препаратом Актовегин количество отсроченной слухоречевой памяти уменьшилось с 11 до 2 участников (различия

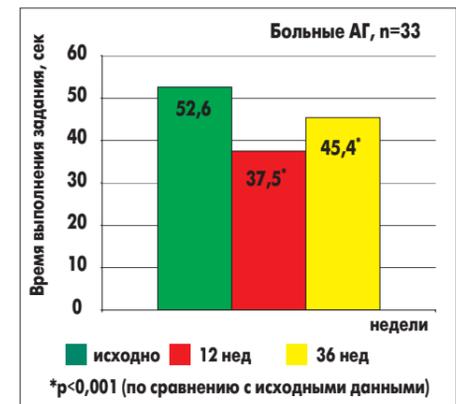


Рис. 1. Влияние терапии Актовегином на внимание

статистически достоверны). Через полгода после окончания лечения число больных со сниженным объемом отсроченной слухоречевой памяти составляло 7 человек (все 7 пациентов – старше 65 лет, рис. 2).

Следует отметить, что на протяжении всего периода исследования (12 нед лечения и 24 нед последующего наблюдения) у всех больных сохранялся целевой уровень АД, при этом изменения антигипертензивной терапии не проводилось.

**Обсуждение**

Нарушение когнитивных функций является одним из проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ. Главным условием профилактики развития когнитивного дефицита у таких больных считают достижение и поддержание целевого уровня АД, что не всегда удается на практике. Для коррекции когнитивных нарушений могут быть использованы медикаментозные средства с нейрометаболическим эффектом, оказывающие позитивное влияние на когнитивные функции пациентов. Немаловажным условием при выборе препарата у данной категории больных, помимо эффективности, является переносимость и отсутствие лекарственных взаимодействий. Наличие различных сопутствующих заболеваний и прием других препаратов делает нежелательной, а иногда и опасной дополнительную лекарственную нагрузку. В нашем исследовании был выбран препарат Актовегин как наиболее удовлетворяющий отмеченным выше требованиям. Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват, содержащий множество различных органических компонентов, значительную часть из которых составляют гексозы, аминокислоты, биогенные амины, нуклеотиды, в частности АДФ, промежуточные продукты обмена жиров и углеводов, некоторые витамины и витаминоподобные вещества. Актовегин обладает плейотропным механизмом действия, особое значение в котором придают его активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов. Помимо основного инсулиноподобного эффекта, заключающегося в увеличении утилизации глюкозы клетками, препарат обладает антиоксидантным эффектом (снижает активность процессов ПОЛ). В исследовании M.W. Elminger выявлено, что Актовегин уменьшает апоптоз (по активности каспазы-3), увеличивает число синаптических связей и дозависимо уменьшает оксидативный стресс в нейронах.

Клиническая эффективность препарата Актовегин в лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью выявлена в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых, а также открытых исследований. Так, В. Saletu и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании наблюдали пациентов с возрастными нарушениями памяти. Актовегин назначали по 250 мл 20% раствора в/в на протяжении 15 дней. Авторы отметили достоверное улучшение памяти, концентрации внимания, некоторых параметров мышления и самочувствия по сравнению с группой плацебо.

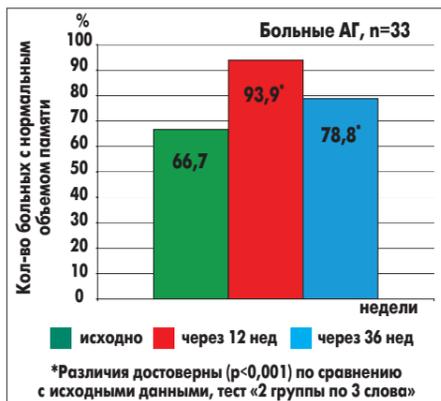


Рис. 2. Влияние терапии Актовегином на объем отсроченной слухоречевой памяти

W.M. Hergmann и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании также пролечили 120 больных с болезнью Альцгеймера или мультиинфарктной деменцией (гипертонической энцефалопатией). Актовегин назначали по 250 мл 20% раствора 6 раз в первую неделю, затем 3 раза в неделю на протяжении следующих 3 нед. Было обнаружено уменьшение выраженности симптомов деменции и увеличение способности к самообслуживанию, что достоверно отличало Актовегин от плацебо.

В плацебо-контролируемом исследовании W.D. Oswald участвовали 128 больных с энцефалопатией легкой и средней степени тяжести. Актовегин назначали перорально 400 мг × 3 раза в течение 8 нед. В ходе исследования проводился анализ скорости выполнения когнитивных функций по шкале SCAG (шкала гериатрической оценки Sandoz). Выявлено увеличение скорости когнитивных процессов у 67% пациентов, участвовавших в исследовании, различия между препаратом Актовегин и плацебо были достоверными.

W. Jansen и соавт. наблюдали 120 больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Им назначали либо Актовегин 400 мг 3 раза в день, либо Актовегин 600 мг 3 раза в день перорально, либо плацебо в течение 12 нед. Авторы отмечают достоверное улучшение концентрации внимания, мышления в группе принимавших Актовегин, что достоверно отличало его от плацебо. Курсовое лечение препаратом снижает повышенную утомляемость, улучшает качество жизни и социальную активность пожилых пациентов. По тесту Паули, мозаичному тесту (одному из тестов HAWIE) и по всем клиническим симптомам (депрессия, чувство страха, головокружение, нарушения сна и т.д.) с высокой степенью статистической значимости было выявлено преимущество препарата Актовегин перед плацебо при лечении хронической цереброваскулярной недостаточности.

Препарат Актовегин обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью, что делает его применение безопасным у пожилого контингента пациентов. Единственным противопоказанием к применению этого лекарственного средства является гиперчувствительность. В большинстве исследований переносимость препарата оценивалась как «очень хорошая» и «хорошая». Случаи его отмены из-за плохой переносимости в клинических исследованиях наблюдались крайне редко. В нашем исследовании ни в одном случае не потребовалось отмены лекарственного средства. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата Актовегин, зарегистрированы не были. Оценивая его эффективность в нашей работе, согласно результатам тестирования когнитивных функций установлено, что Актовегин обладает положительным и стойким терапевтическим эффектом на показатели памяти и внимания у больных АГ.

Таким образом, АГ представляет собой независимый и корригируемый фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Применение нейрометаболической терапии у больных с АГ позволяет не только улучшить когнитивные функции пациентов, но и обеспечить лучшую приверженность к гипотензивной терапии и, следовательно, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни. Полученные нами данные требуют дальнейшего исследования, однако на нынешнем этапе представляется целесообразным применение препарата Актовегин в комплексном лечении больных с АГ. Он хорошо переносится пациентами, сочетается с антигипертензивными средствами и улучшает показатели когнитивных функций.

Список литературы находится в редакции. Медицинский алфавит. Больница – все для ЛПУ, 4/2012. АСТО-PUB-082014-060





Міністерство охорони здоров'я України  
Міністерство молоді та спорту України  
Міністерство освіти та науки України  
Київська обласна державна адміністрація  
Київська міська державна адміністрація  
Національний університет Фізичного Виховання і Спорту України  
ДУ «Український медичний центр спортивної медицини МОЗ України»



**sport forum**  
2014



28-30 листопада

ПЕРШИЙ ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ СПОРТФОРУМ

**ПЕРШИЙ ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ СПОРТФОРУМ — ЦЕ МАСШТАБНИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНО-ОСВІТНІЙ ПРОЕКТ ПРО:**

- здоровий спосіб життя,
- підвищення якості життя та довголіття,
- реабілітацію після спортивних та бойових травм,
- спортивно-патріотичне виховання юнацтва і молоді.
- Майстер-класи та презентації спортивних шкіл, клубів, секцій, магазинів спорспорядження
- Активності для дітей та молоді. Змагання з різних видів спорту (професійного й любительського)
- Виставка спортивно-медично-туристичних товарів та послуг
- ЕСО кінозала та спортивні воркшопи
- Консультації лікарів
- Науково-практична конференція для лікарів
- Медичні лекції та майстер-класи для широкого кола слухачів

Науково-практична конференція для лікарів «Здоровий спосіб життя, фізична культура, спорт. Актуальні питання спортивної медицини. Профілактика та реабілітація: фізична, медична, психологічна» внесена до Реєстру З'їздів, Конгресів, Симпозіумів та НПК, що затверджений МОЗ і НАМН України на 2014 р.  
Участь у НПК передбачає оргвнесок. Учасникам надається портфель з матеріалами та Сертифікат. Заявки доповідей на НПК та майстер-класи для споживачів надсилати в оргкомітет до 30 жовтня 2014р.

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ · lav@sportforum.kiev.ua · www.sportforum.kiev.ua · 044 387 92 61

Міністерство Охорони здоров'я  
Національна академія медичних наук України  
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**6-8 листопада 2014 року**

м. Київ  
вул. Дорогожицька, 9

**ТРЕТІЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС  
ІНСУЛЬТ ТА СУДИННО-МОЗКОВІ  
ЗАХВОРЮВАННЯ**

1-5 Листопада	6 Листопада	7 Листопада	8 Листопада
Навчальний курс	Наукова сесія	Освітня сесія	Позапрограмна сесія
<b>Ерготерапія в програмі нейрореабілітації.</b> Рекомендований для спеціалістів інсультних та реабілітаційних центрів неврологічних судинних відділень. Реєстрація для участі в тренінгу до 15 жовтня	<b>Пленарна сесія</b> «Організація надання медичної допомоги при інсульті: лікування, профілактика, реабілітація» <b>Засідання фахових клубів:</b> • «Клуб фахівців нейрореабілітації» • «Клуб фахівців тромболітизму»	<b>Школи для фахівців:</b> • «Інсульт і атеросклероз» • «Інсульт і артеріальна гіпертензія» • «Інсульт і фібриляція передсердь» <b>Спеціалізовані тренінги:</b> • «Школи в інсультології – європейський стандарт в роботі невролога» • «Порушення ковтання після інсульту»	<b>Мультидисциплінарний тренінг</b> «Відновлення верхньої кінцівки у пацієнтів після інсульту: багато питань – декілька відповідей» Генеральний медичний партнер заходу МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» Реєстрація для участі в сесії до 1 жовтня.

Генеральний інформаційний партнер:

Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі конгресу. Інформація для учасників та реєстрація на сайті **www.uabi.org.ua**

Конгрес «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України

Оргкомітет: office@uabi.org.ua, тел./факс +380 (44) 222-78-31  
Гуляєва Марина Віталівна +380 (67) 465-56-61, mgulyayeva@gmail.com

# ПРОМАКС

## Вимикає біль



### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПРОМАКС.

Склад: 1 таблетка містить напроксену (у формі напроксену натрію) 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТС M01A E02. Показання. Больовий синдром легкого та середнього ступеня тяжкості: головний та зубний біль; дисменорея; біль у м'язах, суглобах та біль у хребті (порушення з боку опорно-рухового апарату). Ревматичні захворювання: ревматоїдний артрит; остеоартрит; анкілозний спондилоартрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до напроксену та до компонентів препарату, а також до саліцилатів та інших нестероїдних протизапальних засобів, включаючи астматичний синдром, риніт, назальні поліпи або кропив'янку; ерозивно-виразкові ураження ШКТ у фазі загострення; порушення кровотворення; виражені порушення функції нирок (кліренс креатиніну нижче 20 мл/хв) та печінки; серцева недостатність; дитячий вік до 16 років; III триместр вагітності та період годування груддю. Спосіб застосування та дози. Промакс® слід приймати після їди, перший прийом – 500 мг, з наступними прийомами по 250 мг кожні 6-8 годин по мірі необхідності. Загальна добова доза не має перевищувати 1,5 г. Як протиревматичний засіб: рекомендована добова доза – 500-1000 мг, розподілена на два прийоми. При сильних загостреннях ревматичних захворювань дозу можна збільшити до 1,5 г на добу протягом обмеженого терміну. При артритах стан покращується протягом 2 тижнів, але може знадобитися безперервний прийом протягом 2-4 тижнів для досягнення максимальної ефективності лікування. Максимальна добова доза – 1,75 г. Побічні реакції. У цілому Промакс® переноситься добре. Побічні ефекти найчастіше пов'язані з прийомом великих доз препарату. Шлунково-кишкові розлади: печія, нудота, блювання, запор, діарея, метеоризм, диспепсія, біль у черевній порожнині, кровотечі у шлунково-кишковому тракті та/чи перфорація шлунка, гематемез, мелена, стоматит, виразковий стоматит, виразка шлунка, загострення виразкового коліту та хвороби Крона, езофагіт, гастрит, панкреатит. Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія, апластична анемія та гемолітична анемія. Порушення з боку імунної системи: алергічні реакції: бронхоспазм, ангіоневротичний набряк. Порушення обміну речовин, метаболізму: гіперкаліємія. Психічні розлади: безсоння, порушення сну, депресія, сплутаність свідомості та галюцинації. Неврологічні розлади: судоми, запаморочення/вертиго, головний біль, сонливість, парестезії, ретробульбарний неврит зорового нерва, нездатність сконцентрувати увагу, когнітивні розлади, асептичний менінгіт (особливо у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями в анамнезі, таких як системний червоний вовчак, змішані захворювання сполучної тканини), з такими симптомами як ригідність потиличних м'язів, головний біль, підвищена температура або дезорієнтація. Порушення з боку органа зору: розлади зору; помутніння рогівки, папіліт і наряж диска здорового нерва. Порушення з боку органа слуху: шум у вухах, порушення слуху. Кардіальні порушення: набряк, відчуття серцебиття, серцева недостатність. Клінічні дослідження і епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування коксибів і деяких нестероїдних протизапальних засобів (особливо при високих дозах і тривалому лікуванні) може бути пов'язано з незначним збільшенням артеріального тиску (наприклад, інфаркт міокарда або інсульт). Судинні розлади: артеріальна гіпертензія, васкуліт. Порушення з боку дихальної системи: задишка, астма, еозинофілія плевмонія, набряк легенів. Розлади гепатобіліарної системи: жовтяниця, підвищення рівня ферментів печінки. Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини: висипи на шкірі, свербіж, кропив'янка, синці, пурпура, посилене потовиділення, алопеція, поліморфна еритема, системний червоний вовчак, епідермальний некроліз, реакції світлочутливості, схожі на хронічну гематопорфірію та бульозний епідермоліз, синдром Стивенса-Джонсона. Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: біль у м'язах та м'язова слабкість. Розлади з боку сечовидільної системи: гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, гематурія, медулярний некроз нирки, ниркова недостатність. Розлади репродуктивної системи: жіноче безпліддя. Загальні розлади: спрага, гарячка, втома, недомагання. Якщо трапляються тяжкі побічні реакції, лікування слід припинити.

Р.п.: UA/3113/01/02, UA/3113/01/01

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Н.В. Латышева, к.м.н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Женская мигрень

**Мигрень очень часто встречается 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 корректировки профилактической терапии. 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 мигрень встречается чаще, 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 своей интенсивности (обычно в течение 1 ч) и может быть двусторонней. У маленьких детей часто наблюдаются эквиваленты мигрени, такие как доброкачественное пароксизмальное головокружение, пароксизмальный тортиколлис, 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 (БОС) 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 с 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 профилактическому лечению.

Менструальная мигрень представлена двумя формами: истинно менструальной и менструально-ассоциированной мигренью. Истинно менструальная мигрень – относительно редкое состояние, которое наблюдается только у 10–14% женщин. Менструально-ассоциированная мигрень отмечается примерно у 50% пациенток. 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 приступы, 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, при этом существует 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 больная 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 больная вынуждена в течение долгого времени ежедневно принимать лекарственные препараты для снижения тяжести приступа мигрени, который происходит только 1 раз в месяц.

**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 мигрени, 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 больной, существует возможность осуществления 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 раза в сутки), ацетилсалициловая кислота (500 мг 2 раза в сутки) или мефенамовая кислота (500 мг 3 раза в сутки). Начинать прием препарата следует за 2–4 дня до менструального приступа мигрени и до 3-го дня менструации.

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 раза в сутки), наратриптан (1 мг 2 раза в сутки), золмитриптан (2,5 мг 2 раза в сутки). 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 циклов (84 дня), затем делается перерыв на 7 дней. Таким образом удается предотвратить 3 из каждых 4 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 используемые 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 больных 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 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. Это связано с тем, что к началу II триместра стабилизируется уровень эстрогенов – повышается в 6 раз, а его колебания прекращаются. Мигрень с аурой во время беременности прекращается реже – приблизительно у 40% пациенток.

У женщин 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 лекарственные средства 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 женщин с мигренью в период беременности вызывает значительные сложности. В идеальной ситуации использование лекарственных

Продолжение на стр. 48.

## Женская мигрень

Продолжение. Начало на стр. 47.

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 рекомендуются 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 женщинам следует избегать сильных запахов и пить больше жидкости, например, соки, разведенные водой в пропорции 1:1. Чувство тошноты также можно уменьшить, съедая легкоусваиваемую пищу, например, сухое печенье, яблочное пюре, бананы, рис, макароны, имбирь. Эффективным средством является витамин B<sub>6</sub> 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 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 дополнением к анальгетикам, обладает способностью усиливать их анальгетический эффект. Среди комбинированных анальгетиков в период беременности предпочтение отдается препаратам с содержанием только парацетамола и кофеина.

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 женщины препараты, содержащие фенорбарбитал.**

### 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 β-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 β-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 тератогенном воздействии амитриптилина. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не рекомендованы к использованию вследствие значительно более низкой эффективности по сравнению с эффективностью трициклических антидепрессантов. В то же 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.

### 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 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.

**Безопасность триптанов во время лактации до сих пор изучена не полностью. Однако собранные на сегодняшний день сведения не позволяют говорить об их возможном вреде для ребенка. Американская академия педиатров разрешает использование суматриптана в период лактации. Для других триптанов, а также генерических препаратов суматриптана накоплен недостаточный объем данных о безопасности использования в период грудного вскармливания. В случае приема таких препаратов необходимо сцеживать молоко как минимум в течение 4 ч после их приема.**

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 терапии мигрени в период лактации. Совместим с грудным вскармливанием прием вальпроовой кислоты. Другие противознелептические препараты не рекомендуется использовать для профилактического лечения мигрени во время лактации вследствие отсутствия убедительных данных об их безопасности. Использование антидепрессантов с целью профилактики мигрени в этот период крайне нежелательно.

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 необходима терапия 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 количества 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 β-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 пациенток разного возраста. Учет этих особенностей позволит оптимизировать методы купирования приступов мигрени и подобрать наиболее успешную профилактическую терапию.

Статья напечатана в сокращении. Список литературы находится в редакции.

Русский медицинский журнал, № 16, 2014

# Возможно ли остановить прогрессирование когнитивных нарушений?

По материалам научно-образовательного симпозиума NeuroSummit (11-13 сентября, г. Одесса)

**Распространенность когнитивных нарушений и деменции растет во всем мире. Исследованиям в области профилактики и лечения деменции посвящена львиная доля публикаций в неврологических изданиях развитых стран. Каковы на сегодня возможности профилактики перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию? На этот и другие вопросы попыталась ответить в своей лекции доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Татьяна Николаевна Слободин.**



Т.Н. Слободин

В начале лекции профессор отметила, что условием эффективной профилактики деменции является прежде всего точный диагноз — установление степени когнитивного дефицита и его истинных причин. Достигают ли когнитивные нарушения у данного пациента степени деменции? Зачастую, для того чтобы ответить на этот вопрос, нет необходимости скрупулезно выполнять нейрокогнитивные тесты. Опытному клиницисту иногда достаточно нескольких минут общения с пациентом. На вопросы о том, какие лекарства и в какое время пациент принимает, человек с деменцией не ответит, поскольку за этим следят его родственники, которые чаще всего сопровождают пациента на визите к врачу. В течение 3 мин можно провести тест на речевую скорость, который также дает представление о глубине дефицита. Если же пациент приходит на прием самостоятельно и производит впечатление адаптированного в повседневной жизни, тесты все же позволяют определить, в каком домене и в какой мере снижены когнитивные функции.

Прежде чем поставить диагноз, следует вспомнить, что причинами когнитивных нарушений могут быть:

- депрессия и тревога, нарушения сна;
- побочные эффекты лекарств;
- метаболические и эндокринные заболевания, такие как гипотиреоз, нарушение всасывания витамина B<sub>12</sub> (проявления этих расстройств могут имитировать даже тяжелую деменцию);
- инфекционные заболевания (сифилис, боррелиоз, СПИД);
- субдуральная гематома;
- отравления свинцом, другими тяжелыми металлами, алкоголем, медикаментами;
- опухоли мозга;
- инфаркт миокарда, тяжелая бронхиальная астма, операции на сердце, курение или отравление CO, последствия наркоза;
- хронические заболевания сердца и легких.

Часть перечисленных причин может быть устранена или взята под контроль, что влечет за собой полное или частичное восстановление когнитивных функций (так называемые «восстановимые» деменции).

Рассматривая статистику распространенности различных причин развития деменции в мировой научной литературе, Т.Н. Слободин привела следующие цифры:

- болезнь Альцгеймера (БА) – 50%;
- сочетание БА и цереброваскулярных заболеваний (смешанная деменция) – 20%;
- цереброваскулярные заболевания – 10%;
- деменция с тельцами Леви – 10%;
- «восстановимые» деменции – 5%;
- неизвестные причины – 5%.

Несмотря на то что самой частой причиной деменции в мире является БА, в Украине по-прежнему популярен диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия». Что за ним скрывается? Анатомические причины хронических цереброваскулярных нарушений хорошо изучены, это атеросклероз крупных магистральных артерий и патология сосудов мелкого калибра. Мелкие сосуды страдают вследствие хорошо знакомых клиницистам причин — артериальной гипертензии, сахарного диабета, и более редких — амилоидной ангиопатии, системных и первичных церебральных васкулитов, сосудистых аномалий и наследственных синдромов, таких как CADASIL.

Если причина — атеросклероз и гипертензия, для профилактики деменции целесообразно назначить статины, антиагреганты, гипотензивные препараты. Однако подкорковые очаги на МРТ при амилоидной ангиопатии очень напоминают атеросклеротическую энцефалопатию. Тем не менее в режиме

FLAIR на периферии можно увидеть обличительный признак — мелкие очаги отложения гемосидерина как результат множества микрогеморрагий. На фоне антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у таких пациентов очень высок риск кровотечений. Поэтому о других возможных причинах цереброваскулярных заболеваний, кроме атеросклероза, всегда следует помнить.

Сосудистые когнитивные расстройства имеют свои клинические особенности:

- психомоторная замедленность;
- трудности сосредоточения;
- нарушение произвольного внимания (трудности переключения с одного этапа деятельности на другой или отвлечения от намеченной программы);
- нарушение аналитических способностей (трудности в обобщении понятий);
- снижение инициативы и мотивации;
- зрительно-пространственные нарушения;
- не характерны нарушения памяти на текущие события, не нарушается запоминание и воспроизведение событий жизни.

Также лектор рассмотрела нарушения равновесия и походки как маркер состояния исполнительных функций и предиктор деменции. Они могут наблюдаться и при нейродегенеративной, и при сосудистой деменции. Важно учитывать, что нарушения равновесия и походки формируют замкнутый круг: порождают у пациента страх падений, избежание двигательной активности, ограничение выхода из дома и социальную изоляцию, что в свою очередь способствует прогрессированию деменции.

Болезнь Альцгеймера — самая частая причина деменции, характеризуется прогрессирующей атрофией мозга вследствие гибели нейронов в медиобазальных отделах височной и лобной долей, а также отложениями патологического бета-амилоида в тканях мозга и сосудах. Клиническим проявлением БА в первую очередь являются нарушения памяти (из-за первичного поражения гиппокампа): от забывчивости до резкого снижения памяти на текущие события и события последних лет. Также характерны нарушения речи, оптико-пространственная агнозия (неузнавание знакомых мест), нарушения письма и чтения. К сожалению, заболевание неуклонно прогрессирует: потери памяти составляют в среднем 10% в год. И об этом следует корректно сообщить пациенту, чтобы он мог спланировать свое время.

Изучены предикторы трансформации умеренных когнитивных нарушений в болезнь Альцгеймера: нарушения памяти, атрофия гиппокампа на МРТ, деменция в семейном анамнезе, носительство гена аполипопротеина Е4.

Средства с доказанной эффективностью для коррекции когнитивного дефицита при БА — это хорошо знакомые антихолинэстеразные препараты (донепезил, галантамин, ривастигмин), а также антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Однако они не замедляют прогрессирование нейродегенерации. Ответ на терапию индивидуален. Снижение оценки по тесту MMSE на 5 баллов в год дает основание отменить мемантин и антихолинэстеразные препараты по причине неэффективности.

В 20% случаев причины деменции являются смешанными. Наличие хронических цереброваскулярных заболеваний — доказанный фактор риска развития БА. Существуют доказательства того, что сосудистые факторы риска являются амилоидогенными (N.R. Bhat et al., 2010; R. Bruce et al., 2011). Наличие классических факторов сердечно-сосудистого

риска ассоциировалось со снижением вазореактивности в области гиппокампа и корковых регионов в ответ на гиперкапнию (L. Glodzik et al., 2011). Это приводит к гипоксии гиппокампа и запускает нейродегенеративный процесс.

Современные исследования приводят доказательства отсроченного начала и торможения прогрессирования деменции у больных БА при адекватном контроле сосудистых нарушений. Вазоактивные препараты не целесообразно назначать пациентам с БА без сосудистых факторов риска, однако у части пациентов со смешанными причинами когнитивных нарушений они могут быть полезными.

Одним из таких препаратов является хорошо известный альфа-адреноблокатор ницерголин (синтезирован в 1960 г., а в 1972 г. разрешен к клиническому применению), который проявляет спазмолитическую активность в отношении церебральных и периферических сосудов и улучшает вазореактивность, в том числе в стратегических областях мозга, отвечающих за память. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях ницерголин достоверно улучшал когнитивные функции больных после перенесенного ишемического инсульта (X.F. Li, C.L. Hu, 2005), а также у пациентов с деменцией и другими возрастзависимыми формами когнитивного снижения (M. Fioravanti, 2001; B. Winblad, 2008).

Обнадеживают результаты исследования F. Caraci et al. (2005), в котором ницерголин

защищал культуру нейронов от действия токсичного бета-амилоида. Не исключено, что его назначение у некоторых пациентов может обеспечивать профилактику перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию.

Пролонгированная форма Ницергилум 30 УНО® позволяет принимать препарат 1 раз в сутки (30 мг ницерголина в одной капсуле), что также важно для пациентов с нарушениями памяти.

В завершение лекции профессор Т.Н. Слободин еще раз перечислила известные факторы риска развития деменции и отметила, что наиболее значимыми из них являются генетические и немодифицируемые (возраст, женский пол). Что же делать, если в семье есть родственники с деменцией, а возраст приближается к черте повышенного риска? Возможно ли все-таки профилактика деменции? На сегодня ответом являются банальные на первый взгляд, но проверенные доказательной медициной рекомендации: как можно дольше сохранять умственную и двигательную активность, больше общаться, изучать иностранные языки, контролировать сердечно-сосудистые риски. Активный образ жизни может предотвратить деменцию, несмотря на явную генетическую предрасположенность.

Подготовил Дмитрий Молчанов



## Поширеність ніцерголіну в світі<sup>1</sup>

### Ніцеріум Уно

**6 неврологічних ефектів в 1 капсулі.  
1 капсула 1 раз на добу<sup>2</sup>**

**Ніцеріум** проявляє всі необхідні ефекти для комплексної терапії когнітивних порушень: метаболічний, вазоактивний, антикоагулянтний, нейропротекторний, нейромедіаторний, ноотропний

<sup>1</sup> Країни світу, де зареєстрований оригінальний ніцерголін і ніцерголін компанії Сандоз (Ніцеріум) за внутрішніми ресурсами компанії станом на 09.2014 р.  
<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Ніцеріум Уно

Відлукється за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику з'явника за адресою/ телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, (044) 495-28-66 [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua) РП UA/9336/01/01,UA/0477/02/02, 3-06-НЦ-ПЕЦ-1014

**SANDOZ**  
a Novartis company



# Золофт®

оригинальный сертралин  
1 раз в сутки

**ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ  
В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИЙ<sup>1</sup>**

## Показания к применению:<sup>2</sup>

- ✓ Большое депрессивное расстройство, предупреждение рецидива большого депрессивного расстройства
- ✓ Панические расстройства
- ✓ Обсессивно-компульсивные расстройства у взрослых и детей старше 6 лет
- ✓ Социальное тревожное расстройство
- ✓ Посттравматическое стрессовое расстройство

### Золофт® рекомендован:

- ✓ Национальным институтом охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE)<sup>4</sup>
- ✓ Всемирной федерацией обществ биологической терапии (WFSBP)<sup>5</sup>
- ✓ Американской ассоциацией психиатров (APA)<sup>3</sup>

Литература: 1. JOHN DONOGHUE and TIMOTHY R. HYLAN. Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. Effectiveness. The British Journal of Psychiatry 2001;179:s9-s17. 2. Инструкция для медицинского применения препарата Золофт. Утверждена приказом МОЗ Украины от 14.12.12. Регистрационное свидетельство №UA/7475/01/01. 3. A. J. Gelenberg, M. P. Freeman, J. C. Markowitz et al. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010 Oct. 9. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. Management in primary, secondary and community care Issued: January 2011 NICE clinical guideline 113, available at: guidance.nice.org.uk/cg113. 4. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. Management in primary, secondary and community care Issued: January 2011 NICE clinical guideline 113, available at: guidance.nice.org.uk/cg113. 5. B. Bandelow, L. Sher, R. Bunevicius et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012; 16: 77–84.

**ЗОЛОФТ®** (сертралин) таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 50 мг; по 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной упаковке.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.**

**Показания:** Большие депрессивные эпизоды, предупреждение больших депрессивных эпизодов, панические расстройства с/без агорафобии, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) у взрослых и детей 6-17 лет, социальное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). **Способ применения и дозы.** Золофт® применяют 1 раз/сутки утром или вечером независимо от приема пищи. При депрессии и ОКР лечение начинают с 50 мг/сутки; при панических расстройствах, ПТСР, социальной фобии – с дозы 25 мг/сутки. Коррекцию дозы следует проводить не чаще, чем 1 раз в неделю, увеличивая ее по 50 мг с интервалом не менее 1 недели. При применении сертралина у детей с ОКР (возраст 13-17 лет) следует применять стартовую дозу 50 мг/сутки, и 25 мг/сутки – у детей 6-12 лет, с последующим увеличением до 50 мг/сутки. В случае, если эффект при приеме препарата в дозе 50 мг/сутки недостаточен, возможно дальнейшее повышение дозы до 200 мг/сутки (в педиатрической практике при повышении дозы более 50 мг/сутки необходимо учитывать меньшую массу тела детей по сравнению со взрослыми). **Побочные реакции.** Отмечались тошнота, диарея, сухость во рту, снижение/повышение аппетита, головокружение, нарушение сна, головная боль, бессонница, агрессивные реакции, сексуальные дисфункции, повышенная потливость, ощущение сердцебиения, звон в ушах, нарушение зрения, астения, сыпь, миалгия. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к сертралину, одновременное лечение ингибиторами моноаминоксидазы (МАОИ), пимозидом. **Взаимодействия с лекарственными препаратами.** Совместный прием Золофта® с алкоголем и средствами, угнетающими нервную систему, не рекомендуется. Совместное применение с пимозидом противопоказано. При совместном применении с препаратами лития, суматриптаном необходим контроль. Одновременное применение с фенитоином может вызвать снижение концентрации сертралина в плазме крови. При приеме с варфарином необходимо контролировать показатель протромбинового времени (ПТВ), с осторожностью следует применять со средствами, повышающими риск кровотечений. Сертралин – слабый или умеренный (в зависимости от длительности приема) ингибитор CYP 2D6. **Особенности применения.** Зафиксированы случаи серьезных побочных эффектов, иногда фатальных, у больных, которые применяли сертралин совместно с МАОИ. Следует соблюдать осторожность при замене других антидепрессантов или антиобсессивных препаратов на сертралин. В начале лечения нужно строго контролировать больных со склонностью к суицидам. При беременности и кормлении грудью применять только в случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск. При управлении автомобилем и другими механизмами больные должны быть осторожны, поскольку средство может нарушать психические и физические реакции. **Фармакологические свойства.** Сертралин – мощный и специфический ингибитор нейронального захвата серотонина in vitro. **Категория отпуска.** По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство № UA/7475/01/01 от 14.12.2012.



За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство  
"Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:  
03680, м. Киев ул. Амосова, 12.  
Тел. (044) 291-60-50.

WUKZOL0214004

Д.Ю. Вельтищев, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГБУ Московский НИИ психиатрии, РФ

# Некоторые психотропные и соматотропные эффекты сертралина (Золофта) при лечении депрессий у больных общей медицинской практики

**Селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралин (Золофт) в течение нескольких десятилетий успешно применяют для лечения депрессий у больных общей медицинской практики. Выбор антидепрессанта для лечения депрессий при соматических заболеваниях обусловлен психопатологической структурой психических расстройств с существенной представленностью сопутствующей генерализованной тревоги, дисфории, панического и стрессового синдромов.**

Кроме того, на эффективность лечения влияет наличие общих с соматическими заболеваниями симптомов, таких как усталость, боль и когнитивные нарушения. В связи с разнообразными положительными эффектами, направленными как на регуляцию нейромедиаторного обмена, так и на некоторые общие патогенетические механизмы депрессии и соматических заболеваний, помимо улучшения психического состояния больных, могут решаться сопутствующие, не менее актуальные задачи. В частности, адекватное применение антидепрессантов в комплексном лечении депрессии у больных соматическими заболеваниями приводит не только к повышению качества их жизни, но и к улучшению соматического здоровья и прогноза заболеваний. Этот эффект обусловлен как повышением комплаенса и приверженности лечению, улучшением восприятия и мотивации больных в связи с редуцией депрессии, так и положительным действием антидепрессантов на нейроиммунную, нейроэндокринную и нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез хронических соматических заболеваний.

**Сертралин обладает несомненными преимуществами над другими представителями группы СИОЗС при лечении депрессии у соматических больных. Препарат эффективен не только при терапии депрессивных, но и тревожных расстройств, способствует редукации усталости, боли, улучшает когнитивные функции. Кроме того, сертралин обладает минимальными побочными эффектами и лекарственными взаимодействиями.**

За длительный (начиная с 1990 г.) период изучения сертралина проведено большое количество сравнительных исследований эффективности препарата с другими антидепрессантами. Показана сходная эффективность препарата с антидепрессантами разных групп. При этом при лечении меланхолической депрессии (с соматическим синдромом) препарат превосходит флуоксетин, пароксетин и мianserin и сходен по эффективности с трициклическими антидепрессантами — амитриптилином и кломипрамином. При поддерживающем лечении (24 нед) большой депрессии сертралин доказал свою эффективность в профилактике обострений.

Кроме того, сертралин эффективен при лечении дистимии и атипичной депрессии, сопровождающейся дисфорией. Сертралин используют в лечении тревожных расстройств, включая обсессивно-компульсивное, социальную фобию, паническое и посттравматическое стрессовое расстройство, а также при расстройствах, относимых к обсессивно-компульсивному спектру: трихотилломании, парафилии, булимии, а также при синдроме Туретта с дефицитом внимания и гиперактивностью.

Период полувыведения сертралина, составляющий около 26 ч, позволяет назначать его однократно в сутки, при этом

отсутствуют накопление препарата в плазме и связанные с этим негативные эффекты. Достаточно быстрая аккумуляция сертралина до стабильной концентрации в плазме (около 1 нед при ежедневном приеме) отражается в быстром начале терапевтического действия. Концентрация сертралина в плазме пропорциональна назначенной дозе, что свидетельствует о линейном фармакодинамическом профиле. В этой связи подбор и титрация точной дозы осуществляются значительно легче, чем, например, при назначении флуоксетина или пароксетина. При этом в условиях коморбидности депрессии с соматическим заболеванием дозы редко превышают 50 мг, а в психиатрической практике могут доходить до 200 мг. Прием сертралина с пищей существенно повышает биодоступность сертралина примерно на треть, поэтому рекомендуют принимать его во время еды.

**Благоприятные фармакокинетический и фармакодинамический профили сертралина обеспечивают препарату преимущества при применении в общей медицинской практике, в этой связи он заслуженно отнесен к группе препаратов первого выбора.**

Сертралин способен подавлять обратный захват серотонина в 2-10 раз активнее, чем флувоксамин, флуоксетин и кломипрамин. Препарат имеет непрямой подавляющий эффект на постсинаптические рецепторы, а также невыраженное действие на обратный захват норадреналина и дофамина. Действие на обратный захват серотонина в 60 раз сильнее его эффекта на обратный захват норадреналина и дофамина.

**Между тем, по своему действию на дофаминовую регуляцию сертралин более активен, чем многие другие антидепрессанты (венлафаксин, пароксетин, дезипрамин и др.), что проявляется в его клиническом действии, в частности улучшении когнитивных функций и психомотивных процессов, редукации ангедонии, апатии и дисфории.**

Кроме того, сертралин не обладает выраженным аффинитетом к адренергическим, холинергическим, гистаминным, мускариновым, дофаминергическим, серотониновым-1 и серотониновым-2 рецепторам, что проявляется минимальным числом негативных эффектов.

В экспериментальных исследованиях выявлен высокий аффинитет сертралина к центральному  $\sigma_1$ - и низкий — к  $\sigma_2$ -рецепторам. При этом, обладая умеренным действием на  $\sigma_1$ -рецепторы, сертралин уступает по этой характеристике только флувоксамину. Некоторые положительные эффекты сертралина, в частности на когнитивные функции, связывают с влиянием  $\sigma$ -рецепторов на другие нейромедиаторы, а также на глутаматную нейротрансмиссию. Высокая частота встречаемости когнитивных нарушений у больных с депрессией в общей практике во многом определяет назначение сертралина, действующего на регуляцию как дофамина, так и  $\sigma_1$ -рецепторов.

Сертралин и его метаболит дезметилсертралин имеют незначительное воздействие на ферменты системы цитохрома P450. В связи с минимальным эффектом антидепрессант не обладает значимыми лекарственными взаимодействиями с препаратами, влияющими на систему ферментов цитохрома P-450, в частности с варфарином. Этот антикоагулянт многие годы используется для профилактики и лечения тромбозов (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, профилактика тромбоза коронарной артерии в постинфарктном периоде и профилактика инсульта).

**Среди СИОЗС наибольшим риском угнетения метаболизма варфарина обладают флувоксамин и флуоксетин, наименьшим — сертралин и циталопрам.**

Несмотря на некоторое увеличение протромбинового времени при назначении сертралина в течение длительной терапии, этот эффект не имеет особой клинической значимости, однако в высоких дозах и у чувствительных пациентов пожилого возраста может проявляться в повышенной склонности к образованию гематом после ушибов.

При назначении с трициклическими антидепрессантами сертралин может повышать концентрацию в плазме имипрамина, дезипрамина и нортриптилина. Препарат не влияет на концентрацию лития и галоперидола, алпразолама, клоназепама, диазепама и карбамазепина, однако в 2 раза повышает концентрацию клозапина в плазме, что, несомненно, сказывается на динамике психического расстройства при одновременном назначении этих препаратов.

При назначении сертралина с препаратами, увеличивающими концентрацию серотонина в центральной нервной системе (ЦНС), возможно развитие серотонинового синдрома (повышение возбужденности, тремор, вегетативные реакции, спутанность сознания). Это серьезное осложнение возникает при одновременном назначении сертралина с антидепрессантами — ингибиторами моноаминоксидазы, а также возможно при сопутствующей терапии трамадолом амантидином, леводопой/карбидопой, повышающими концентрацию серотонина в ЦНС.

У больных пожилого возраста возможно развитие гипонатриемии, обусловленной гиперсекрецией антидиуретического гормона на фоне приема сертралина. Эти нарушения клинически проявляются физической слабостью, тошнотой, потерей аппетита, дезориентировкой и судорожными явлениями. При развитии синдрома гипонатриемии необходимы отмена сертралина и коррекция электролитного баланса. Следует отметить, что тошнота, как и диарея, являются наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдаемыми в первые дни лечения. К другим побочным эффектам можно отнести тремор, акатизию, дистонию. Кроме того, в начале лечения, как правило, при изначально выраженной тревоге наблюдаются нарушения сна, тревога и возбуждение. К типичным для приема СИОЗС побочным явлениям относят также эректильную дисфункцию и аноргазмию. Большинство из перечисленных негативных эффектов, как правило, редуцируются спустя 2-4 нед лечения.

Отсутствие негативных и побочных эффектов препарата, влияющих на сердечно-сосудистую систему, определяет безопасность сертралина в терапии депрессии при кардиальной патологии, в частности при ишемической болезни сердца и в постинфарктном периоде.

Показана высокая эффективность антидепрессанта при лечении депрессии у больных диабетом, ревматоидным артритом, эндометриозом и СПИДом. Однако следует отметить, что при лечении депрессии сертралином у больных гипотиреозом необходим контроль концентрации гормонов в плазме, поскольку возможно подавление тиреоидной функции.

Исследования последних лет в области нейроиммунологии депрессии позволили выявить значимые изменения иммунной функции при большой депрессии. В частности, установлено повышение таких иммунных медиаторов в плазме, как провоспалительные интерлейкины (IL): IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-6R, IL-2, IL-2R, IL-1R $\alpha$ , IFN $\gamma$ . Считается, что повышение концентрации цитокинов проявляется в таких распространенных симптомах депрессии, как потеря аппетита, нарушения сна и концентрации внимания.

**Вовлеченность иммунной системы в патогенез депрессии предполагает возможность нормализации последней при успешном лечении антидепрессантами. Сегодня имеются подтверждения, что антидепрессанты снижают соотношение про- и противовоспалительных цитокинов при лечении депрессии. В частности, установлено, что сертралин может снижать продукцию провоспалительных цитокинов IL-2, IL-12 и фактора некроза опухоли и повышать концентрацию противовоспалительных цитокинов.**

Эти результаты свидетельствуют о наличии двусторонней взаимосвязи патогенеза депрессии с воспалительными процессами, наблюдаемыми при многих хронических соматических заболеваниях. Депрессия может провоцировать соматическое заболевание, так же как хроническое воспаление может способствовать развитию депрессии. При этом активно изучаемый в настоящее время противовоспалительный эффект антидепрессантов имеет особую значимость при лечении депрессии в общей медицинской практике, в частности при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Применение сертралина обусловлено значительной представленностью тревоги, апатии, астении и когнитивных нарушений в структуре депрессии у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, болезнью Бехчета, болезнью Шегрена, системной склеродермией).

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о широком спектре применения препарата как в психиатрии, так и в общей медицине, а разнообразные психотропные и соматотропные эффекты сертралина могут способствовать улучшению не только психического состояния больных, но и клинических проявлений и прогноза хронического соматического заболевания.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Психические расстройства в общей медицине, № 3, 2013 г.

# Права громадян із розладами психіки в Україні, яка йде в Європу. Довгий шлях до порозуміння

**26 червня в Секретаріаті Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини відбувся міжвідомчий круглий стіл «Стан впровадження європейських стандартів при реалізації прав осіб з розладами психіки». У ньому взяли участь провідні фахівці Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології Міністерства охорони здоров'я України, представники Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерства соціальної політики, інших міністерств, відомств і громадських організацій. У форматі відкритої дискусії обговорювалися гострі проблеми захисту прав громадян із розладами психіки, реформи психіатричної служби, судово-психіатричної експертизи, побудови ефективного системи соціальної реабілітації. Захід був підсумковим, присвяченим завершенню міжнародної програми «Партнерство в охороні психічного здоров'я», що з 2009 р. тривала в м. Києві та пілотних регіонах за участі німецьких і польських експертів і мала на меті інтеграцію найкращих рішень європейської моделі охорони психічного здоров'я у вітчизняну практику. Учасники проекту з Німеччини та керівники психіатричних закладів з пілотних областей України також були присутні на круглому столі.**

## Від декларативного права до якісних законів та їх виконання

Піклування про дітей та інвалідів, в тому числі громадян з порушеннями психічного здоров'я, є індикатором цивілізованості держави. Те саме можна сказати про ставлення суспільства до таких співгромадян. Ці показники неможливо підірвати чи прикрасити до чергового державного свята, як ремонт доріг чи фарбування мостів у кольори державного прапора. Насправді міжнародні інституції, з якими співпрацює Україна на своєму шляху до європейського співтовариства, чутливо реагують на індикатори зрілості суспільства і держави, тому не слід думати, що «талановиті» українські можновладці й чиновники здатні когось обдурити. Першим підлягає прискіпливому аналізу законодавство країни у площині захисту прав людини.

«Людині з психіатричним діагнозом в Україні надзвичайно важко реалізувати свої громадянські права через стигматизацію з боку суспільства, архаїзм системи психіатричної допомоги і небажання органів влади реагувати на випадки службового недбалства та зловживань. На жаль, гарантовані державою права залишаються декларативними, а ті державні органи, які мали б захищати права людини, насправді, як і за радянських часів, орієнтовані на захист системи», — зазначила у своєму виступі виконавчий директор ВГСПО «Національна асамблея інвалідів України» **Наталія Скрипка**. Більшість закладів МОЗ та Міністерства соціальної політики України абсолютно не орієнтовані на реабілітаційну роботу. Очевидним є домінування стаціонарної і жорстко інституціоналізованої системи психіатричної допомоги. За чинним законодавством, особа з психічним розладом може добровільно звернутися за медичною допомогою і бути госпіталізована в психіатричний заклад, але залишити останній за власним бажанням не може. Вирішують це питання виключно лікарі-психіатри. При цьому до 90% пацієнтів психіатричної лікарні дають добровільну згоду на госпіталізацію, але під час перевірок заявляють членам комісії, що не хочуть лікуватися. Постає законодавче питання: яким чином лікарі отримують добровільну згоду від пацієнтів? Простіше вмовити пацієнта, аніж йти шляхом судового рішення, тобто легше замовчувати й обходити деякі проблеми, порушуючи права беззахисних, ніж їх вирішувати.

На відміну від цього у розвинених країнах давно актуалізовані амбулаторні, не пов'язані з ізоляцією від родини і громади психіатричні послуги. Доведено, що такі послуги мають переваги у вигляді меншої стигматизації і дають більше можливостей для соціальної реабілітації. В Україні в цьому напрямі, на жаль, зроблено ще дуже мало.



Гострою проблемою є практичне застосування таких правових понять, як дієздатність і недієздатність. Дієздатність — це передбачена нормами права здатність людини самостійно своїми усвідомленими діями реалізувати права, обов'язки і нести відповідальність. На переконання громадських активістів і правозахисників позбавлення дієздатності у нашій країні є рівнозначним громадянській смерті особи, оскільки позбавляє її можливості захищати свої права особисто. Опікун, який призначається недієздатній людині, може бути не лише фізичною, а і юридичною особою, що викликає конфлікт інтересів і створює поле для зловживань. Складно уявити, що медичний заклад або інтернат, у якому перебуває людина з психічним розладом, виступає її опікуном і подає до суду позов на самого себе за порушення прав підопічного. Поняття правосуб'єктності, правоздатності та дієздатності мають ґрунтуватися виключно на поняттях честі і гідності людини, навіть якщо в її поведінці проявляються певні психічні розлади. Наразі ж юридична невизначеність цих понять в Україні і прогалини у законодавстві створюють умови для порушення майнових і процесуальних прав громадян із психічними розладами.

Представник Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини, Урядового уповноваженого у справах Європейського суду з прав людини **Ірина Кушнір** розповіла про ініціативи у сфері захисту прав осіб із психічними розладами. Цього року Уповноважений ВР з прав людини **Валерія Лутковська** внесла до Конституційного Суду України три подання щодо неконституційності окремих положень законодавства, які стосуються надання психіатричної допомоги. Відповідно до статті 13 Закону України «Про психіатричну допомогу» особа, у встановленому законом порядку визнана

недієздатною, госпіталізується до психіатричного закладу за згодою або на прохання опікуна. Подання щодо неконституційності цього положення аргументоване тим, що госпіталізація особи до психіатричного закладу без її згоди і позбавлення можливості покинути цей заклад за власним бажанням за нормами міжнародного права прирівнюється до позбавлення свободи. Згідно з Конституцією України позбавлення свободи може бути застосоване лише за рішенням суду. Наразі це подання перебуває на розгляді в Конституційному суді. На переконання омбудсмена, якщо особа, визнана судом недієздатною, перебуває у стані, який дозволяє лікарю об'єктивно оцінити можливість надання її згоди на поміщення до психіатричного закладу, можливість такої особи усвідомлювати та передбачати свої дії, лікарі мають отримувати таку згоду і нести відповідальність за оцінку стану особи.

Чинний Цивільно-процесуальний кодекс України дозволяє суду не викликати в судові засідання особу, щодо якої розглядається питання про позбавлення дієздатності, якщо суддя має висновки лікарської комісії про те, що особа не здатна усвідомлювати і контролювати свої дії і може становити загрозу для себе або оточуючих. Людина дізнається про те, що її визнано недієздатною, коли рішення набуває законної сили. З цього часу вона не має права самостійно оскаржити таке рішення, і звертатися до суду в її інтересах може лише опікун. Тому в конституційному поданні Уповноваженого з прав людини порушено питання про можливість таких осіб брати участь у судових засіданнях, самостійно звертатися до суду й оскаржувати рішення суду першої інстанції про визнання недієздатності. Конституційний суд України на це подання відповів відмовою.

Третє подання до Конституційного суду стосувалося положень Закону України «Про звернення громадян», який передбачає, що від імені і в інтересах недієздатної особи до органів державної влади або самоврядування звертається виключно її опікун. Водночас у Конституції України прописано право на звернення громадян до державних органів, яке є безумовним, і не передбачено можливості обмеження цього права. На жаль, Конституційний суд України і на це подання відповів відмовою. Незважаючи на такі рішення, Секретаріат Уповноваженого ВР з прав людини продовжує роботу з урегулювання недоліків законодавства, зокрема щодо процедури залучення осіб із психічними розладами до судових засідань.

Показовими є деякі рішення Європейського суду з прав людини, який розглядає справи громадян проти держави. Позбавлення можливості недієздатних за рішенням українських судів громадян звертатися до державних органів було визнано прямим порушенням прав людини. Представник Уповноваженого звернула увагу, що такі позивачі в більшості випадків виграють справи у Європейському суді, інколи маючи належного юриста, інколи вступаючи в боротьбу за свої права самостійно. Недієздатна особа протистоїть державному юридичному апарату, але виграє справу саме завдяки неякісному законодавству України.

Крім конституційних подань, омбудсмен **Валерія Лутковська** постійно звертається до Прем'єр-міністра України, профільних міністерств і державних органів з приводу необхідності усунення прогалин у законодавстві, розроблення додаткових підзаконних актів у сфері охорони психічного здоров'я. Це стосується відокремлення дитячої психіатрії від дорослої, правового врегулювання застосування примусових заходів медичного характеру тощо.

## Перевірки психіатричних закладів: головний лікар завжди неправий?

Дотримання конституційних прав громадян, які страждають на психічні захворювання і недобровільно госпіталізуються до психіатричних закладів, постійно перебуває на контролі прокуратури, інших наглядових органів і громадських організацій. Але чи допомагає це вирішувати проблеми?

Старший прокурор відділу нагляду за держанням законів при застосуванні заходів примусового характеру, пов'язаних з обмеженням особистої свободи громадян, **Генеральної прокуратури України В'ячеслав Руденко** розповів про результати прокурорських перевірок у психіатричних закладах. На виконання плану роботи прокуратури на поточний рік у всіх медичних закладах, де застосовуються примусові заходи медичного характеру щодо осіб, які вчинили кримінальні правопорушення, було проведено перевірки. На сьогодні на території України примусові заходи медичного характеру застосовуються в єдиній лікарні із суворим наглядом у м. Дніпропетровську, в 14 відділеннях з посиленням наглядом обласних психіатричних лікарень та в 65 відділеннях зі звичайним наглядом. Крім того, в Україні є 9 відділень стаціонарної судово-психіатричної експертизи, в яких проводиться обстеження осіб зазначеної категорії. Щомісячно у цих закладах проходять лікування й обстеження близько 2,5 тис. осіб. Лише впродовж 6 міс поточного року на виявлені порушення було внесено більш ніж 60 документів прокурорського реагування, за результатами яких притягнуто до відповідальності понад 70 посадових осіб.



Водночас подібними заходами неможливо вирішити проблеми, пов'язані з порушенням прав хворих. У більшості медичних закладів показник житлової площі на одну особу не відповідає нормативному, не створено належних умов для тривалого перебування людей; відсутні умивальники, санвузли, столи, приліжкові тумбочки, шафи для зберігання особистих речей і засобів гігієни. Через відсутність друкованих видань і телевізорів порушуються права пацієнтів психіатричних лікарень на доступ до засобів масової інформації. Хворі позбавлені дозволу та можливості займатися творчістю. У більшості відділень відсутні виробничі або майстерні. Трудотерапія як один із засобів лікування й адаптації до нормального життя не використовується. Через неналежне фінансування всіх без виключення психіатричних лікарень хворі не забезпечені повноцінним харчуванням. Не відповідають вимогам заходи безпеки при наданні психіатричної допомоги. Відсутність належної взаємодії між психіатричними закладами і правоохоронними органами з питань організації охорони та нагляду за психічно хворими особами наражає на небезпеку персонал та оточуючих. Були випадки, коли особи, які вчинили суспільно небезпечні діяння і перебували у відділеннях посиленого нагляду психіатричних закладів, самовільно залишали ці заклади і скоювали нові злочини.

Доповідач підняв ще одне важливе питання – щодо статті 508 глави 39 оновленого Кримінально-процесуального кодексу України, якою передбачено застосування запобіжного заходу у вигляді поміщення особи до психіатричного закладу в умови, що унеможливають її небезпечну поведінку. Згідно з інформацією обласних органів прокуратури з часу набрання чинності змін до КПК цей запобіжний захід судами широко застосовується. Разом з тим практика застосування вимог даної статті засвідчує наявність проблем; зокрема, до цього часу не визначено правоохоронний орган, який має здійснювати доставку хворих до психіатричних закладів, жодним нормативним актом не визначено порядок проведення лікування зазначеної категорії, не визначено порядок їх розміщення, матеріально-побутового забезпечення.

За словами І. Кушнір, у жовтні минулого року Уповноважений ВР з прав людини звернувся до Прем'єр-міністра України щодо подальшого нормативно-правового супроводу статті 508 КПК, було доручено здійснити певні кроки щодо розробки порядку поміщення особи до психіатричного закладу, проте наразі такий порядок не розроблений.

Коментуючи виступи представника Уповноваженого з прав людини і представника прокуратури, директор Українського НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, доктор медичних наук Ірина Пінчук погодилася з тим, що зазначені проблеми мають місце, але в питаннях захисту прав пацієнтів навіть серед фахівців-психіатрів виникають протиріччя

і непорозуміння. Багато лікарів і організаторів охорони здоров'я не зовсім розуміють, коли саме і в який спосіб порушуються права пацієнтів, або вважають, що на сьогодні достатньо тих законів, що вже діють. Дійсно, часто права пацієнтів порушуються тому, що не виконуються чинні закони. На думку фахівця, якщо на практиці виконувати всі положення Закону України «Про психіатричну допомогу», то порушень прав пацієнтів було б менше.

Водночас І. Пінчук вважає, що всю відповідальність за дотримання прав людей з розладами психіки не можна покладати тільки на фахівців психіатричних закладів. Лікарі не бачать усього шляху хворого, не уявляють його проблем поза лікувальним закладом і часто навіть не поінформовані про правовий статус пацієнта. У міжвідомчій відповідальності частка психіатрів є відносно невеликою.

Щодо трудотерапії, то, на думку фахівця, формулювання цього поняття в Законі України «Про психіатричну допомогу» потребує перегляду. Громадські організації вважають це експлуатацією хворих. Натомість слід говорити про забезпечення прав пацієнтів на освіту та працевлаштування в рамках програм соціальної реабілітації, впровадження спеціальних освітніх програм і контроль на підприємствах, де можуть працювати люди з психічними розладами.

Головний лікар КЗ «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня», головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації за спеціальністю «Психотерапія», доктор медичних наук, професор Олександр Фільц зауважив, що головні лікарі часто стають заручниками ситуації, коли перевіряючі органи виявляють певні порушення і на приписи треба якось реагувати, але насправді можливостей виправити недоліки в керівника лікарні немає. Зокрема, було згадано спільний наказ МОЗ та МВС України про забезпечення належних умов для хворих, щодо яких застосовуються примусові заходи медичного характеру. Посилаючись на цей наказ, органи внутрішніх справ вимагають від головних лікарів за рахунок фінансів лікарні виконувати все нові і нові вимоги, які вони вважають належними для таких пацієнтів (наприклад, відеоспостереження, вікна зі спеціальним склом і т. п.). І це попри те, що лікарні часто не мають коштів на найнеобхідніше. Таку ситуацію О. Фільц справедливо називає адміністративно-управлінським абсурдом. Очевидно, єдиною можливістю вирішення проблеми залишається перегляд наказу, з чим погодився і представник Генеральної прокуратури України.

На захист психіатричної служби також виступив директор Територіального медичного об'єднання «Психіатрія» (більш відомого як лікарня ім. Павлова), головний позаштатний спеціаліст за спеціальністю «Психіатрія» м. Києва, доктор медичних наук, професор В'ячеслав Мішисев. Він відзначив, що ТМО «Психіатрія» як найбільший і найвідоміший психіатричний заклад столиці постійно привертає увагу правоохоронців,

засобів масової інформації та контролюючих органів. Регулярно відбуваються комісії, в тому числі за участі Уповноваженого ВР з прав людини, але жодного разу не виявлено зловживань службовим становищем або випадків грубого порушення прав пацієнтів. Щомісяця прокурор розглядає усі випадки примусової госпіталізації та лікування за рішенням суду. Протягом останніх років не було жодного випадку госпіталізації за рішенням суду без особистої присутності пацієнта на судовому засіданні. Сьогодні в обов'язковому порядку інтереси пацієнта в суді представляє його адвокат, на засіданні присутні свідки та інші зацікавлені особи.

З тим, що стаття 508 КПК сьогодні дійсно є складною для практичного виконання, фахівець погодився: «Звісно, у звичайній психіатричній лікарні немає всіх умов для утримання й охорони злочинців з агресивною поведінкою до рішення суду, а після винесення рішення, наприклад, про переведення пацієнта до відділення з посиленим режимом, не ясно, хто має здійснювати перевезення затриманого, охорону і нести за це відповідальність».

### Судова психіатрія в Україні і Європі: який шлях ми обираємо?

Заступник директора з наукової роботи і судової психіатрії та експертизи Українського НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, кандидат медичних наук Сергій Шум спробував відповісти на питання, що таке сучасна судова психіатрія і якими є напрями її розвитку в Україні. Наразі це найконсервативніший напрям психіатрії; спадкоємець відповідної системи Радянського Союзу, відтоді він майже не змінився. Тривалий час судової психіатрії в Україні в розуміли лише як діяльність судово-психіатричних експертів. Датою початку реформування судової психіатрії в Україні є 26 червня 2013 р., коли в Секретаріаті Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини відбувся перший круглий стіл на тему застосування примусових заходів медичного характеру. За результатами круглого столу було рекомендовано:

- Національній школі суддів України разом з Українським НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України для подолання непорозуміння між психіатрами та суддями розробити й впровадити в програму підготовки суддів лекції за темами «Особливості психічних розладів, що обумовлюють суспільну небезпечність особи» та «Особливості психічних розладів, що впливають на здатність особи усвідомлювати значення своїх дій та керувати ними»;

- МОЗ України вжити заходів щодо врегулювання питання організації та порядку застосування примусових заходів медичного характеру у вигляді надання амбулаторної психіатричної допомоги в примусовому порядку, а також госпіталізації до психіатричного закладу зі звичайним наглядом.

У результаті зазначені лекції прослухали 858 суддів, серед них судді апеляційної інстанції, голови судів, судді місцевих загальних судів. Однак у МОЗ так і не було розроблено порядку застосування примусових заходів медичного характеру.

У рамках програми «Партнерство в охороні психічного здоров'я» українські фахівці відвідали Німеччину, після чого було ухвалено рішення взяти німецьку модель за основу реформування вітчизняної судової психіатрії. На відміну від України, де немає спеціальності «лікар – судовий психіатр», а судово-психіатричні експерти лише визначають у рамках судового процесу здатність особи усвідомлювати свої дії та керувати ними, європейські судові психіатри виступають не лише експертами в суді, а й надають фахову допомогу особам, які скоїли правопорушення. В Україні запровадженню такої практики перешкоджають недосконалість нормативно-правової регуляції, застарілі організаційна структура та підготовка експертів.

Кримінальним кодексом України передбачено чотири види примусових заходів

медичного характеру: надання амбулаторної психіатричної допомоги в примусовому порядку, госпіталізація до психіатричного закладу зі звичайним, посиленим або суворим наглядом. В Україні є лише одна лікарня із суворим наглядом (12 відділень) у м. Дніпропетровську, в якій станом на 1 січня 2014 р. перебували 1006 осіб. Також діє 14 відділень з посиленим наглядом та 239 відділень загального нагляду. Але спеціалізовані відділення нерівномірно представлені в різних областях України. Так, відділення з посиленим наглядом відсутні в Черкаській, Кіровоградській, багатьох областях Західної України, тому хворих змушені перевозити на лікування до інших обласних центрів, що утруднює їхній зв'язок з родичами, взаємодію спеціалістів та не сприяє соціальній реабілітації. Спостерігається централізація системи застосування примусових заходів медичного характеру за відсутності чіткої організації та нормативної регуляції застосування найбільш затребуваних заходів у вигляді амбулаторної психіатричної допомоги та госпіталізації до психіатричних лікарень із звичайним наглядом.

У чинному законодавстві є розбіжності щодо трактування примусових заходів медичного характеру. Згідно зі статтею 508 КПК це лише запобіжний захід, що має на меті припинення суспільно небезпечної діяльності особи. Натомість відповідно до статті 92 Кримінального кодексу цей запобіжний захід передбачає обов'язкове лікування особи. Очевидно, це питання потребує співставлення законодавчої бази. Наразі ж нерідкою є ситуація, коли осіб з психічними розладами, які скоїли суспільно небезпечні дії, утримують в психіатричних закладах без надання їм фахової допомоги.

За німецькою моделлю, необхідно залишити два види примусових заходів медичного характеру: амбулаторну психіатричну допомогу та госпіталізацію до психіатричних лікарень із звичайним наглядом залежно від важкості психічного розладу. Ця модель передбачає, що особа перебуває в одному психіатричному закладі за місцем проживання, і залежно від стану пацієнта в динамічному спостереженні лікар обирає вид допомоги. Наразі фахівцями Українського НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України запропоновано відповідні зміни до чинного Кримінального кодексу України, щоб узаконити цю прогресивну практику, яка застосовується в європейських країнах.

Точку зору адвокатів на проблему застосування примусових заходів медичного характеру висловив представник Центру вторинної правової допомоги (м. Дніпропетровськ) Сергій Кириченко. Для розгляду питання про продовження або припинення примусових заходів медичного характеру суду достатньо лише подання лікаря-психіатра і висновку лікарської комісії про стан хворого, в якому, наприклад, зафіксовано його схильність до агресивної поведінки. На думку адвоката, висновок потребує об'єктивного обґрунтування за принципами доказової медицини, тобто є потреба довести те, в чому психіатр хоче перекопати юристів, але якраз цього КПК не вимагає. Звичайно, адвокат не є фахівцем з психіатрії, але коли захисник бачить, що людина поводить адекватно, а не відповідно до заключення лікарів, то в нього виникає питання, чому так відбувається і як допомогти. Клопотання адвокатів про альтернативний лікарський огляд або призначення судово-психіатричної експертизи судді відхиляють на підставі статті 514 КПК, згідно з якою розгляд питання про продовження, зміну чи припинення застосування примусових заходів медичного характеру здійснюється за поданням представника медичного закладу (лікаря-психіатра), де утримується ця особа. Водночас судово-психіатрична експертиза передбачена статтею 509 цього ж кодексу. Стаття 25 розділу III Закону України «Про психіатричну допомогу» декларує дотримання усіх конституційних

Продовження на стор. 54.

## Права громадян із розладами психіки в Україні, яка йде в Європу. Довгий шлях до порозуміння

Продовження. Початок на стор. 52.

прав осіб, яким надається психіатрична допомога, в тому числі права «на альтернативний психіатричний огляд та залучення до участі в роботі комісії лікарів-психіатрів з питань надання психіатричної допомоги будь-якого фахівця, який бере участь у наданні психіатричної допомоги, за погодженням з ним». Але суд із посиланням на необхідність згоди фахівця відмовляє в задоволенні клопотання про альтернативний огляд. Апеляційні суди знову ж таки на підставі висновків лікарів відмовляють у призначенні незалежного лікарського огляду. Виходить, що медичний аспект судочинства в даному випадку повністю поглинає юридичний аспект і унеможливує захист прав людини. Єдиною можливістю змінити ситуацію доповідач назвав синхронізацію законодавства.

### Психіатрична допомога дітям — проблема, що потребує особливої уваги

Завідувач відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Дитяча психіатрія» Ігор Марценковський вважає, що настав час змінити саму концепцію системи психіатричної допомоги дітям на систему охорони психічного здоров'я, яка починається з дитинства. На його думку, вся діяльність, спрямована на формування протипоказань і обмежень життєдіяльності дітей із психічними захворюваннями, створення спеціальних умов, закладів і видів допомоги для таких дітей, обмежує їхні права. Дитина з психічними розладами має безумовне право на участь у житті суспільства і користування загальною системою закладів освіти, соціального захисту і медичної допомоги. Інша річ, чи готові ці заклади прийняти дітей з розладами психіки та поведінки? Стигма психіатричного діагнозу, на жаль, теж починається з дитинства.

Щодо власне психіатричної допомоги дітям, то в Україні є приклади прогресивних закладів і фахівців, разом із тим певна кількість відділень і лікарень продовжують орієнтуватися не на європейські протоколи допомоги, а на виконання сумнівних показників використання ліжкового фонду. У результаті на ці ліжка часто потрапляють діти, яких там не мало бути, — з розумовою відсталістю, вихованці інтернатів, сироти, діти із соціально дезадаптованих родин. З іншого боку, багато батьків дітей з психічними розладами (афективними розладами, депресіями, розладами харчової поведінки, тривогою й обсесіями), які потребують спеціалізованої медичної допомоги, не можуть знайти дитячого психіатра, він для них залишається недоступним.

Для дестигматизації та підвищення ефективності дитячої психіатричної допомоги її слід відокремити від психіатричної допомоги для дорослих, наблизити до місця проживання і навчання дитини, що передбачає створення відділень, кабінетів, центрів охорони психічного здоров'я дітей у загальномедичній мережі, розвиток послуг безпосередньо в громаді. Важливим є залучення до надання психіатричної допомоги сімейних лікарів, педіатрів. На відміну від багатьох європейських держав Україна має велику кількість добре підготовлених лікарів-педіатрів, розгалужену мережу дитячих багатопрофільних медичних закладів, проте інтеграція дитячої психіатрії в педіатрію знову ж таки наштовхується на проблему стигматизації, але вже у свідомості керівників дитячих лікарень.

Важливий напрям реформування дитячої психіатрії — перенесення акценту з медикаментозного лікування на психотерапію

та психологічну допомогу, але водночас постає питання підготовки кадрів.

Головним принципом надання психіатричної допомоги, на думку експерта, має бути принцип доказовості. Обов'язковою умовою захисту прав пацієнтів є дотримання критеріїв Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду при кваліфікації психічних розладів, міжнародних протоколів надання допомоги, побудованих на принципах наукової доказовості. В умовах права на презумпцію психічного здоров'я діагноз, встановлений лікарем не на підставі офіційно діючих діагностичних класифікацій і протоколів, а за «переконаннями певної наукової школи», «особистими уподобаннями» може бути визнаний неправочинним. Необґрунтоване лікування може розглядатися як тортури або дії, що заподіяли дитині шкоду.

Також потребують вирішення у правовому полі питання дотримання прав дітей при наданні психіатричної допомоги підліткам із суспільно небезпечною поведінкою, застосування по відношенню до них примусових заходів виховного та медичного характеру.

### Від інтернатів до соціальної реабілітації

Про ініціативи у сфері соціальної підтримки осіб із розладами психіки розповіла начальниця Управління у справах людей похилого віку та надання соціальних послуг Міністерства соціальної політики України Оксана Суліма.

В Україні (враховуючи АР Крим) діє 158 психоневрологічних інтернатів, у яких проживають понад 32 тис. осіб із розладами психіки й інтелектуальною недостатністю. Відповідно до Закону України «Про психіатричну допомогу» поселення до інтернату здійснюється за заявою особи та за висновком лікарської комісії, де має бути зазначена необхідність поселення до закладу. На жаль, спостерігається тенденція до збільшення кількості громадян, які потребують влаштування до інтернатів, проте ліжко-мережа останніх не задовольняє в повному обсязі ці потреби. Повільними темпами впроваджується така альтернативна послуга, як домашній догляд осіб із психічними розладами. Виникають труднощі з кадрами, психічні розлади додають певної специфіки роботі соціальних працівників, яким за браком відповідної підготовки складно впоратися з цими нюансами.

19 червня у Міністерстві соціальної політики України відбулася нарада, на якій було виокремлено низку проблемних питань діяльності інтернатних установ та визначено шляхи їх вирішення. Серед іншого розглядалися питання вдосконалення нормативно-правової бази та деінституціалізації соціальної допомоги, тобто створення альтернативних форм догляду, таких як денний стаціонарний догляд і послуга підтриманого проживання (гуртожитки для осіб із психічними розладами, де разом з ними перебувають соціальні працівники). Водночас постає питання, яким чином визначити, хто може проживати вдома з підтримкою, а хто потребує лише стаціонарного догляду.

Коментуючи це питання, І.Марценковський висловив думку про те, що психіатричних критеріїв для перебування людини в стаціонарі чи в амбулаторному закладі взагалі не існує. Йдеться виключно про соціальні критерії, рівень функціонування особи, навіть рівень інтелекту не є визначальним. Завантаженість стаціонарних закладів, на його думку, скоріше є показником низької ефективності соціальної роботи. Чим менше людей знаходиться в стаціонарних закладах Міністерства соціальної політики України, тим

вища ефективність соціальної підтримки та реабілітації.

Виконавчий директор ВГО «Коаліція захисту прав інвалідів та осіб з інтелектуальною недостатністю» Раїса Кравченко також погодилася з тим, що критеріїв поселення до інтернату немає і не повинно бути. Загальноєвропейське керівництво з переходу від інституціональної системи догляду до системи догляду на рівні громади, розроблене під егідою представництва ООН в Європі, вказує, що кожна людина, якщо вона не скоїла кримінальних правопорушень, незалежно від рівня інтелекту та психіатричного діагнозу може залишатися в громаді за умов адекватної підтримки. Рівень функціонування визначається не як критерій поселення до інтернату, а як індикатор необхідного обсягу соціальної підтримки. Витрати на утримання в психоневрологічному інтернаті однієї особи сьогодні в Україні становлять 38 тис. грн на рік. На ці ж кошти можна організувати належну підтримку проживання в громаді.



Також було зазначено, що існують спеціальні європейські фонди для підтримки деінституціалізації соціальної допомоги. Україна формально підтвердила намір приєднатися до європейської спільноти. Отже, доцільно доручити Міністерству економіки України вивчити питання, наскільки ці фонди є доступними для нашої країни в її нинішньому статусі.

### Національна програма охорони психічного здоров'я: бути чи не бути?

У роботі з особами, які мають розлади психіки, окрім МОЗ, задіяні Міністерство соціальної політики України, Міністерство внутрішніх справ України і ще багато відомств. При цьому через недостатність або відсутність нормативно-правової бази між ними немає ефективної міжвідомчої взаємодії. Стратегічним є рішення про прийняття Державної програми охорони психічного здоров'я. Концепція цієї програми була розроблена фахівцями Українського НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України і презентована на засіданні Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я ще 2008 року. Як зазначила директор інституту І. Пінчук, шороку проект доповнюється і вдосконалюється, але в цій роботі поки що беруть участь лише медики. «Розробка програми має бути міжгалузєвою, і її слід обговорювати на таких круглих столах, оскільки кожне міністерство має певну долю компетенції. Психіатрія — це спеціальність, яка має дуже потужну соціальну складову. У багатьох випадках соціальна адаптація осіб із психічними

розладами важливіша за власне медичну допомогу. Отже, мова має йти не тільки про психіатричну допомогу, а й про охорону психічного здоров'я і профілактику, наприклад про профілактичну, просвітню роботу, яку можуть здійснювати Міністерство освіти і науки, Міністерство соціальної політики України», — вважає фахівець.

Головний консультант Секретаріату Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я Катерина Ростовцева зазначила, що постановою уряду на 2 роки розробка нових загальнодержавних програм призупинена з огляду на складну економічну ситуацію в країні. Але можна рекомендувати Кабінету Міністрів України, який за законом є розробником загальнодержавних програм, у перспективі розглянути питання створення загальнодержавної цільової програми охорони психічного здоров'я, передбачивши в ній, зокрема, такі розділи, як охорона психічного здоров'я дорослих і, окремо, дітей, судова психіатрія, судово-психіатрична експертиза та застосування примусових заходів медичного характеру. Профільний комітет Верховної Ради України завжди вітає і підтримує ініціативи фахівців, спрямовані на захист прав людини.

### Думка німецьких експертів

Думку європейських колег з приводу почутого висловив лікар-психіатр, керівник проекту «Партнерство в охороні психічного здоров'я» Нільс Пьорксен. Він зазначив, що в Німеччині психіатрія реформується вже протягом 30 років і цей процес досі не завершено, оскільки універсальних рішень на всі часи не існує. Головне, що є готовність до відкритої дискусії з метою знайти шляхи вирішення конкретних проблем. Експерт виділив два безумовні напрями, в яких треба рухатися. По-перше, це забезпечення прав людини для кожного, неважливо, в якій ситуації знаходиться людина, і будь-коли. По-друге, це забезпечення участі особи в суспільному житті — інклюзія замість ексклюзії відповідно до Конвенції ООН про права інвалідів. Звичайно, необхідно з'ясувати сфери компетенції та відповідальності, щоб не перекидати завдання з відомства до відомства, бо пошуки винуватців не допомагають у вирішенні проблем.

«Чимало юристів вважають, що психіатрія — це «темне місце права». Кожен, хто має свободу, може зловживати нею. І для регуляції ступеня свободи необхідні закони. Але закони не можуть бути сталими і незмінними. І психіатрія, і законодавча сфера мають справу з живими людьми, і тому ніколи не може бути рішення на всі ситуації і на всі часи. Забезпечення прав людини — тривалий процес, який треба постійно піддавати критичному аналізу», — зауважив інший учасник проекту з Німеччини Бергер Хартмут.

Підготував Дмитро Молчанов

A. Fagiolini, Department of Molecular Medicine, University of Siena, Italy

# Тразодон — проверенное и высокопотенциальное лечение

Депрессия является комплексным патологическим состоянием, которое характеризуется физическими (упадок сил, снижение концентрации внимания, а также нарушение сна, аппетита, психомоторных навыков), эмоциональными (подавленность, суицидальные мысли, апатия, чувство вины) и сопутствующими симптомами (тревожные расстройства или фобии, патологическая обеспокоенность состоянием физического здоровья, плаксивость, угрюмость, навязчивая руминация, раздражительность). По причине многообразия проявлений депрессия часто остается недиагностированной или диагностируется неверно. Решение о реализации соответствующего плана лечения для каждого конкретного пациента в зависимости от наблюдаемых симптомов принимает лечащий врач. Такие симптомы, как бессонница, тревожность или когнитивные нарушения, требуют применения различных методов лечения. Кроме того, ответ пациентов на медикаментозное лечение может отличаться как в отношении эффективности, так и переносимости в зависимости от механизма действия конкретного антидепрессанта. Многие антидепрессанты обладают способностью изменять уровень серотонина, норадреналина или дофамина, воздействуя на рецепторы в мозговых синапсах и оказывая таким образом влияние на внутриклеточный синтез нейротрансмиттеров в некоторых областях головного мозга и улучшая способности нейронов к адаптации.

Со времени появления класса антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также их производных, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), прошло более 20 лет. Несмотря на широкое применение, данные препараты имеют ряд недостатков, таких как малый показатель ремиссии (<50%), медленное начало действия, вариабельность эффективности для целого ряда симптомов, связанных с депрессивным расстройством, а также побочные эффекты (сексуальная дисфункция, изменения веса, бессонница, дневная сонливость, тревожность, нервозность). В данном контексте тразодон кажется особенно интересным по причине его многофункционального механизма действия.

Тразодон является первым антидепрессантом, который обладает двойным механизмом действия, предполагающим ингибирование транспортера серотонина, а также антагонистическое действие на рецепторы серотонина 2 типа (рецепторы 5HT<sub>2A</sub> и 5HT<sub>2C</sub>). Тразодон является представителем класса SARI (Serotonin (5HT<sub>2</sub>) Antagonist and Reuptake Inhibitor), обладает несколькими механизмами терапевтического действия. По этой причине тразодон был определен как мультимодальное лекарственное средство.

Согласно доклиническим данным антидепрессивное действие СИОЗС и ИОЗСН, вероятнее всего, обусловлено блокированием транспортера серотонина, что, в свою очередь, приводит к реализации серотонином его агонистического действия на рецепторы 5HT<sub>1A</sub>. Тем не менее агонисты серотонина также оказывают воздействие на другие подтипы серотониновых рецепторов, такие как 5HT<sub>2A</sub> и 5HT<sub>2C</sub>, которые считаются ответственными за развитие побочных эффектов, чаще всего ассоциируемых с терапией СИОЗС и ИОЗСН (бессонница, сексуальная дисфункция, тревожные расстройства). SARI, такие как тразодон, обеспечивают одновременное ингибирование транспортера серотонина и антагонистическое воздействие на рецепторы 5HT<sub>2A</sub> и 5HT<sub>2C</sub>, что позволяет избежать проблем, связанных с переносимостью препарата, которые часто обусловлены стимуляцией рецепторов 5HT<sub>2A/2C</sub> (рис. 1).

Достоверно известно, что в низких дозах (25-100 мг) тразодон восстанавливает физиологический сон. Эффективность

у пациентов с депрессивным расстройством и сопутствующими нарушениями сна.

Результаты клинического исследования при участии 412 пациентов с большим депрессивным расстройством показали, что тразодон OAD в дозировке 150-375 мг/сут имеет быстрое начало действия и хороший профиль безопасности.

плацебо (рис. 3). Ремиссии удалось достигнуть у 36,6% пациентов, которым назначали тразодон, и у 31,9% больных, получавших плацебо.

Во время терапии тразодоном у пациентов не наблюдалось каких-либо изменений показателей жизненно важных функций или массы тела, а также клинически значимых отклонений на ЭКГ.

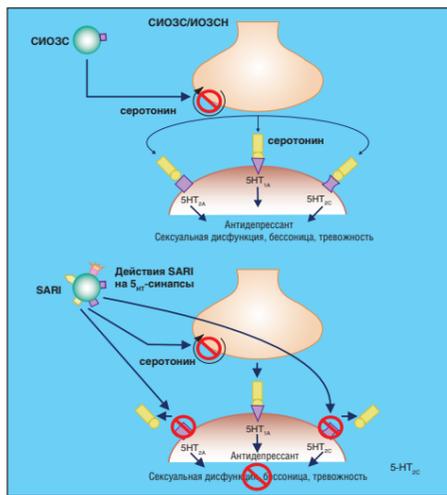


Рис. 1. Механизм действия SARI в сравнении с СИОЗС

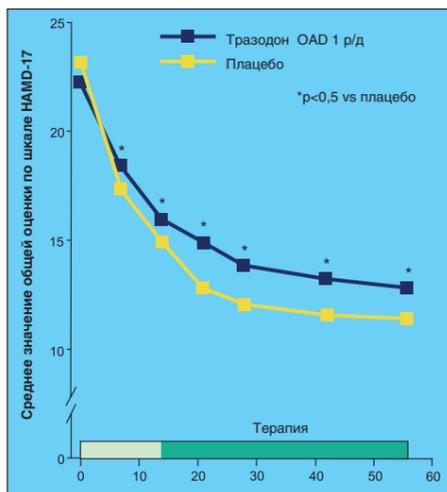


Рис. 2. Динамика показателей оценки по шкале HAMD-17

тразодона при нарушениях сна объясняется способностью данного препарата ингибировать H<sub>1</sub>-рецепторы. Уникальное влияние на качество сна обусловлено блокадой H<sub>1</sub>-рецепторов и может быть усилено путем одновременного антагонистического воздействия на 5HT<sub>2A</sub> и α-адренергические рецепторы.

Тразодон представлен в различных лекарственных формах, включая таблетированную форму с немедленным высвобождением, таблетированную форму пролонгированного высвобождения (имеющую во многих странах название Триттико), а также инновационную лекарственную форму пролонгированного действия для применения один раз в день (тразодон OAD). Антидепрессивная эффективность тразодона сопоставима с таковой других СИОЗС и ИОЗСН, а также бупропиона, однако тразодон продемонстрировал заметное преимущество при применении

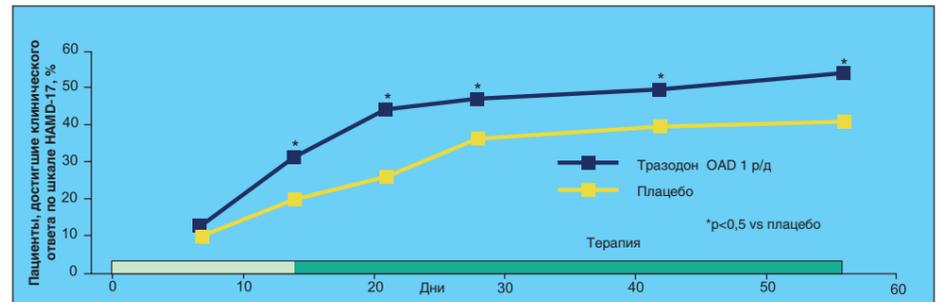


Рис. 3. Процентное соотношение количества пациентов, достигших клинического ответа по шкале HAMD-17

Улучшение показателей по шкале HAMD-17 было более выраженным для тразодона, чем для плацебо. Эта разница достигла статистической значимости уже после первой недели лечения и сохранялась на протяжении всего исследования (рис. 2). Клинический ответ по шкале HAMD-17 (определяемый как сокращение общей оценки по шкале HAMD-17 на 50% и более от исходного значения до значения при последнем посещении) наблюдался у 54% пациентов, получавших тразодон, и у 41,2% участников, у которых применяли

В заключение необходимо отметить, что тразодон является высокоэффективным и хорошо переносимым препаратом и играет важную роль в лечении пациентов с депрессией. Мультимодальные свойства и механизм действия тразодона делают возможным применение данного препарата для коррекции ряда связанных с депрессией симптомов, избегая при этом нежелательных явлений, таких как бессонница, которая широко распространена среди пациентов, получающих долгосрочное лечение СИОЗС.

# ТРИТТИКО

тразодона гидрохлорид 150 мг

ПЕРВЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ SARI В УКРАИНЕ!

SEROTONIN (5-HT<sub>2</sub>) ANTAGONIST & REUPTAKE INHIBITOR

**Оптимальный выбор для лечения первого эпизода депрессии<sup>1</sup>**

**Быстрое уменьшение ключевых симптомов депрессии<sup>2</sup>**  
**Высокий противотревожный эффект с первых дней лечения<sup>3</sup>**  
**Восстановление качества и длительности сна<sup>4</sup>**  
**Улучшение сексуальной функции у мужчин и женщин<sup>5</sup>**

Краткая характеристика лекарственного средства Триттико. Триттико является производным тразололтридина и оказывает преимущественно антидепрессивное действие с некоторыми седативными и анксиолитическими эффектами. Быстро влияет на психическое и соматические симптомы депрессии. Триттико стабилизирует эмоциональное состояние, улучшает настроение, ослабляет психоэмоциональную зависимость от алкоголя. Триттико является антидепрессантом с седативными свойствами, что может приводить к сонливости на протяжении первых дней приема препарата. Иногда могут возникать другие побочные реакции. Для более детальной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения. Прочитать инструкцию лекарственного средства. Агенство Кирилла Румице Алколем Франческо - А.К.Р.А.Ф. - С.п.А., Виа Веккио Дал Пинокио, 22 - 00100 Анкона (MC), Италия.

1. Fagioli A, P. Trazodone, a 5-HT<sub>2</sub> antagonist derivative, in primary depressive disorder. J. Clin Psychiatry 1990; 41:250-5. 2. Kaspar S, et al. Current Medical Research and Opinion, 2005, Vol. 21, No 6. 3. Rickels K, Arch Psychiatry, 1993, Vol. 50. 4. Saito-Zylarz G.M., Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2011; 35:1011-5. 5. Fink H.A., MacDonald R., Ryan J.P., Witt T.J., Trazodone for erectile dysfunction: a randomized placebo-controlled study. J. Sex Med 2005; 2:1011-5.

Информация о лекарственном средстве. Информация для врачей (и фармацевтов) для использования в профессиональной деятельности.

**ANGELINI** **Dileo**

08119, I. Кива,  
ул. Малиновка, 87-Д, оф. 404  
тел.: (044) 538-0126,  
факс: (044) 538-0127

# Cefavora Цефавора

Зберігає активність мозку



Оригінальна комбінація 3 активних інгредієнтів рослинного походження Гінкго білоба (*Ginkgo biloba*), Омели білої (*Viscum Album L.*) і Глоду (*Crataegus laevigata and monogyna*). Ретельно підібрана комбінація активних речовин, які доповнюють один одного, робить благотворний вплив на головний мозок, серце і систему кровообігу.

- Висока ефективність (95,5%) в усуненні симптомів порушення мозкового та периферичного кровообігу \*
- 98% пацієнтів відзначають переносимість препарату як дуже добра чи добра \*

\* Enclosure to DBI - Der Bayerische Internist 4/08, August/September 2008: „For the support of blood flow - Cefavora®. Results of a multicentre drug monitoring“. Jurgen Hartmann Verlag GmbH, D-91093 Hebdorf-Klebheim.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефавора.

Склад: 100 г (=98 мл) препарату містять *Ginkgo biloba* Ø 1,3 г, *Viscum album* Ø 2,7 г, *Crataegus* Ø 7,5 г. Фармакотерапевтична група. Комплексний гомеопатичний препарат. Показання для застосування. Порушення артеріального тиску та системи кровообігу, що супроводжуються головним болем. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Через вміст алкоголю (20 %) препарат Цефавора не слід застосовувати пацієнтам, які страждають на алкоголізм. Дитячий вік до 6 років. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують внутрішньо. Завдяки приємному смаку препарат Цефавора можна приймати у нерозведеному вигляді. Дорослим та дітям віком від 12 років – по 20 - 30 крапель 3 - 4 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років – по 10 - 15 крапель 3 - 4 рази на добу. Побічні ефекти. Можливі розлади травлення, головний біль, алергічні реакції.

## Нейрокогнитивные расстройства • Дайджест зарубежной научной литературы

### Когнитивный дефицит при сахарном диабете: уточнение причин и механизмов

Нейрокогнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа не в меньшей мере, чем жизнеугрожающие сердечно-сосудистые и ренальные осложнения этого заболевания, влияют на продолжительность и качество жизни пациентов. Группа корейских исследователей попыталась обобщить описанные в литературе сведения о характеристиках ухудшения когнитивного функционирования у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Данные эпидемиологических исследований указывают на то, что распространенность деменции среди лиц с сахарным диабетом в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции, и ухудшение когнитивного функционирования при этом заболевании часто имеет прогрессирующий характер, а первые его проявления обнаруживаются еще на доклинической стадии сахарного диабета. Развитие когнитивных нарушений обусловлено множеством факторов, среди которых определяющее значение имеют макро- и микроваскулярные нарушения, гипергликемия, гиперинсулинемия.

Сведения о роли гипергликемии в развитии когнитивных нарушений противоречивы, однако существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что риск их развития при ежедневных флуктуациях уровня глюкозы и повышенной концентрации глюкозы в крови выше у женщин и у больных пожилого возраста. Механизм развития поврежденных нейронов при гипогликемии более детально изучен, чем при гипергликемии. Предполагается, что гипогликемия запускает нейротоксические процессы, которые ведут к повреждению нейронов в таких регионах, как гиппокамп и кора головного мозга, с чем связывают ухудшение усвоения информации и нарушения памяти, а в последующем – развитие деменции. Но существует альтернативное мнение – когнитивные нарушения могут быть причиной гипогликемии, так как пациенты несоответствующим образом могут принимать лекарственные средства для регуляции уровня глюкозы в крови.

Сахарный диабет относится к факторам риска развития сосудистой деменции. Вероятно, что для обоих заболеваний общим патогенетическим звеном являются микроциркуляторные нарушения, результатом которых является атрофия коры и подкорковых образований.

Согласно данным нейровизуализационных исследований при сахарном диабете 2 типа у больных часто встречается глобальная атрофия мозга, которая на фоне сахарного диабета развивается значительно быстрее, чем при обычном старении. Структурные изменения в виде атрофии серого вещества головного мозга при сахарном диабете чаще обнаруживаются в префронтальной коре, теменных долях и гиппокампе, что может свидетельствовать о связи между сахарным диабетом и развитием деменции. Существует достаточно много сообщений об изменениях в белом веществе головного мозга у больных сахарным диабетом, однако их роль в развитии нейрокогнитивных нарушений до конца не выяснена.

На сегодняшний день неизвестен точный механизм ухудшения когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа – несомненно, что многочисленные патологические изменения, характерные для этого заболевания, ведут к развитию нарушений на структурном, функциональном и метаболическом уровнях в головном мозге, результатом которых могут стать когнитивные нарушения и деменция.

Lee J.H. et al. Neurocognitive changes and their neural correlates in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2014 Jun; 29 (2): 112-21.

### Социальные факторы профилактики деменции

Ухудшение когнитивных функций, наблюдаемое при старении, обусловлено воздействием различных факторов, как положительно, так и отрицательно влияющих на когнитивные способности. В многочисленных исследованиях было показано, что мероприятия, направленные на изменение образа жизни, например улучшение питания и занятия физическими упражнениями, благоприятно воздействуют на когнитивное функционирование в пожилом возрасте, снижая риск развития деменции. Среди факторов, неблагоприятно влияющих на когнитивные способности при старении, чаще других называют депрессию, а также такие характерные для пожилого возраста заболевания и состояния, как сахарный диабет, инсульты, транзиторные ишемические

атаки, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания. В последнее время среди исследователей особый интерес вызывает изучение воздействия демографических факторов, в частности образования, на траектории ухудшения когнитивного функционирования при старении. Группа ученых из Португалии провела исследование, цель которого заключалась в изучении влияния клинических, поведенческих и демографических переменных на когнитивные способности у лиц пожилого возраста.

Для участия в исследовании был отобран 1051 пациент старше 50 лет. Оценка участников исследования включала выявление сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, инфаркт миокарда и аритмии), сахарного диабета, дислипидемии и артериальной гипертензии. Физикальная оценка включала измерение массы тела, роста, окружности живота. Среди параметров, относящихся к образу жизни, оценивались употребление алкоголя и табака, физическая активность. Нейрокогнитивное обследование проводилось с помощью шкал для оценки депрессии, интеллекта и памяти.

Результаты исследования свидетельствуют, что более высокий уровень полученного образования статистически значимо ассоциировался с лучшими оценками по шкалам когнитивного функционирования и депрессии. Протекторное влияние на показатели когнитивных функций оказывали умеренное увеличение (не более 25%) индекса массы тела, умеренное употребление алкоголя и физическая активность, которые также коррелировали с более высоким уровнем образования. Плохое настроение и депрессия значимо были связаны как с худшими оценками когнитивного функционирования, так и с более тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и инсультами. Авторы этого исследования сделали вывод, что у лиц пожилого возраста уровень полученного образования положительно влияет на показатели когнитивного функционирования, настроения и здоровья.

Santos N.C. et al. Clinical, physical and lifestyle variables and relationship with cognition and mood in aging: a cross-sectional analysis of distinct educational groups. *Front Aging Neurosci*. 2014 Feb 24; 6: 21.

### Новая диагностическая категория – легкое нейрокогнитивное расстройство

Концепция легких когнитивных нарушений в новой классификации DSM-5 обрела самостоятельное диагностическое значение под названием «легкое нейрокогнитивное расстройство». Оно определяется как умеренное ухудшение по сравнению с прежним уровнем в одной или более сфер когнитивного функционирования (внимание, решение задач, запоминание, память или речь). Распространенность легкого нейрокогнитивного расстройства среди лиц пожилого возраста достигает 16%, однако его прогноз остается неясным. Описано 4 варианта течения этого расстройства: ремиттирующее (с выздоровлением до нормального когнитивного функционирования), флуктуирующее (колебания между легкими когнитивными нарушениями и нормальным когнитивным функционированием), стабильное (течение когнитивных нарушений со временем не улучшается и не ухудшается) и прогрессирующее (развитие деменции). Большинство проведенных исследований легкого нейрокогнитивного расстройства было сосредоточено на определении детерминант прогрессирующего течения этого расстройства.

Группа ученых из ФРГ провела исследование, цель которого заключалась в изучении факторов, определяющих прогноз легкого нейрокогнитивного расстройства среди пациентов, обращавшихся в учреждения первичной медицинской помощи. Для участия в исследовании в 6 центрах первичной медицинской помощи было отобрано 3327 человек старше 75 лет. Критериям рабочей группы по легким когнитивным нарушениям (практически совпадают с критериями легкого нейрокогнитивного расстройства в DSM-5. – Прим. ред.) соответствовали 483 пациента, из которых 357 прошли все обследования, проводившиеся на протяжении трех лет катamnестического наблюдения.

У 41,5% пациентов течение легкого нейрокогнитивного расстройства было ремиттирующим, у 21,3 – флуктуирующим, у 14,8 – стабильным и у 22,4 – прогрессирующим. Прогрессирующее течение чаще отмечалось у лиц старшего возраста. Ремиттирующее течение не наблюдалось у пациентов с нарушениями лишь в одной из сфер когнитивного функционирования, но не в сфере памяти. Для стабильного и

флуктуирующего типов течения расстройства не удалось установить статистически значимые предикторы.

Исследователи пришли к заключению, что пациенты с легкими когнитивными нарушениями представляют собой гетерогенную группу, а постановка диагноза не позволяет непосредственно определить течение, прогноз и последствия легкого нейрокогнитивного расстройства. Между тем, в клинической практике важно выявлять подгруппу пациентов с высоким риском прогрессирования расстройства для проведения соответствующего мониторинга когнитивных функций и лечения заболеваний, которые могли вызвать их ухудшение.

Kaduszkiewicz H. et al. Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. *Ann Fam Med*. 2014 Mar-Apr; 12 (2): 158-65.

### Фронтотемпоральная деменция: важные клинические взаимосвязи

Фронтотемпоральная деменция характеризуется широким спектром клинических симптомов. В DSM-5 выделено два варианта этого типа деменции – с поведенческими и речевыми нарушениями. В более ранних описаниях этого заболевания указывалось, что у части пациентов в клинической картине выражены соматические жалобы на боль, гипералгезию, нелепые ипохондрические симптомы, однако среди современных диагностических критериев фронтотемпоральной деменции соматические симптомы не перечислены. Эти проявления рассматриваются как вполне объяснимые феномены, поскольку при фронтотемпоральной деменции (ранее также известной, как болезнь Пика) дегенеративные процессы поражают лобные и височные доли, а также структуры мозга, вовлеченные в механизмы боли и эмоциональных реакций на сенсорные стимулы. Недавно были опубликованы результаты исследования, проведенного в Швеции, авторы которого проанализировали нейропсихиатрические проявления у больных с подтвержденным диагнозом фронтотемпоральной деменции. Целью этого исследования заключалась в том, чтобы определить распространенность соматических жалоб у больных с этим расстройством и то, насколько эти жалобы коррелируют с регионами поражения мозга или патологией протеинов.

Авторы систематически проанализировали медицинскую документацию 97 больных фронтотемпоральной деменцией. В своем анализе они сосредоточились на сравнении групп пациентов с соматическими симптомами и без таковых. Соматические симптомы (боль различной локализации и патологические болевые реакции) обнаруживали у 40,2% пациентов с фронтотемпоральной деменцией. По полу, возрасту начала заболевания и его продолжительности эти больные не отличались от остальных пациентов. Также не было выявлено значимых корреляций между болевыми симптомами и депрессией. Отсутствовала взаимосвязь между соматическими жалобами и патологией протеинов, регионами атрофического поражения коры мозга.

Изначально авторы исследования предполагали, что у больных с фронтотемпоральной деменцией, предъявляющими жалобы соматического характера, могут либо поражаться определенные участки коры головного мозга, либо обнаруживаться патологические протеины. Однако эта гипотеза не подтвердилась. Единственным исключением являлось то, что соматические жалобы у пациентов отмечались лишь на ранних стадиях заболевания, а по мере прогрессирования заболевания соматические жалобы пациенты предъявляли реже, что могло быть обусловлено нарастающими речевыми нарушениями и неспособностью интерпретировать свои ощущения.

В данном исследовании на протяжении нескольких лет собиралась подробная клиническая информация о пациентах, страдающих фронтотемпоральной деменцией. Несмотря на то что патоморфологические и лабораторные данные не подтвердили существование отдельного подтипа фронтотемпоральной деменции с соматическими проявлениями, результаты исследования все же имеют важное практическое значение. Значительная часть больных на ранних стадиях фронтотемпоральной деменции предъявляют жалобы соматического характера, которые не могут быть обусловлены каким-либо соматическим заболеванием, что может улучшить диагностику и оказание помощи таким пациентам.

Landqvist Waldo M. et al. Somatic complaints in frontotemporal dementia. *Am J Neurodegener Dis*. 2014 Sep 6; 3(2): 84-92.

Подготовил Станислав Костюченко

Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 3,  
Г.Г. Шеф, к.м.н., доцент кафедри педіатрії № 3, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Тактика гій при судомах у дітей



Ю.В. Марушко

**Судоми – патологічний стан, що проявляється мимовільними м'язовими скороченнями, які виникають раптово у вигляді пароксизмів і є клінічним проявом ушкодження центральної нервової системи. Судоми можуть перебігати як із порушенням свідомості, так і без нього.**

У дітей основними причинами виникнення судом можуть бути такі:

- гіпоксія, ішемічні ушкодження мозку;
- інтракраніальні крововиливи;
- метаболічні порушення (гіпоглікемія, гіпокальціємія, гіпер- або гіпонатріємія, гіпоманіємія, гіпербілірубінемія, гіперамоніємія, ацидоз);
- інфекції (менінгіти, енцефаліти, сепсис);
- генетичні та вроджені вади розвитку головного мозку (хромосомні аномалії, факотомози, сімейна епілепсія, пухлини, енцефалоцеле, гідрокі мікроцефалія тощо);
- відміна лікарських засобів (синдром абстиненції у новонародженого) за умови залежності матері від опіатів, алкоголю, седативних та антидепресивних препаратів;
- вроджені аномалії обміну речовин (фенілкетонурия, ацидемія, піридоксинзалежні судоми, галактоземія, вроджена амавротична ідіотія тощо);
- інші причини (гіпотермія або гіпертермія, поліглобулія, судоми 5-го дня життя дитини, сімейні судоми новонароджених невідомого генезу).

Наявність у новонароджених та дітей раннього віку більшої схильності до розвитку судом, ніж у дорослих, пояснюється незрілістю дитячого головного мозку, підвищеною проникністю судин, гематоенцефалічного бар'єру; більшою гідратацією тканин мозку; недостатньою мієлінізацією нервової системи; лабільністю й генералізацією збудження за слабкості тормозних процесів у корі головного мозку; невірноваженістю вегетативної нервової системи та обмінних процесів.

## Діагностичні критерії

У клінічному аспекті оцінки судом у дітей важливими є час їх появи та варіант перебігу пароксизму.

Судоми можуть виникнути вперше в різні періоди життя, що залежить від етіологічного чинника (табл. 1).

Виникнення пароксизмів на 2-3-й день життя найчастіше свідчить про ушкодження головного мозку гіпоксичного, ішемічного генезу, крововиливи, синдром абстиненції; на 2-3-тю добу – про метаболічні порушення; у другій половині 1-го тижня життя – про інфікування, вади розвитку мозку, аномалії обміну речовин.

Виділяють локальні та генералізовані судоми. Судоми у новонароджених часто мають поліморфний характер.

J. Volpe (1988), G. Calciolari і співавт. (1988) виділили такі клінічні варіанти судом у новонароджених:

- мінімальні напади (судомні еквіваленти);
- генералізовані тонічні;
- генералізовані фрагментарні (мультифокальні) клонічні;
- фокальні клонічні;
- міоклонічні.

Мінімальні судоми у новонароджених проявляються у вигляді очних пароксизмів (фіксація погляду, тонічна або вертикальна девіація очних яблук із тремтінням або без нього, відкриття очей, пароксизмальне розширення зіниць),

тремтіння повік, орального автоматизму (ссання, прищмокування, жування, висовування й тремтіння язика), загального напруження м'язів або пароксизмальних рухів кінцівками (верхніми у вигляді рухів плавця, нижніми – рухів велосипедиста). Проявами мінімальних судом можуть бути і зміни ритму дихання: в першу чергу у вигляді апное, рідше тахіпное, а також напади неемоційного крику.

Генералізовані тонічні судоми – тривалі (до 3 хв і більше) скорочення великої групи м'язів із формуванням вимушеного положення тулуба й кінцівок. Тонічні судоми виникають у разі підвищення активності ствольних відділів головного мозку, частіше спостерігаються у недоношених новонароджених, за наявності важких гіпоксично-ішемічних ушкоджень мозку, гіпоглікемії.

У разі розвитку клонічних судом спостерігаються короткочасні скорочення та розслаблення окремих груп м'язів ритмічного характеру. Мультифокальні клонічні судоми характеризуються скороченнями мимічної мускулатури, кінцівок то в правах, то в лівих відділах. Такі судоми виникають частіше у доношених новонароджених за наявності метаболічних порушень, гіпоксії, інфекції та вад розвитку головного мозку.

Фокальні клонічні судоми проявляються ритмічними (1-3 за 1 с) скороченнями м'язів половини обличчя, кінцівок з однієї сторони. На тій стороні, де виникли судоми, можуть бути ознаки геміпарезу. Прояви судом за гемітипом часто свідчать про наявність ушкодження півкулі головного мозку (гематоми, ішемічного інсульту, вади розвитку), рідше про інфекційний процес.

Міоклонічні судоми характеризуються неритмічними скороченнями різних груп м'язів кінцівок. Вони можливі у новонароджених із важкими аномаліями розвитку головного мозку, вродженими аномаліями метаболізму, гіпоксією.

У залежності від частоти виникнення можна говорити про епізодичні та постійні судоми. Якщо напади судом часто повторюються, то такий стан вважається судомним статусом.

Частіше судоми мають змішаний характер. Напади судом характеризуються раптовим початком, явищами рухових збуджень, під час яких можуть мати місце часткові або загальні прояви судом та зміни свідомості (від ледве помітних до втрати свідомості). У разі нападу у дитини раптово переривається контакт із навколишнім середовищем. Погляд стає блукаючим і після багаторазових рухів очних яблук фіксується догори або вбік. Голова закидається назад, тулуб закладає, верхні кінцівки скорочуються в ліктьових і променевоzap'ясткових суглобах, нижні кінцівки випрямляються, шелепи змикаються. Дихання на короткий проміжок часу може зупинитися, пульс сповільнюється. Ця тонічна стадія клоніко-тонічних судом часто триває не довше 1 хв, після чого дитина робить глибокий вдих. Клонічна стадія починається скороченнями м'язів обличчя, які розповсюджуються на кінцівки і генералізуються. Дихання стає шумним, на губах може з'явитися піна. Ціаноз зменшується, але дитина залишається блідою. Тривалість клонічної

стадії буває різною, іноді може призвести до нової тонічної фази і летального кінця. Після закінчення нападу судом дитина залишається в стані забуття й частіше впадає в сон.

M. Dehan та співавт. (1977) із 98 новонароджених із судомами виділили 20 дітей з однотипними проявами, які назвали судомами 5-го дня життя дитини. Відмічено, що у таких пацієнтів судоми виникали на 5-ту добу життя за нормального перебігу вагітності матері та пологів. У перші дні життя у дітей не виявляли ознак неонатальної патології. Судоми виникали гостро, мали клонічний (міоклонічний) характер і повторювалися через 20 год. На електроенцефалограмі (ЕЕГ) – однотипні прояви у вигляді 0-хвиль. Після нападу відмічались гіпотонія, сонливість, ареактивність до 6 днів після пароксизму. Спостереження за цією категорією дітей упродовж 30 міс показало у них у подальшому нормальний розвиток та нормалізацію ЕЕГ.

Неонатальна гіпокальціємія (рівень кальцію в сироватці крові у новонароджених <1,75 ммоль/л, іонізованого кальцію <0,87-0,75 ммоль/л) може супроводжуватися ознаками гіперзбудливості – гіперестезією, тремором підборіддя та кінцівок, клонусом стопи, неемоційним пронизливим постійним криком, тахікардією з нападами ціанозу. Порушення дихання фіксуються у вигляді ларингоспазму, інспіраторного стридору, тахіпное з чергуванням нападів апное. Сухожилкові рефлекси підвищені, хоботковий симптом і феномен Люста часто позитивні. У разі прогресування гіпокальціємії виникають тонічні судоми, блювота, застійна серцева й ниркова недостатність, кишковощлункові кровотечі. У діагностиці важливим є встановлення низького рівня кальцію в плазмі крові, а також подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ).

За наявності неонатальної гіпоглікемії (рівень глюкози крові <2,2 ммоль/л) на початкових етапах з'являються очні симптоми (ністагм), понижуються тонус очних яблук, зникає окулоцефальний рефлекс, крик стає слабшим і неемоційним, дитина зригує. Надалі відзначаються напади тахікардії, тахіпное, ціанозу; тремор, блідість шкіри, пітливість. Прогресують кваліть, гіпотонія, гіпотермія, анорексія, напади нерегулярного дихання та апное; трапляються клоніко-тонічні судоми. Базисним у діагностиці гіпоглікемії у новонароджених є регулярне визначення рівня глюкози крові.

Менінгіт у новонароджених проявляється частіше очними симптомами, рідше спостерігаються вибухання або виповнення великого тім'ячка, гостре збільшення об'єму голови, ригідність потиличних м'язів, повторна блювота. Із менінгеальних знаків досить типовим є позитивний симптом Лесажа (згинання ніг під час підняття дитини). Судоми можуть мати тонічний, клонічний характер. Вирішальним у діагностиці є оцінка результатів лямбальної пункції (збільшення білка, клітин, зменшення рівня глюкози, висівання збудника або визначення його при бактеріоскопії за наявності гнійного менінгіту).

Клінічні прояви внутрішньочерепних кровотеч у новонароджених різноманітні та залежать від локалізації, масивності процесу, гестаційного віку, преморбідного тла. Загальний стан новонародженого різко погіршується з розвитком синдрому пригнічення, іноді з ознаками періодичної гіперзбудливості; змінюється характер крику, вибухає велике тім'ячко. Відзначаються аномальні рухи очних яблук, псевдобульбарні та рухові розлади, судоми, парези, розлади тону м'язів. Прогресують вегетовісцеральні розлади (зригування, тахіпное, тахікардія), метаболічні порушення (ацидоз, гіпоглікемія, гіпербілірубінемія). Важливі для діагностики прояви постгеморагічної анемії результати офтальмологічного обстеження (застійні диски), лямбальної пункції (еритроцити в лікворі), рентгенологічного та нейросонографічного дослідження головного мозку.

Гіпертермічні (фебрильні) судоми є характерними для дітей раннього віку. Виникають за гіпертермії >38 °С, носять клоніко-тонічний характер, тривають від декількох секунд до 15-20 хв.

Судоми при спазмофілії. Виникають у дітей раннього віку на тлі рахіту зазвичай в зимово-весняний період і мають гіпокальціємічний характер. Клініка спазмофілічних судом різноманітна і може мати локальні та генералізовані прояви. Патогномонічними є такі ознаки підвищення нейром'язової збудливості:

- симптом Хвостека – скорочення мимічних м'язів під час постукування пальцем між вилочною дугою й кутом рота;
- симптом Труссо – згинання кисті й приведення великого пальця («рука акушера») у разі натискання на судинно-нервовий пучок передпліччя;
- симптом Люста – підняття зовнішнього краю стопи й відведення нижньої кінцівки під час постукування в ділянці голівки малої гомілкової кістки;
- карпопедальний спазм – тонічне напруження згиначів стопи й кисті;
- ларингоспазм – у цьому випадку тонічне скорочення м'язового апарату гортані зі звуженням голосової щілини; характеризується звучним протяжним криком (симптомом півнячого крику) з подальшою зупинкою дихання до 1-2 хв; на висоті ларингоспазму виникають ціаноз губ і мотторне збудження або застигання із запрокинутою назад головою; після нападу спостерігаються декілька шумних видихів;
- генералізовані судоми у разі спазмофілії мають тонічний характер із короткочасною (до 2 хв) зупинкою дихання.

Лабораторно за наявності спазмофілії виявляють гіпокальціємію (зниження загального кальцію <1,2 ммоль/л й іонізованого – <0,9 ммоль/л), респіраторний чи змішаний алкалоз.

Афективні та істеричні судоми (афективно-респіраторні напади) виникають у дітей віком до 3 років на тлі плачу або у старших дітей із підвищеною емоційною збудливістю. Характеризуються тонічним компонентом із затримкою дихання на вдиху. За наявності істерії можливі клонуси стоп та кистей.

Судоми на резидуально-органічному тлі спостерігаються у дітей із дитячим церебральним паралічем, хворобами Тея-Сакса, Німана-Піка тощо, характеризуються епілептикоподібними нападами на тлі затримки психомоторного розвитку.

Для верифікації діагнозу судом мають бути проведені повне клініко-лабораторне, інструментальне обстеження дитини з детальною оцінкою перебігу вагітності й пологів, сімейного анамнезу; неврологічне обстеження; біохімічний аналіз крові (рівні глюкози, електролітів, КЛС, білірубін, сечовини тощо); загальний аналіз крові, визначення рівнів PO<sub>2</sub> і PCO<sub>2</sub>; огляди окуліста та інфекціоніста за необхідності; за показаннями: лямбальна пункція, обстеження на виявлення інфекційного чи іншого збудника, ЕКГ, нейросонографія, ЕЕГ, рентгенографія черепа, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія.

Диференційна діагностика між епілептичним та істеричним судомними нападами представлена в таблиці 2.

## Невідкладна допомога

Лікування дитини із судомами повинно бути етіопатогенетичним. Враховуючи, що судоми самі по собі можуть призводити до ушкодження мозку, навіть до його загибелі, життєво необхідним є раннє введення препаратів, які подавляють збудливість центральної нервової системи (антиконвульсантів).

Невідкладна допомога у разі виникнення у дитини судом:

- перевірити прохідність дихальних шляхів;

Таблиця 1. Етіологія судом залежно від віку дітей

Причини	Вік		
	Новонароджені (0-1 міс)	1-2 міс	≥3 міс
Гострий інсульт	Гіпоксія Ішемія Інфекції Внутрішньочерепні крововиливи	Інфекції Субдуральна гематома	Інфекції Внутрішньочерепні крововиливи Аноксія
Генетичні/метаболічні	Гіпоглікемія Гіпернатріємія Гіпонатріємія Гіпокальціємія Гіпербілірубінемія Органічна ацидемія Ідіопатичні дефекти циклу сечовини Некетонемічна гіперглікемія Лактатацидоз Дефіцит піридоксину	Гіпоглікемія Гіпернатріємія Гіпонатріємія Гіпокальціємія Гіпербілірубінемія Органічна ацидемія Дефекти циклу сечовини Фенілкетонурия Синдром Райлі-Дея Туберозний склероз	Гіпоглікемія Гіпернатріємія Гіпонатріємія Гіпокальціємія Лізосомальні дефекти Ацидемія
Інші	Наркотична абстиненція	Інтоксикація Аномалії центральної нервової системи	Фебрильні судоми

Таблиця 2. Диференційна діагностика епілептичного та істеричного судомних нападів

Критерії	Захворювання	
	Епілепсія	Істерія
Початок	Спонтанний	Психогенно зумовлений
Характер падіння	Будь-який, часте травмування	М'який, без травмування
Ціаноз обличчя	Наявний	Відсутній
Прикус язика	Зазвичай	Дуже рідко
Мімічні реакції та рухи	Одноманітні	Експресивно виражені
Нетримання сечі	Буває часто	Не характерне
Реакція зіниць на світло	Відсутня	Зберігається
Послідовність фаз (тонічної, клонічної)	Характерна	Відсутня
Стереотипність розвитку нападу	Характерна	Відсутня
Вербальний контакт під час нападу	Неможливий	Частіше збережений
Тривалість нападу	До 2-3 хв	Необмежена
Олігофазія після нападу	Наявна	Відсутня
Амнезія періоду нападу	Повна	Відсутня, але може симулюватися

- надати дитині правильне положення тіла (повернути на бік із метою запобігання можливої аспірації); оберігати від механічних травм, підкладаючи під голову і спину м'які речі; для запобігання прикушення язика між корінними зубами закласти шпатель або держак ложки, обмотаний шаром бинта, або вузлик носової хустинки;
- для попередження западання язика у хворого висунути вперед нижню щелепу і, зафіксувавши її, очистити верхні дихальні шляхи;
- киснева підтримка 100% зволеним підігрітим киснем, за необхідності – штучна вентиляція легень;
- забезпечити надійний венозний доступ (краще катетеризацію центральних вен);
- ввести протисудомні препарати.

Препаратами першого ряду в лікуванні судом у дітей є бензодіазепіни. Діазепам вводиться в/в (рідше в/м) у вигляді 0,5% розчину в разовій дозі 0,2-0,35-0,5-(0,7) мг/кг маси тіла (одна ампула діазепаму містить 10 мг у 2 мл). Швидкість введення 1-5 мг за 1 хв. Частота та тривалість введення діазепаму передбачають можливість повторного (2-3 рази) введення препарату через 5-15-20 хв у разі повторного виникнення судом. У дітей віком менше 5 років дозволено застосування сумарної дози 5 мг, у старших – 10 мг. У пацієнтів дитячого віку за наявності частих, серійних епілептичних нападів діазепам можна вводити ректально: якщо маса тіла <15 кг – 5 мг, >15 кг – 10-(20) мг. До можливих ускладнень лікування бензодіазепінами відносяться аритмія та зупинка дихання, ларингоспазм, артеріальна гіпотензія, аритмія та зупинка серця. Трапляються й інші відносні недоліки терапії бензодіазепінами: короткочасність дії, седативний ефект, м'язова релаксація, толерантність.

За неефективності протисудомної дії діазепаму використовують гідантоїни водорозчинні (фенітоїн, фенгідан) у разовій дозі 10-15-(20) мг/кг. Швидкість введення 1-3 мг/кг за 1 хв, сумарна доза ≤30 мг/кг; оксидбутират натрію (ГОМК) – 20% розчин у разовій дозі 50-100-150 мг/кг в/в повільно.

Якщо терапія гідантоїнами є неефективною, використовують фенобарбітал водорозчинний у дозі 5-10-(15) мг/кг. Разову дозу можна вводити кожні 20-30 хв до сумарної дози 30-40 мг/кг;

Можливе введення інших бензодіазепінів (клоназепаму в дозі 0,05-1 мг/кг, лоразепаму в дозі 0,1 мг/кг повільно в/в).

У разі неефективності попередніх препаратів, а також якщо судом тривають понад 30 хв, необхідно призначити загальний наркоз із використанням апарату штучного дихання. Препаратами вибору є барбітурати короткої дії (тіопентал натрію). В умовах реанімаційного відділення (палати інтенсивної терапії) тіопентал натрію одночасно вводиться в/в та в/м у сумарній дозі 8-10 мг/кг (≤15-20 мг/кг). Для в/в введення використовується 0,25-0,5-1% розчин препарату, а для в/м введення – 2-5% розчин (розчини більшої концентрації можуть викликати асептичний некроз). Критеріями ефективності призначеного лікування є зникнення судом та епілептичної активності при моніторингу біоелектричної активності головного мозку.

Рідше застосовують інгаляційний наркоз із сумішшю закису азоту й кисню у співвідношенні 2:1 чи галотановий наркоз.

- У разі резистентних судом у новонароджених – лідокаїн в/в у дозі 2 мг/кг за 1 год із подальшим

введенням у дозі 6 мг/кг за 1 год та тривалістю терапії 1-3 дні.

- За наявності гіпоглікемії – 20% розчин глюкози в дозі 2 мл/кг в/в за 1 год повільно з подальшим введенням в/в краплинно 10% розчину глюкози в дозі 2,4-4,8 мл/кг за 1 год до ліквідації проявів гіпоглікемії.

- За наявності гіпокальціємії – 10% розчин глюконату кальцію в дозі 0,5-1-2 мл/кг на добу за 2-3 прийоми в/в повільно з наступним введенням препарату ентерально або парентерально за необхідністю.

- У дітей із проявами гіпомагніємії – 25% розчин магнію сульфату в дозі 0,2-0,4 мл/кг в/м кожні 8-12 год у 1-шу добу і 1 раз на добу у подальшому.

- Піридоксин залежні судомні потребують введення в/м або в/в 50-100 мг вітаміну В<sub>6</sub>.

- У випадках, якщо судомні супроводжуються різкими порушеннями дихання, кровообігу, водно-електролітного обміну, ефективність проведення протисудомної терапії в значній мірі визначається можливістю ліквідації цих проявів (за допомогою оксигенотерапії, корекції гемодинамічних порушень, обмінних процесів тощо).

- Дегідратаційна терапія при судамах не є обов'язковою. Вибір тактики інфузійної терапії залежить від причини, що призвела до судом, і має забезпечити адекватну мозкову перфузію. За наявності набряку головного мозку призначається дегідратаційна терапія:

- фуросемід у вигляді 1% розчину в дозі 1-2 мг/кг в/в;

- осмотичні діуретики: сорбітол у дозі 1 г/кг, манітол у дозі 1-2 г/кг у вигляді 15-20% розчину в/в швидко краплинно (50-60 крапель/хв);

- ацетазоламід перорально в дозі 50-80 мг/кг/добу;

- альбумін у вигляді 10-15% розчину, плазма в дозі 5-10 мл/кг/добу в/в краплинно;

- за необхідності теофілін у вигляді 2% розчину по 3-5 мг/кг в/в краплинно.

- Після припинення нападу судом доцільно вирішити разом із неврологом питання щодо планового призначення антиконвульсантів. Останні не показані лише при одноразових фебрильних судамах чи на тлі початку нейроінфекції та при метаболічних судамах (гіпоглікемії, спазмофілії). За наявності епілепсії в педіатричній практиці найчастіше застосовують такі протиепілептичні препарати:

- вальпроати (20-30 мг/кг/добу);

- іміностильбени: карбамазепін (10-20 мг/кг/добу);

- сукциніміди: етосуксимід 15-20 мг/кг/добу);

- бензодіазепіни: клоназепам (0,03-0,1 мг/кг/добу);

- барбітурати: фенобарбітал, бензобарбітал, гексетидин (2-4 мг/кг/добу);

- гідантоїни: фенітоїн (5-7 мг/кг/добу);

- топірамаат (3-6-9 мг/кг/добу), ламотриджин (1-5-10 мг/кг/добу), габапентин (5-10-30 мг/кг/добу).

Таким чином, будь-які судомні є загрозливим станом, який може спричинити ушкодження мозку дитини або навіть летальний кінець у разі судомного статусу, тому невідкладна допомога повинна починатися якомога раніше, тривати під час транспортування пацієнта до лікарні. Госпіталізація дитини із судомним синдромом найчастіше здійснюється до відділень інтенсивної терапії.

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

### Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошта» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

### Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98,  
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Платник:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Місце проживання:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Отримувач:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Код ЄДРПОУ:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
3 8 4 1 9 7 8 5		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Розрахунковий рахунок:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
МФО банку:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
3 2 0 6 4 9		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Призначення та період платежу:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Касир:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Контролер:		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	

В.Ю. Мартынюк, к.м.н., В.И. Харитонов, Украинский медицинский центр реабилитации детей с органическим поражением нервной системы, г. Киев

## Использование инъекционной формы вальпроевой кислоты



В.Ю. Мартынюк

**Эпилепсия – заболевание, представляющее собой большую медицинскую, социальную и психологическую проблему. Даже доброкачественные формы заболевания, к примеру, детская абсансная эпилепсия, не столь благоприятны для прогноза. В недавних исследованиях показано, что в группе детей с этой формой эпилепсии у 25% пациентов выявлен легкий когнитивный дефицит, 43% больных имели лингвистические проблемы и 61% – психиатрические (гиперактивность, дефицит внимания, тревожность). Кроме того, работы С.S. Camfield и P.R. Camfield свидетельствуют о том, что при длительном течении эпилепсии даже у детей без психологических и интеллектуальных нарушений появляются проблемы социального характера.**

Учитывая сказанное, становится очевидным, насколько важны раннее успешное лечение заболевания и своевременное купирование развивающегося эпилептогенеза с помощью лекарственных средств.

Одним из эффективных медикаментозных препаратов в лечении эпилепсии считаются вальпроевая кислота и ее соли. Согласно данным European Expert Opinion (2007) вальпроевая кислота эффективно влияет на миоклонии, тонико-клонические, парциальные припадки и абсансы, таким образом покрывая практически весь спектр существующих припадков.

Результаты консенсуса подтверждают данные крупного обсервационного мультицентрового проспективного исследования VIPE с участием 1989 пациентов (взрослых и детей старше 6 лет), длительность наблюдения которых составила 6-12 мес. В исследовании принял участие 431 медицинский центр из 16 стран, в нем изучали эффективность вальпроата в терапии парциальных (фокальных) эпилепсий. Продемонстрированы высокая эффективность вальпроатов, большая приверженность пациентов к назначенной терапии (89% взрослых и 92% детей продолжали прием препарата до конца наблюдения), что связано не только с достаточной эффективностью, но и с хорошей переносимостью назначенного лекарственного средства.

Вальпроаты имеют еще одну важную особенность – наличие инъекционной формы вальпроевой кислоты (IV VPA), которая дает возможность:

- корректировать некурабельные состояния;
- проводить лечение эпилептического статуса (как конвульсивного, так и неконвульсивного);
- быстро наращивать дозы при инициации терапии и антиэпилептической терапии до, во время и после хирургических операций;
- проводить лечение интубированных пациентов, лиц, находящихся в бессознательном состоянии и не способных глотать, а также больных (особенно детей) с рвотой и/или диареей и мальабсорбцией.

Инъекционную форму вальпроевой кислоты используют в медицинской практике с 80-х гг. прошлого века. Перед выведением ее на фармацевтический рынок исследованы фармакокинетические свойства и биоэквивалентность препарата у здоровых людей и больных эпилепсией. Регисса et al. в рандомизированном перекрестном исследовании сравнил фармакокинетику таблетированной формы и внутривенного вальпроата на 6 здоровых добровольцах. Каждый пациент

с интервалами в 10 дней получал однократную дозу таблетированного и внутривенного вальпроата натрия в дозе 800 мг (введение на протяжении 5 мин). При обработке данных выяснилось, что фармакокинетические свойства препарата подобны при обоих путях введения, период полувыведения варьировал между 11 и 15 ч. Показатель распределения лекарственного средства был равен  $0,147 \pm 0,004$  л/кг и не выявил большой разницы между пациентами.

Bryson et al. в своем исследовании показали отсутствие существенной разницы в фармакокинетике при внутривенном введении вальпроата молодым и пожилым здоровым добровольцам. Wangemann et al. продемонстрировали возможность замены пероральной формы на инъекционную, при этом суточная доза для внутривенного введения разбивается на три равные части, принимаемые с интервалом в 8 ч.

После оценки фармакокинетических свойств препарата на здоровых добровольцах были проведены исследования по оценке его фармакокинетики у пациентов с эпилепсией и по влиянию сопутствующей терапии другими антиконвульсантами на фармакокинетические свойства вальпроевой кислоты. Так, Loiseau et al. сравнили флуктуации концентрации вальпроата в сыворотке крови при пероральном и внутривенном назначении. Результаты исследований не показали существенных различий в фармакокинетике обеих форм, однако при оценке внутривенной формы наблюдались небольшие флуктуации концентрации, что, по мнению авторов, связано с изменениями клиренса, возникающего вследствие связывания препарата с белками крови.

Кроме адекватной фармакокинетики, крайне важными аспектами любого используемого препарата являются его эффективность и безопасность. Особенно актуальны предъявляемые требования к лекарственным средствам, купирующим эпилептический статус.

Первоначально эффективность внутривенного вальпроата при эпилептическом статусе была изучена на животных. Martin et al. провоцировали его путем введения 4-аминопиридина в гиппокамп взрослой крысы, что вызывало длительную эпилептиформную активность (более 60 мин) без очевидного моторного компонента. Вальпроат вводили внутривенно до и после возникновения эпилептического статуса. Внутривенное введение 400-600 мг/кг вальпроевой кислоты на протяжении 100 сек приводило к исчезновению

эпилептиформной активности и предотвращало появление новых разрядов в течение четырех часов. При внутривенном введении 100-300 мг/кг лекарственного средства эпилептиформная активность не исчезала, но предупреждала появление статуса при введении препарата до его индукции. В свою очередь внутривенное введение 80 мг/кг фенитоина или карбамазепина не обеспечивало контроля статуса и не могло предотвратить его начало.

Walton et al. определяли эффективность внутривенного введения вальпроевой кислоты на модели генерализованного конвульсивного эпилептического статуса у крыс, вызванного наложением кобальта на кору головного мозга. Результаты исследования показали, что в данной модели при внутривенном введении вальпроевой кислоты купировалось развитие эпилептического статуса. Наиболее эффективной была доза 211,9 мг/кг, что соответствовало сывороточной концентрации 270 мг/мл через 30 мин после введения.

Использование инъекционной формы вальпроевой кислоты (IV VPA) у пациентов с эпилепсией также показало хорошие результаты. J. Larch et al. провели обзор литературы, посвященной эффективности препарата при различных формах эпилептического статуса, в котором изучили 20 исследований (13 ретроспективных и 7 проспективных) с участием 533 больных (взрослых и детей). Купирование эпилептических припадков в первые 20 мин после введения вальпроевой кислоты наблюдали у двух третей пациентов. В другом исследовании 68 участников с генерализованным конвульсивным эпилептическим статусом рандомизировали на прием IV VPA и внутривенное введение фенитоина. В этом исследовании исчезновения припадков удалось достичь у 66% пациентов, использовавших IV VPA, и у 42% – принимавших фенитоин. Среди больных, у которых контроля припадков не наблюдалось при назначении первого антиконвульсанта, при переводе на IV VPA 79% участников достигли их полного контроля, а при назначении фенитоина припадки контролировались лишь в 25% случаев.

Кроме случаев с конвульсивным эпилептическим статусом, при назначении IV VPA удавалось добиться контроля при неконвульсивных видах эпилептического статуса (со сложными парциальными припадками, абсансами), а также при миоклонических припадках.

IV VPA показал хорошую эффективность при лечении эпилептического статуса у детей. В исследовании

Uberall et al. IV VPA назначали в дозе 20-40 мг/кг в течение 1-5 мин с повторным введением (при необходимости) 5 мг/кг/ч. Препарат останавливал течение клинического и биоэлектрического статуса у 32 (78%) из 41 ребенка, устойчивого к проводимому до этого лечению (внутривенное введение диазепам, затем фенобарбитала и фенитоина). Никаких серьезных побочных реакций на IV VPA у детей не наблюдалось.

Вопросы безопасности и переносимости антиэпилептического препарата во многом определяют его использование в медицинской практике. Проведены исследования и по безопасности вальпроевой кислоты. Devinsky et al. в своем исследовании показали хорошую переносимость и безопасность низких доз IV VPA при медленном введении. Безопасность быстрого введения при достижении терапевтического уровня оценивали у 21 пациента, применяя среднюю дозу – 24,2 мг/кг и скорость введения – 3-6 мг/кг/мин. Во время исследования серьезных побочных эффектов (изменений артериального давления и ЭКГ) не наблюдалось.

Особенно привлекательно использование IV VPA по причине того, что препарат не обладает побочными эффектами, свойственными бензодиазепинам, фенобарбиталу и фенитоину. Иногда при его применении наблюдаются гипотензия, аритмия, но даже при быстром наращивании доз угнетения дыхательной функции у пациентов не происходит. Ниже приведены рекомендуемые дозы препарата, наиболее эффективные в практике.

1. Для быстрого повышения дозы (при купировании эпилептического статуса, серийных судорог):

- внутривенная инъекция (в течение 5 мин) – 15 мг/кг;
- внутривенная инфузия (через 30 мин после внутривенной инъекции) – 1 мг/кг/ч.

2. Средние суточные дозы:

- взрослым – 20 мг/кг;
- подросткам – 25 мг/кг;
- детям – 30 мг/кг.

На основе приведенных данных литературы можно утверждать, что IV VPA – эффективный и хорошо переносимый препарат, предназначенный для контроля различных видов эпилептического статуса у пациентов разных возрастных групп. Препарат включен в протокол лечения эпилептического статуса у детей, утвержденный Министерством здравоохранения Украины от 13.07.2005 г. № 350.

Список литературы находится в редакции.

Neuro News, № 5 (10), 2006 г.

3

# Конвулекс

(натрію вальпроат)

## ЄДИНА ІН'ЄКЦІЙНА ФОРМА ВАЛЬПРОАТУ В УКРАЇНІ<sup>1</sup>



1 ампула 5 мл містить  
500 мг натрію вальпроату

### Переваги використання внутрішньовенного вальпроату при епілептичному статусі<sup>2</sup>:

- Швидкість та простота застосування (досягнення терапевтичного ефекту в крові за 3-5 хв.)
- Добра переносимість
- Відсутність седативних властивостей
- Відсутність негативного впливу на дихання та гемодинаміку
- Препарат зазвичай не потребує контролю рівня в крові
- Внутрішньовенна доза еквівалентна пероральній

### Можливості ін'єкційної форми вальпроєвої кислоти<sup>3</sup>:

- Лікування епілептичного статусу
- Періопераційна терапія
- Лікування інтубованих пацієнтів
- Лікування пацієнтів з порушеною свідомістю
- Лікування пацієнтів із ускладненим ковтанням
- Лікування пацієнтів за наявності мальабсорбції
- При необхідності швидкого збільшення дози

**Склад:** 1 ампула (5 мл) містить 500 мг натрію вальпроату (еквівалентно 433,9 мг вальпроєвої кислоти); 1 мл розчину містить 100 мг натрію вальпроату.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Кислота вальпроєва. Код АТС N03AG01.

**Показання.** Для тимчасового лікування епілепсії у дорослих і дітей як заміна пероральної форми у разі тимчасової неможливості приймати лікарський засіб перорально.

**Спосіб застосування та дози.** Як проста заміна лікування:

- через 4-6 годин після останнього прийому таблетованої форми препарату рекомендоване внутрішньовенне введення натрію вальпроату в 0,9% розчині натрію хлориду для ін'єкцій,
- або у вигляді постійної інфузії протягом 24 годин,
- або розподіливши на 4 інфузії на добу, протягом 1 години кожна, у попередньому дозуванні (середня звичайна доза: 20-30 мг/кг/добу).

При необхідності швидкого досягнення і підтримання ефективної концентрації у плазмі крові:

внутрішньовенна ін'єкція протягом 5 хв у дозі 15 мг/кг болюсно;

потім – постійна інфузія зі швидкістю потоку 1 мг/кг/год, поступово коригуючи швидкість введення для забезпечення рівня вальпроату у крові приблизно 75 мг/л. Після чого швидкість введення змінюють залежно від клінічного захворювання, стану пацієнта.

Після закінчення інфузії відновлення лікування пероральною формою одразу компенсує кількість виведеного засобу. При цьому або використовується попереднє дозування, або спочатку вводиться відкоригована доза.

Для дітей старше 2 місяців рекомендується розпочинати внутрішньовенне введення або інфузійну терапію з розрахунку 0,8-1,35 мг/кг/год.

Рекомендовані середні добові дози:

– 20 мг натрію вальпроату/кг маси тіла для осіб середнього і літнього віку,

– 25 мг натрію вальпроату/кг маси тіла для підлітків,

– 30 мг натрію вальпроату/кг маси тіла для дітей.

Ввести препарат необхідно протягом 24 години після приготування розчину.

Слід використовувати такі розчини для приготування інфузійного розчину Конвулексу: ізотонічний розчин натрію хлориду;

розчин глюкози 5%; розчин Рінгера лактатний.

**Побічні реакції.** Ізольована і помірна гіперамоніємія без змін з боку показників функції печінки або без клінічних проявів, особливо при терапії кількома лікарськими засобами, не має призводити до припинення лікування. Інші побічні реакції вказані в інструкції для медичного застосування препарату.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами. Печінкова порфірія. Комбінація з меклофіном і екстрактом звіробоя.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.** За наявними даними не рекомендується застосовувати вальпроат натрію під час усього періоду вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції. Екскреція вальпроату натрію у грудне молоко є досить низькою. Однак, враховуючи питання, які постають у зв'язку з наявними даними про уповільнення розвитку мовлення у немовлят, матері яких під час вагітності приймали цей

препарат in utero, пацієнткам краще відмовитися від годування груддю.

**Діти.** У дітей віком до 3 років рекомендується застосовувати вальпроат лише у вигляді монотерапії, попередньо ретельно зваживши терапевтичну користь від лікування та ризик ушкодження печінки і виникнення панкреатиту у пацієнтів, які належать до цієї вікової групи. Дітям слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів, оскільки при цьому зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ та кровотечі.

**Умови зберігання.** Зберігати у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

**Термін придатності** – 5 років.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 5 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці.

**Виробник.** Г.Л. Фарма ГмбХ/Г.Л. Pharma GmbH, Австрія.

Р.П. №UA/6595/01/01 від 26.07.2012 до 26.07.2017.

*Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.*

1. Станом на 06.05.2014 <http://mozdocs.kiev.ua/wiki.php?name=&lang=1&manufacturer=&category=1&likform=4&pokaz=&atcode=N03AG01&go=%CF%E%F8%F3%EA&nav=1&hf=1&am=>

2. Карлов В.А., Андреева О.В. Современные представления об эпилептическом статусе и возможности терапии с использованием инъекционной формы вальпроата (конвулекса) // Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - №11. - С. 7-12.

3. Мартынюк В.Ю., Харитонов В.И. Использование инъекционной формы вальпроєвой кислоты // НейроNews. - 2008. - 5 (10). - С. 44-45.

# Психологическая цена оказания помощи

## Как предотвратить эмоциональное выгорание профессионалов в сфере онкологии?

Не бывает смысла для кого-то одного.

Жорж Батай

**Разработки, рожденные на стыке психологии и медицины, становятся все более актуальными. Ни один крупный международный конгресс сегодня не обходится без обсуждения разного рода психологических аспектов онкологической практики. По мнению большинства авторов, представители профессий, которые требуют от человека не только проявления заботы о людях, понимания, но и эмоционального участия, входят в группу повышенного риска выгорания. Одной из самых частых его причин называют переживание врачом своего бессилия перед лицом прогрессирующих или неизлечимых заболеваний.**

### Опасность, скрытая в рабочих буднях

Основными факторами, отвечающими за возникновение и развитие синдрома выгорания, являются ярко выраженные стрессовые ситуации, связанные с выполнением специалистом своих непосредственных профессиональных обязанностей, имеющие в силу особенностей работы повторяющийся, рецидивный характер. Вследствие таких обстоятельств у специалиста происходит формирование специфической модели поведения, направленной на сохранение внутреннего психологического комфорта. Так, специальность врача-онколога, предполагающая практически ежедневное взаимодействие с тяжелообольными, приводит к формированию ряда психологических защитных механизмов. В их числе — сокращение до минимума времени общения с пациентом, создание «технологического барьера» по отношению к обратившемуся за помощью человеку, сведение медицинской помощи к назначению значительного количества обследований, применение большего количества препаратов даже в рамках протокольного ведения больного, отстранение от непосредственного эмоционального переживания, рационализация и интеллектуализация происходящего, неосознаваемые сигналы пациенту о бесперспективности лечения. В то же время проявление у профессионала механизмов психологической защиты вполне естественно и еще не свидетельствует об эмоциональном выгорании.

Эмоциональное выгорание рассматривается учеными как реакция организма, возникающая вследствие продолжительного воздействия профессиональных стрессов средней интенсивности (Сидоров П., 2005). Само понятие «синдром эмоционального выгорания» введено американским психиатром Гербертом Фрейденбергером (Freudenberger H., 1974). Под этим термином подразумевается состояние нарастающей психической и физической истощенности, сопровождающееся снижением работоспособности и переживанием отчуждения от самого себя. Больше всего воздействию выгорания подвержены особенности поведения и когнитивно-мотивационная подструктуры личности. В целом, влияние выгорания на строение личности профессионала оказывает неповторимый по своему воздействию эффект, выраженный не в разрушении личностных структур, а в функциональном разладе самой системы (дезадаптация).

Исследователи показали, что эмпатия, ее уровень и вид служат ключевыми факторами в развитии эмоционального выгорания. Еще одним важным аспектом является внутрличностное противоречие, выраженное в виде конфликта между должностными обязанностями и возможностями профессионала в сфере выполнения этих должностных предписаний.

Синдром выгорания проявляется в том, что специалист чувствует себя изможденным и уставшим уже в начале рабочего дня, испытывает отчужденность и деперсонализацию, обращается с пациентами как с обезличенными объектами (Beerlage I., Kleiber D., 1990). Для процесса эмоционального выгорания характерно нарастающее безразличие к своим обязанностям и происходящему на работе, дегуманизация в форме негативизма по отношению как к пациентам, так и к сотрудникам, ощущение собственной профессиональной несостоятельности, неудовлетворенности работой, а в конечном итоге — резкое ухудшение качества жизни (Maslach C., 1982). Часто проблема начинается с характерных предупредительных сигналов — утомления, раздражительности, бессонницы, нетерпеливости, а также телесных симптомов — головной боли и общей напряженности (Burisch M., 1994).

Эмоциональное выгорание тесно взаимосвязано с кризисом смысла: выгорание может означать утрату смысла деятельности и жизни наряду с сомнением в профессии, связанной с оказанием помощи. Существуют также данные о связи этого синдрома с нравственными дефектами и дезориентацией личности (Романова Е., 2004).

Предложено пять последовательных этапов, переданных через метафору горения и отражающих взаимоотношения человека с выполняемой им профессиональной деятельностью (Muller O., 1994):

- энтузиазм/идеализм (возгорание);
- реализм/прагматизм (пламя горит);
- стагнация/пресыщение (огонь искрит);
- фрустрация/депрессия (огонь тлеет);
- апатия/отчаяние (огонь угасает).

Следует отметить, что в любой профессиональной деятельности выделяют два набора переменных, а именно требования к работе и ресурсы работы. Требования к работе относятся к физическому, социальному и организационному аспектам, которые предполагают устойчивые физические и психологические усилия и потенциально вызывают напряжение, если превышают адаптивные способности профессионала (Орел В., 2001). Ресурсами работы считаются физические, психологические, социальные и организационные преимущества работы, в частности функциональные достижения целей работы, или стимулирование личностного роста, обучение и развитие (Schaufeli W., 2004). Выгоранию может способствовать сильное нарушение баланса между ресурсами и требованиями работы в пользу последних, наличие специфических рабочих требований (например, перегрузки и личные конфликты) (Maslach C., 1996).

Одним из наиболее важных факторов, способствующих выгоранию онкологов, является острота проблем пациентов в сочетании с минимизацией эффективности их решения, связанные со спецификой заболевания (Орел В., 2005). Значимой причиной выгорания может также выступать повышенная ответственность за исполняемые функции и операции (Водопьянова Н., 2001). Отмечено, что по мере повышения внутреннего контроля над исполняемой деятельностью обостряется и синдром выгорания (Лукьянов В. и соавт. 2008). Интенсивное сопереживание и восприятие событий, лежащих в сфере трудовой деятельности, свойственно лицам, относящимся к работе с высоким уровнем ответственности и исполнительности. Наиболее характерным примером такого отношения является молодой специалист, который полностью отдается делу и относится ко всем происходящим событиям с высоким уровнем личного участия (Сидоров П., 2007). Сверхурочная работа также способствует развитию выгорания (Юрьева Л., 2004). Среди других факторов, способствующих выгоранию врачей и медицинского персонала — высокий процент межличностного общения в течение рабочего дня, множественность контактов, различающихся по содержанию и напряженности эмоциональной составляющей, напряженность в процессе общения, высокие требования к самоконтролю эмоций (Водопьянова Н., 2001).

Таким образом, синдром выгорания опасно недооценивать. У онкологов он может сопровождаться ощущением подавленности, наличием патологической усталости, потери эмоций, ощущения бесперспективности, разочарования, наличием аддикции (навязчивой потребности в определенной деятельности), снижением профессиональных коммуникаций и отсутствием (снижением) успешности в карьерном росте,

отсутствием переживания удовольствия и ее искусственной подменой (Grunfeld E., 2000). Разрушение брака, зависимость от алкоголя и медикаментов, эмоциональные и даже психические расстройства — достаточно распространенные явления среди тех, кто оказывает помощь людям с онкологическими заболеваниями, страдающим от эмоционального выгорания.

Врачи-онкологи, так же, как и реаниматологи, особенно склонны к переживанию экзистенциальных кризисов; обе эти специальности лидируют в медицине по уровню риска профессионального выгорания (Grunfeld E., 2000). По степени разочарования, приводящего к смене профессии молодыми специалистами, онкологи находятся наравне с психиатрами. Если говорить об онкологической практике, депрессия и тревога — наиболее частые расстройства как среди онкологических пациентов, так и среди онкологов.

### Профессиональное выгорание врача предупреждать проще

Первым шагом в предотвращении выгорания является трезвое осознание специалистом своих слабых мест и факторов риска. Этот шаг позволяет определиться с тем, какие конкретные меры по профилактике или замедлению эмоционального выгорания могут быть предприняты.

«Смысл позволяет выдержать многое, возможно, вообще все», — писал Карл Густав Юнг. Опыт, накопленный многими учеными, показывает, что надежнее всего защищают человека от выгорания четко сформированные морально-религиозные убеждения и осознание того, что его труд — это часть чего-то большего, наполненного смыслом. Виктор Франкл и другие авторы указывали на то, что лишь смысл жизни, то есть встроенность всех действий человека в более широкий контекст, обеспечивает ему психическую стабильность даже в самых экстремальных ситуациях (Frankl V., 1977). Переживания смысла для каждого человека очень важны, поскольку они положительно сказываются на душевных событиях и частично на телесных процессах. Недостаток или конфликт ценностей, переживание бессмысленности, напротив, являются факторами риска, в том числе эмоционального выгорания. «Перенести тяжкие страдания и найти в себе силы помогать... вероятно, можно лишь при ясной религиозной, духовной или философской позиции», — писал А. Тауш (Tausch A., 1993, S.224). Целый ряд авторов акцентируют внимание на том, что ни психогигиена, ни планы по изменению структуры труда в организациях не будут достаточно эффективны, если сам специалист отворачивается от вопроса о смысле своей деятельности, о смысле и бессмысленности жизни и смерти. По мнению ряда авторов, лица, которые ощущают смысл своей жизни, вероятно менее подвержены опасности эмоционального выгорания (Schmitz E., Hauke G., 1994).

Ученые наблюдали, что у тех, кто оказывает помощь больным людям, в процессе выгорания наблюдается односторонняя базовая установка сознания, когда люди фокусируются лишь на нескольких «основополагающих принципах» своей жизни. Но когда самооценка регулируется так односторонне, а ожидаемое подтверждение действительности внутренних принципов отсутствует или запаздывает, начинается сверхидентификация, ведущая к выгоранию. Если такой специалист не пробует себя в других сферах жизни, что могло бы

положительно сказаться на его самочувствии и самооценке, то эта «вечная колея» неизбежно приводит к кризису смысла.

Односторонняя установка сознания может рассматриваться в качестве основной причины как профессиональной деформации, так и уменьшения спонтанности жизненного процесса, истощения энергетических ресурсов человека и последующего эмоционального выгорания.

## Что делать?

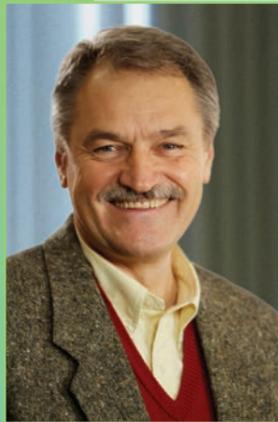
Попробуем кратко рассмотреть конкретные рекомендации, помогающие предотвратить или притормозить данный процесс (Сыманюк Э., 2005; Орел В., 2005). Важными факторами, предотвращающими развитие депрессии, эмоционального выгорания являются:

- четкое определение краткосрочных и долгосрочных целей;
- регулярное использование перерывов в работе, временное снижение профессиональной нагрузки;
- поиск личностного смысла, выработка тактики и стратегии (как и зачем?) жизни, профессиональной деятельности;
- профессиональное развитие и самосовершенствование, в частности обмен профессиональной информацией с представителями других служб;
- уход от ненужной конкуренции, попыток быть лучшим всегда и во всем;
- овладение умениями и навыками саморегуляции (релаксация, положительная внутренняя речь и т.п.);
- эмоциональное общение, развитие умения выдерживать и вербально выражать сильные переживания, создание возможностей (подходящей среды) для выражения этих переживаний;
- развитие умения отделять эмоции от мыслей и решений, примиряться со своими внутренними процессами и состояниями;
- осознанное принятие любви и поддержки от близких людей;
- соблюдение и даже целенаправленное создание жизненных ритуалов, в том числе празднование светских, религиозных праздников;
- наличие хобби, любая увлеченная деятельность, которая не связана с профессиональной деятельностью врача или лечебным процессом пациента и помогает полностью переключить внимание с работы;
- поддержание хорошей физической формы: обеспечение оптимального режима сна, физической активности, питания, сбалансированный рацион, отказ или ограничение вредных привычек.

Свежий, здравый взгляд на истинные ценности и цели профессии, на шансы и возможности, которые существуют даже в критических ситуациях, помогает притормозить процесс эмоционального выгорания (Сыманюк Э., 2005). Психологические исследования показывают, что переживание страдания и поведение в экзистенциально-предельных состояниях во многом зависят от того, как мы понимаем случившееся, какое значение и смысл придаем происходящему. При встрече лицом к лицу с болезнью и смертью вопрос о смысле является жизненно важным, и потому врач может вполне осознанно ставить его в связи с работой. Профессиональное сопровождение тяжело страдающих и неизлечимо больных людей может оказаться не только рискованным, испепеляющим переживанием бессилия и беспомощности, но и ценным, существенно расширяющим горизонты сознания опытом. Такой опыт бросает вызов способности быть личностью, этической позиции, отзывчивости к проблемам смысла и его кризиса (Сыманюк Э., 2005). Совсем не случайно в последние годы в профессиональной среде много внимания уделяется вопросам терапевтической этики и различным подходам к ценностям.

Когда онколог не может со смирением признать неизбежную ограниченность своих возможностей и хочет «победить смерть» — он выгорает. Врач может использовать все доступные для конкретного пациента методы лечения, но даже при ранних стадиях заболевания эти усилия не гарантируют успеха, лишь повышают его вероятность. И чтобы успешно реализоваться в профессии, начинающему специалисту приходится

## Психологические особенности онкологических пациентов



Комментирует заведующий отделом психосоматической медицины и психотерапии Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, профессор кафедры психологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Олег Созонтович Чабан:

— Важным фактором, способствующим развитию депрессивных расстройств и эмоционального выгорания у врачей онкологического профиля, является тяжелое эмоциональное состояние их пациентов. Некоторые особенности онкологического больного можно расценивать как проявляющие «психологическую токсичность» для окружающих людей — как родственников, так и врачей, медицинского персонала. Уязвимость и кризисные переживания онкологических больных подталкивают окружающих к их собственному кризису смысла. Это связано, прежде всего, с переживаемым больными напряжением и неспособностью выразить свои переживания (алекситимия).

Согласно исследованиям Derogatis L. и соавт. (1983) до 47% онкологических больных испытывают депрессию в какой-то период заболевания. Более чем в 90% случаев депрессия является вторичной по отношению к онкологическому заболеванию. Для большинства онкологических больных, с точки зрения медицинского психолога, подходят критерии «расстройства адаптации», реже — «большого депрессивного расстройства».

По данным L. Bialy (2008), среди факторов, существенно повышающих риск депрессивного расстройства — быстрая смена жизненных событий, частый стресс при принятии решений, непрестанные мысли о смерти (включая философские рассуждения). Все эти факторы присутствуют у профессионалов в области онкологии. Кроме перечисленного выше, пациенты онколога сталкиваются с такими аспектами, как резкие и кардинальные изменения образа жизни, ощущение потери свободы, безысходность, страх будущего, полипрагматизация и неконтролируемые лекарственные взаимодействия.

Наличие хронической физической или душевной боли также существенно усиливает риск депрессивного расстройства. Это связано с тем, что физическая и душевная боль имеют одинаковые зоны проекции в головном мозге (островковая и вторичная соматосенсорная области коры головного мозга). Согласно Н. Merskey и соавт. (1994) понятие боли включает неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с реальными и возможными повреждениями тканей либо воспринимаемый как повреждение тканей.

К сожалению, возможности психотерапии до сих пор недооцениваются и пациентами, и врачами. В то же время психотерапия помогает смягчить негативные чувства, облегчает общение, усиливает существующие и развивает новые навыки преодоления, ориентирована на улучшение качества жизни. Если говорить о пациентах, помимо всего перечисленного, психотерапия способствует поддержанию надежды на выздоровление, уменьшает и обезличивает страх, формирует комплаенс. Большое значение имеет поддержка семьи и близких: при анализе 3,8 млн случаев рака за период 1973–2004 г. исследователи из Университета Индианы (США) показали, что вероятность для семейных людей побороть заболевание составляет 63%, одиноких или разведенных — 45%.

Ежедневно сталкиваясь с пациентами, страдающими психологически и телесно, зная об ограниченных шансах на выздоровление, находясь под давлением обстоятельств и экономических ограничений лечения, врачи-онкологи (так же, как и психиатры) испытывают постоянный стресс и особенно подвержены эмоциональному выгоранию. Но не все так печально. Например, проведенные в США исследования показали, что психиатры, наряду с самым высоким показателем суицидов среди всех медицинских специальностей, одновременно лидируют по продолжительности жизни. Это связывают с глубинным изменением их жизненной философии. Как и везде, все зависит от конкретного человека и его жизненной позиции.

принять этот факт (Климов Е., 1996). По мнению исследователей, врачебное искусство состоит в том, чтобы найти середину между эмоциональным отгораживанием и сверхидентификацией, между любовью к себе и любовью к людям и осознанно удерживаться посередине. Самая большая опасность выгореть возникает тогда, когда врач отрицает власть смерти и болезни и бросает все силы на борьбу с ней, вместо того чтобы принять ее как жизненную реальность.

В целом профилактические и лечебные меры при данном состоянии во многом схожи: то, что защищает от развития синдрома, может быть использовано и при его лечении. При появлении и развитии признаков выгорания у специалиста необходимо обратить внимание на улучшение условий его труда (организационный уровень), характер складывающихся взаимоотношений в коллективе (межличностный уровень), личностные реакции и заболеваемость (индивидуальный уровень). Существенная роль в преодолении синдрома отводится, прежде всего, самому пострадавшему от эмоционального выгорания (Сидоров П., 2005).

Очевидно, что в тяжелых случаях эмоционального выгорания у врача, оказывающего помощь онкологическим больным, наилучшим решением является смена сферы деятельности или изменение ее характера (например, с клинической практики на преподавание). Существенную роль в снижении уровня синдрома выгорания играет поддержка со стороны коллег и людей, стоящих выше по своему профессиональному и социальному положению, а также группы других лиц

(Ефремов К., 2005). Рядом авторов неоднократно отмечалось, что наиболее значимой для работника является поддержка от непосредственного начальства и вышестоящих коллег.

Чтобы справиться с состоянием выгорания без смены деятельности, специалисту необходимо заново найти ценностные ориентиры, увидеть смысл в работе, заново открыться переживанию эмоций, а также осознать свои ресурсы и недостатки, приведшие к выгоранию. Это вполне реально, если только врач научился заботиться о себе, принимать себя таким, какой он есть, и быть честным с собой. Ведь человек — единственное существо, способное выйти за свои пределы, взглянуть на себя со стороны, осуществить самоанализ и отредактировать свое поведение.

**Об эмоциональном выгорании и о способах преодоления стресса написано много. В литературе можно найти различные стратегии предупреждения выгорания, учитывающие особенности личности или ориентированные на определенные учреждения и организации. К сожалению, вопросы психогигиены, мотивации и личностных факторов риска деятельности по оказанию помощи все еще недостаточно интегрированы в профессиональное обучение специалистов, относящихся к группе повышенного риска.**

Подготовила Катерина Котенко



# Оценка предвыборных программ и активности представителей ряда партий, идущих на парламентские выборы в Украине, с точки зрения влияния на реформирование системы здравоохранения в Украине

**Украина накануне выборов. И вновь у всех нас появляется надежда на приход к законотворческой деятельности тех претендентов, которые знают и понимают направление работы и порядок осуществления конкретных шагов, необходимых для реальных изменений в стране.**

Среди множества жизненно важных вопросов особняком стоит тема реформирования системы здравоохранения, поскольку вопросы, связанные со здоровьем, в равной степени касаются каждого гражданина независимо от социального статуса, места жительства, возраста и политических взглядов. Наличие эффективно функционирующей системы здравоохранения, причем в отношении не только лечения, но и профилактики, — одно из действительно реальных благ, ради которого есть смысл политикам и партиям спорить, доказывать и предлагать решения.

Проблем у украинской системы здравоохранения множество. Какую грань ни затронь, везде перечень из сотни вопросов, описывать которые не хватит ни времени, ни места. Хотелось бы выделить несколько ключевых, стратегически-практических вопросов, без которых наша медицина просто не в состоянии функционировать, и попытаться найти на них ответы как в предвыборных программах партий, идущих на выборы, так и в высказываниях лидеров этих партий. (Сразу уточню, что я искал реальные и конкретные предложения, которые можно реализовать в течение нескольких лет пребывания у власти. Тезисы, которые больше напоминают лозунги, о которых забывают на следующий день после оглашения результатов выборов, я не рассматривал, поскольку и так всем известно, что медицина в стране должна соответствовать выбранному европейскому курсу развития.)

Основные тренды реформ в здравоохранении можно разделить на несколько блоков.

## 1. Создание и внедрение в ежедневную практику альтернативных моделей оказания медицинских услуг населению

На сегодняшний день в Украине сформировалась худшая из возможных модель системы здравоохранения.

**Государственная**, практически монополия, «застывшая» между социализмом и диким капитализмом, по-социалистически неэффективная в использовании ресурсов — сколько ни выделяй, все равно не хватает. Нет понятной статистики, учета, а следовательно, отсутствует и рациональное планирование. Вопиющий пример неэффективности — неспособность Министерства здравоохранения (МЗ) Украины в течение полугода провести тендерные закупки при наличии денег.

Не просто централизованная, а **гиперцентрализованная**, когда все решения принимаются в центре, при этом рычаги их внедрения на местах отсутствуют.

**Неуправляемая**. У МЗ нет реальных способов управления системой, поскольку практически все учреждения принадлежат областным и городским отделам здравоохранения и финансируются из региональных бюджетов. Издаются приказы, пишутся письма, но механизм и порядок их реализации на уровне финансирования отсутствуют. Минздрав занимается лицензированием и аккредитацией. Смена ответственных сотрудников происходит часто и непредсказуемо. Параллельно существуют несколько подсистем, в которых имеются свои «минздравчики», лечебно-профилактические учреждения которых находятся на одной территории, часто выполняют одинаковые функции. Отсутствует единое медицинское пространство, позволяющее максимально эффективно использовать ресурсы территории и общины, которая на этой территории проживает.

Как от этой государственной, централизованной и неуправляемой системы, которая абсолютно не устраивает ни пациентов, ни основную массу медиков (главные врачи и чиновники разных уровней от медицины не в счет), ни государство, перейти к рыночной, децентрализованной и управляемой?

С моей точки зрения, нет решения, приемлемого для всех территорий, поэтому вопрос нужно передать на уровень общины — именно там можно сформировать пул медиков, лечебно-профилактических учреждений разной формы собственности и поток финансирования, который объединит местный бюджет, личные платежи тех, кто может платить за услуги, выплаты страховых компаний, социальные взносы за неплатежеспособных, а также привлечь меценатов, спонсоров и реально развивать на территории прикладные формы частно-государственного партнерства.

Главное, чтобы возможности решать эти вопросы юридически были переданы на уровень общины, а государство перестало всем мешать: людям — получать качественную медицинскую услугу, медикам — достойно зарабатывать. Роль государства должна ограничиваться стратегическими вопросами, а не размышлениями на уровне министра о том, какую таблетку закупить или сколько и каких медицинских специальностей нужно в городе А и открывать ли ФАП в селе Б. Люди сами решат эти вопросы на уровне общины гораздо эффективнее.

Реальным пациентам безразличны глобальные планы власти. Все прекрасно понимают, что сейчас сформировалось условно два уровня здравоохранения. Один — официальный, на уровне полуправдивой статистики, живущий своей кабинетной жизнью. Второй — реальный, при котором пациентам необходимо доплачивать за любую медицинскую услугу (от добровольного взноса в фонд больницы и полудобровольной «благодарности» до покупки медикаментов, перевязочного материала, реактивов для анализов и еще дюжины пунктов, чтобы получить «немного здоровья»).

Если дать территориальным общинам возможность использовать несколько моделей реформирования в качестве пилотного проекта, то через 2-3 года у нас будет основа, которую, проанализировав и доработав, мы сможем внедрить на территории всей страны.

Важно, чтобы у новых людей, придущих к власти, не возникло иллюзии, что приказом из центра можно реформировать систему здравоохранения. Ни одна из попыток за минувшие 23 года не удалась. А последняя схема реформирования системы в 4 пилотных регионах от команды регионалов с условно достаточным финансированием, Комитетом экономических реформ (под руководством не медика, а экономиста), управляемой властной вертикалью, ручным парламентом и согласными руководителями на местах закончилась полным крахом.

И задача приходящих во власть — обеспечить плавный переход от имеющейся системы (плохой и неправильной, но какая уж есть) в систему будущего и при этом «не потерять» население в виде преждевременных смертей, обусловленных резкой реформой, не напугать медиков строгими антикоррупционными мерами (могут уехать из страны и дороже будет потом возвращать), а наоборот, создать условия для их легального заработка.

## 2. Реальное влияние государства на увеличение средней продолжительности жизни украинцев

*А. Снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии путем предотвращения развития острых сосудистых катастроф — инфарктов миокарда и мозговых инсультов при помощи максимально ранней профилактики и медикаментозного лечения пациентов с гипертонической болезнью, нарушениями липидного обмена и сахарным диабетом 2 типа базе доказательной медицины*



В.П. Кидонь

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в стране — одна из самых высоких в мире: 2/3 украинцев умирают по причине кардиоваскулярной патологии. Даже если сделать поправку на нашу статистику, мы находимся на уровне африканских стран.

## Б. Максимально ранняя диагностика и своевременное современное лечение онкологической патологии

На сегодня большинство случаев рака в стране выявляется на поздних стадиях заболевания. Отсутствует система ранней диагностики, часто простаивает дорогостоящая аппаратура (за исключением нескольких центров). Но и после установления диагноза вопросы лучевой терапии, химиотерапии, оперативных вмешательств требуют стандартизации и соответствия современным протоколам на системном уровне. При этом часть пациентов тратит колоссальные суммы, выезжая на лечение за рубеж и инвестируя в здравоохранение других стран.

## В. Создание системы своевременной диагностики и эффективного лечения пациентов с инфекционными заболеваниями: ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, гепатитом

В Украине стараются обходить эту тему, но в стране, несмотря на ряд государственных программ, проектов Глобального и местных благотворительных фондов, имеют место эпидемия этих заболеваний (особенно мультирезистентного туберкулеза, который не лечится «обычными» лекарствами) и их сочетанное течение. Мне кажется, что системе не хватает централизованного синергического управления этими программами, их взаимодействия и объединения ресурсов с государственными программами, которые финансируются из бюджета.

Особенно важна организация эффективного взаимодействия на разных уровнях сегодня, когда лихорадка Эбола из локальной проблемы трансформируется в интернациональную угрозу. А вирус Эбола по сравнению с туберкулезом и СПИДом — это принципиально другая проблема, к защите от которой система здравоохранения Украины не готова априори.

## 3. Формирование эффективной политики в фармацевтическом секторе, включая проведение тендеров

Часто слышу от чиновников разного уровня и обывателей непрофессиональные вещи относительно цен на лекарственные средства. Важно различать цены при тендерных закупках и цены в аптеках. Последние в большинстве случаев отражают реальное рыночное состояние фармбизнеса и напрямую связаны с девальвацией гривны, рисками при поставках, особенно при импорте. Аптеки сегодня очень зависят от дистрибьюторов, которые переживают очередной кризис, связанный с резким обвалом национальной валюты. Если к валютным и логистическим рискам добавить еще и 7% НДС, непонятно зачем введенный в апреле 2014 г., резкое снижение покупательной

Таблиця. Актуалізація проблематики здравоохранения в предвыборной кампании – 2014

	Батьківщина	Громадянська позиція	Народний фронт	Оппозиційний блок	Блок Петра Порошенка	Правий сектор	5.10	Самопоміч	Свобода	Сильна Україна
<b>Блок 1. Создание и внедрение альтернативных моделей оказания медицинской помощи населению</b>										
Альтернатива бюджетной медицине	+						+			
Децентрализация		+						+		
Создание единого медицинского пространства								+		
Повышение стандартов лечения				+		+				
Введение страхования (обязательного или добровольного)		+		+				+	+	+
<b>Блок 2. Влияние государства на увеличение средней продолжительности жизни украинцев</b>										
Сердечно-сосудистые заболевания		+						+		
Онкологические заболевания		+			+			+		
Социально опасные инфекционные заболевания										
<b>Блок 3. Эффективная политика в фармацевтическом секторе</b>										
Упрощение ведения аптечного бизнеса	+				+			+		
Прозрачность тендеров								+		
<b>Блок 4. Внедрение цифровых технологий в здравоохранении</b>										
Врачи							+	+		
Фармацевтические работники								+		
Медсестры								+		
<b>Блок 5. Создание современных информационных баз данных в системе здравоохранения</b>										
Создание современных информационных баз данных в системе здравоохранения					+			+		

способности населения, то начинаешь верить во всемогущую силу рынка. При этом государство не помогает фармсектору и населению в виде реимбурсации (покрытия расходов на лекарства) или копеймента (доплаты), а готовит все новые и новые регуляторные проекты по введению референтных цен, внесению изменений в лицензионные условия, регулированию надбавок в аптеках и т. д. В то же время, когда видишь на перекрестке 3-4 аптеки, которые борются за своего клиента, понимаешь, что именно здесь и есть настоящая конкурентная борьба, где цена играет особую роль. И ее особенно не завьшишь, поскольку покупатель сразу уйдет в соседнюю аптеку. Попытки введения государственных программ на уровне пациента – по гипертонии, по сахарному диабету – для рыночных аптек создают ряд проблем, поскольку продаж немного, а распорядители финансов обязательно будут искать нарушения и при желании найдут. Для фармацевтического ритейла, несмотря на все сложности, продолжающего выполнять функцию, от которой отмежевалось государство, – снабжать население лекарствами по конкурентным ценам, – важно, чтобы власть не меняла постоянно правила и не мешала работать.

Что касается тендерных закупок, это проблема надуманная и быстро решаемая при ликвидации коррупционной составляющей. Эффективное проведение тендеров, особенно по позициям вакцин и диагностических реактивов (которых нет в аптеке), на основе децентрализации закупок и использования современных логистических возможностей (заявки на уровне регионов, дробные закупки, экономия на хранении и т. д.) является достаточно несложным решением для новой власти. Не верю, что современная логистика не в состоянии решить столь простой вопрос – доставить препараты из точки А в точку Б. Важно убрать коррупционную составляющую, сделать тендеры прозрачными и поставить их под контроль пациентских организаций.

#### 4. Формирование условий для внедрения самоуправления в системе здравоохранения

Я знаю немного стран, в которой с профессией медика связаны такие негативные вещи, как низкие зарплаты, неуважение к труду врача, постоянная нелегальная деятельность, получение гонораров вне законодательного поля, поборы со стороны медицинских чиновников, отсутствие альтернативы для развития и рыночной смены места работы, поскольку 95% – это бюджетная медицина (исключая фармацевтику, стоматологию, репродуктологию, частную лабораторную диагностику, а также не более 5-7 реальных частных многопрофильных клиник в стране).

Во всем цивилизованном мире профессия медика является уважаемой и высокооплачиваемой, поскольку относится к сфере публичного доверия и регулируется профессиональными самоуправляемыми организациями, т. е. регуляторная роль государства в отношении этих профессиональных групп весьма ограничена. Для новых политиков важно оказать помощь медикам Украины, которых ни много ни мало около 1,3 млн, а именно врачам (более 150 тыс. человек), медицинским сестрам и младшим медицинским сестрам (более 900 тыс.), а также фармацевтическим работникам (около 150 тыс.), в создании самоуправляемых профессиональных организаций и выведении профессиональной деятельности медиков из-под контроля государства. И тогда бюрократический аппарат может снять с себя

вопросы последилового обучения, ведения реестров, аттестации, участия в этических спорах и многие другие аспекты, которыми заниматься не должен.

За примером не надо далеко ходить – в начале 1990-х Польша, Венгрия, Чехия и Словакия, а в начале 2000-х страны Прибалтики, Румыния и Болгария прошли этот путь. Медицина перечисленных стран получила мощный импульс для развития.

#### 5. Создание современных информационных баз данных в системе здравоохранения

Грустно, конечно, но факт – в Украине реальное состояние статистической информации в системе здравоохранения находится на уровне прошлого века. Продолжают превалировать бумажные носители на всех уровнях и по всем направлениям. Несмотря на наличие статистического центра при МЗ, информация, которая оттуда выходит, чаще всего неактуальна и недостоверна. Это обусловлено методологией сбора данных из регионов, устаревшими программами и аппаратурой. Мы должны понимать, что уровень зарплат сотрудников в госструктуре не позволяет привлекать высококлассных специалистов. Именно поэтому важнейшей задачей является создание условий для разработки, внедрения и функционирования баз данных в режиме онлайн в системе здравоохранения для принятия топ-менеджерами управленческих решений (реестры пациентов, статистическая информация о заболеваемости, смертности, инвалидности, деятельности ЛПУ, штате, потребности в медикаментах, диагностических услугах и т. д.).

Это важно и для пациентов. Когда я вижу разбухшие амбулаторные карточки с подклеенными анализами и пожелтевшими записями, понимаю, что система не работает. Возможно, что 200 лет назад, во времена Мудрова, от руки написанная история болезни была прогрессивным достижением, но сейчас – это нонсенс. Мудров как умный человек сегодня наверняка использовал бы компьютер. При этом параллельно в стране существуют компании, которые хранят данные миллионов пациентов в электронных базах с использованием «облачных» технологий, есть IT-разработчики для учреждений любого формата и формы собственности, продуктами которых успешно пользуются многие клиники как у нас в стране, так и за рубежом.

**Именно по этим 5 пунктам я просмотрел предвыборные программы ключевых партий, идущих на выборы, а также оценил высказывания и публикации лидеров партий по вопросам здравоохранения.**

Результаты моих изысканий представлены в таблице. Плюсом обозначено наличие в программе партии, высказываниях лидеров или ответственных за направление положений, отражающих намерение работать по этому блоку вопросов.

**Комментируя результаты анализа материалов предвыборной агитации, хотелось бы отметить позитивные моменты.**

✓ Возвращается тема единого медицинского пространства как средства эффективного использования ресурсов на территории общины, в т. ч. обеспечение доступа в т. н. закрытые клиники.

✓ Децентрализация – важная часть реформы системы здравоохранения. Роль государства в системе здравоохранения должна снижаться.

✓ Новые партии активно говорят о важности самоуправления в системе здравоохранения и легитимизации доходов медиков. Важно, что одна из партий обратила внимание на медицинских сестер, которые незаслуженно забыты. Все сосредоточилось на врачах и фармацевтах, притом что роль медицинских сестер в нашей стране невозможно переоценить. Если не помочь этой незащищенной группе, то скоро некому будет выполнять назначения врачей.

✓ Появились переходные формы от ничего не значащих лозунгов «Мы – за здоровую нацию!» к более конкретным версиям «Мы озабочены проблемой сердечно-сосудистой смертности – основным убийцей украинцев».

✓ Впервые затронуты вопросы создания единого современного информационного поля в системе здравоохранения.

✓ Неожиданно мало спекуляций на фармацевтической тематике и обещаний типа «После нашего прихода в парламент вернем цены на лекарства к уровню начала 2014 года», а также меседжей «Сделаем медицину доступной, современной и эффективной путем повышения финансирования в 10 раз», естественно, без указания источников для такого повышения.

**Вместе с тем присутствует ряд негативных моментов.**

✓ Партии, за редким исключением, практически не уделили внимания реформированию системы здравоохранения в своих программах. Главный меседж старых партий: «Сначала выберите, а потом будем думать на эту тяжелую тему».

✓ В большинстве партий нет специалистов, советников/консультантов по вопросам здравоохранения. Есть врачи, разбирающиеся в тонкостях своей профессии, или ученые-медики, знающие научную проблематику. Похоже, что политтехнологам на этих выборах проблема здравоохранения не интересна.

✓ Любимый конек – страховая медицина (в основном, обязательное страхование), сути и рисков которой особенно никто не касается, а также стандарты лечения.

✓ Вне фокуса внимания принципы реального равенства лечебно-профилактических учреждений разных форм собственности. Акцент на бюджетные клиники и улучшение их работы. Но без реальной конкуренции со стороны рынка они работать лучше не станут.

✓ Любимая тема – борьба с коррупцией вообще и с взятками в системе здравоохранения в частности.

✓ Также любят бороться с коррупцией в фармацевтике вообще, без понимания разницы между теневым ценообразованием при проведении тендерных закупок (большая коррупционная составляющая на откаты) и рыночным уровнем цен в аптеках (конкуренция, влияние девальвации национальной валюты и последующих валютных рисков у компаний-дистрибьюторов).

✓ Много лозунгов типа: «Мы дадим человеку заработать, а за деньги он найдет, где и у кого лечиться». Звучит неплохо, но система не может ждать, пока украинцу дадут заработать. Это как домна – погаснет, а заново запускать очень дорого.

**Обращают ли внимание украинцы, которые нуждаются в качественной медицинской услуге, на реальные планы, которые их будущие избранники предлагают в этом направлении? Посмотрим. Планирую вернуться к этой теме через 100 дней после окончания выборов, чтобы оценить, кто и как будет реализовывать свои программные обещания, улучшая и реформируя украинское здравоохранение.**

# Современная терапия стресс-зависимой патологии в неврологической практике

**В XXI веке хорошо известная всем проблема хронического стресса независимо от его генеза стала толчком для развития так называемых болезней цивилизации. К ним относят неврозоподобные состояния, психосоматические расстройства и, безусловно, цереброваскулярную патологию (ЦВП), которые не только дестабилизируют психоэмоциональное состояние человека, но и часто являются факторами развития тревожных и депрессивных состояний. В связи с этим важное значение имеет проведение своевременной диагностики и адекватной фармакотерапии данной патологии. Своим опытом в поиске медикаментозных методов коррекции стресс-зависимых расстройств поделился один из ведущих психофармакологов, кандидат медицинских наук Сергей Георгиевич Бурчинский (Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев).**



С.Г. Бурчинский

– Стрессиндуцированная патология возникает в результате нарушений на всех уровнях регуляции: нейромедиаторных систем, нейрональном, обеспечения трофических и нейропластических процессов. Исходя из этого, нужно акцентировать внимание на том, что первое место в современной фармакотерапии отводится адекватному применению нейро- и психотропных средств, действие которых направлено на нормализацию регуляторных процессов в головном мозге.

К основным группам нейро- и психотропных средств, применяемых сегодня в неврологической практике, относят ноотропы, седативные, снотворные, антидепрессанты и анксиолитики.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ноотропы – это средства, обладающие прямым активирующим воздействием на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие стойкость организма к внешним агрессивным воздействиям (гипоксия, травмы, интоксикации). Среди всех нейро- и психотропных средств ноотропы выделяются своим нейропротекторным действием, т.е. защитным, нормализующим влиянием на нейромедиаторные процессы и клеточный метаболизм в центральной нервной системе (ЦНС). В клинической практике они применяются прежде всего как компоненты лечения когнитивных нарушений.

Ноотропные средства классифицируют следующим образом.

1. С доминирующим воздействием на интеллектуально-мнестические функции – истинные ноотропы:

- рашетамовые производные (пирацетам, прамирацетам, оксирацетам);
- холинергические вещества (холина хлорид, галантамин, ацетил-L-карнитин и др.);
- нейропептиды и их аналоги (АКТГ, соматостатин, вазопрессин);
- вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (глутаминовая кислота, мемантин).

2. Смешанного действия с широким спектром эффектов – нейропротекторы:

- активаторы метаболизма мозга (ксантиновые производные, пентоксифиллин и др.);
- вазотропные средства (ницерголин, винпоцетин и др.);
- антагонисты кальция (нимодипин, циннаризин и др.);
- антиоксиданты (пиритинол, мексидол и др.);

– вещества, влияющие на систему гамма-аминоасляной кислоты (гамма-аминоасляная кислота, гопантеновая кислота, никотиноил-гамма-аминоасляная кислота, гамма-амино-бета-фенилмасляная кислота);

– вещества из разных групп (метиламидэтил-имидазолдикарбонат, женьшень, гинкго, церебролизин).

При фармакопрофилактическом воздействии в условиях длительного хронического стресса на донологическом уровне ноотропы могут предупреждать последующее развитие одной из форм болезней цивилизации. Значительное количество неврологических заболеваний сопровождается тревожными и депрессивными расстройствами разной степени выраженности. Какие же основные клинические особенности современных депрессий? Во-первых, преобладание тревожного компонента в клинической картине заболевания – примерно в 77% случаев. Во-вторых, частое сочетание депрессивных и соматических проявлений.

А в-третьих, доминирование соматовегетативной составляющей в симптоматике, а также рост количества стертых, субдепрессивных форм с одновременным увеличением частоты случаев резистентности к применению антидепрессивной терапии (Н.А. Марута, 2001).

Какие же группы лекарственных средств оптимально подходят для эффективной и безопасной терапии различных форм депрессии? Раньше с этой целью широко использовали трициклические антидепрессанты (ТЦА), но сегодня они не могут рассматриваться как препараты выбора для лечения депрессии и стресс-зависимой патологии в неврологической практике. Это связано с наличием большого спектра побочных эффектов, а также немалым количеством недостатков у этих лекарственных средств. В частности, к ним относятся следующие:

- недостаточная избирательность фармакологического действия и узость терапевтического индекса (интервала между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами);
- отсутствие у многих представителей направленного вегетостабилизирующего эффекта;
- неблагоприятное влияние на когнитивные функции;
- обширный потенциал межлекарственных взаимодействий (соответственно, возрастание риска побочных реакций и непрогнозируемых результатов лечения);
- значимые возрастные ограничения применения, связанные с фармакодинамикой и фармакокинетикой (например, нежелательность использования в гериатрической практике);
- сложности в организации амбулаторного лечения и в достижении комплаенса;
- наличие значительной популяции рефрактерных пациентов.

Сейчас широко применяются такие препараты, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС – флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин), которые отличаются мощностью эффекта и влиянием на те или иные проявления депрессивного синдрома. Они безопаснее ТЦА, но и у них есть ряд недостатков, а именно:

- проявление у определенного количества пациентов таких нежелательных эффектов, как седация, нарушение сексуальной функции, в ряде случаев более или менее выраженное холинергическое действие;
- наличие фармакорезистентности у определенной популяции пациентов;
- достаточно высокая стоимость препаратов нового поколения.

В связи с этим большой интерес в неврологии представляют антидепрессанты с принципиально новым механизмом действия. Они влияют не на механизмы обратного захвата нейромедиаторов, а на различные типы рецепторов. Классическим представителем данной группы антидепрессантов является миансерин, который обеспечивает тимоаналептическое (блокада  $\alpha_2$ -адренорецепторов), вегетостабилизирующее (блокада постсинаптических 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов), седативное и снотворное действие (блокада  $\alpha_2$ -адренорецепторов и H<sub>1</sub>-рецепторов). В результате комплексного влияния на все вышеперечисленные структуры происходит нормализация рецепторного баланса, что обеспечивает стойкий антидепрессивный и анксиолитический эффекты.

Еще один момент, на котором нужно акцентировать внимание, – выбор безопасного современного анксиолитика. Ведь, как известно, тревога относится к наиболее частым психопатологическим состояниям, сопровождающимся соматическими симптомами и возникающим

при соматических расстройствах. Большинство анксиолитиков (бензодиазепины, производные дифенилметана – гидроксизин, производные азаспироканедиона – буспирон, производные бензоксазина – этифоксин) обладают выраженным в той или иной степени противотревожным эффектом, однако являются проблемными в плане безопасности (бензодиазепины) либо не обладают необходимой доказательной базой с позиций современной медицины. В связи с этим основные требования к анксиолитику нового поколения выглядят следующим образом:

- устранение всего комплекса тревожно-невротических проявлений;
- обеспечение поддержания привычного ритма жизни и социальной активности (работа, учеба и т.п.);
- безопасность (минимальное количество побочных эффектов, отсутствие серьезных побочных реакций);
- сочетаемость с другими сомато- и психотропными средствами в рамках комплексной терапии (минимальный потенциал лекарственного взаимодействия);
- удобство применения для врача и пациента;
- экономичная и медицинская доступность.

Относительно использования снотворных препаратов тоже существуют определенные нюансы. Так, например, бензодиазепины и Z-препараты (зопиклон, золпидем) подтвердили свою эффективность как снотворные средства, но наличие ряда побочных реакций (зопиклон) и ограниченность возможностей своего применения (залеплон) сужает спектр их применения в медицинской практике. Нужно стараться подобрать такой гипнотик, который соответствовал бы следующим критериям:

- способность быстро вызывать сон, близкий к физиологическому, без нарушений его структуры и ночных пробуждений;
- сохранение бодрости и хорошего самочувствия на протяжении дня (отсутствие постсомнического синдрома);
- отсутствие сопутствующих соматогенных и психогенных эффектов;
- отсутствие перекрестной токсичности и клинически значимого взаимодействия с другими препаратами;
- отсутствие риска привыкания, зависимости и передозировки.

Большинству из вышеперечисленных требований соответствует отечественный препарат Меновален, который обладает мягким седативным и снотворным действием. Он представляет собой комбинацию липофильного комплекса валерианы и мяты. Широкий спектр действия липофильных биологически активных веществ (БАВ) этих растений идеально подходит для лечения и профилактики астеноневротического синдрома (усталости, слабости, раздражительности, перепадов настроения, снижения трудоспособности, нарушения аппетита и сна, тахикардии).

Благодаря недавним исследованиям было обнаружено до 120 БАВ только в экстракте корня валерианы. В результате действия ряда из них в составе Меновалена реализуются следующие сомнологические эффекты:

- улучшение качества сна (уменьшение периода засыпания и количества ночных пробуждений), ощущение удовлетворения сном;
- оптимизация структуры сна (удлинение фазы глубокого сна);
- отсутствие постсомнического действия (субъективно – отсутствие жалоб на утреннюю вялость, слабость, головную боль; объективно – отсутствие психомоторных и когнитивных изменений).

– отсутствие клинически значимых побочных эффектов, риска передозировки и потенциала лекарственного взаимодействия дает возможность говорить о безопасности и хорошей переносимости Меновалена у различных категорий пациентов.

Нужно отметить, что стратегически важным направлением в терапии стресс-зависимых расстройств является адекватная фармакологическая коррекция начальных симптомов нарушения функции ЦНС именно на этапе «предболезни». Ведь широко распространенные и хорошо известные «синдром менеджера» и синдром хронической усталости представляют собой доклинические проявления стресс-зависимой патологии, которые при их игнорировании легко могут трансформироваться в ту или иную форму болезни цивилизации.

С целью фармакопрофилактики «синдрома менеджера» и синдрома хронической усталости можно использовать препараты валерианы, обладающие седативным, снотворным, спазмолитическим и вегетостабилизирующим эффектами. Однако, в соответствии с отчетом Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) 2007 г., традиционные монопрепараты валерианы (настойка и сухой экстракт в таблетках) не отвечают современным стандартам из-за нестабильности содержания ее основных биологически активных компонентов в конечном продукте, что обуславливает нестойкость клинко-фармакологического действия. В то же время на отечественном фармацевтическом рынке хорошо себя зарекомендовал препарат Валерика благодаря новым возможностям, достигаемым при инновационной технологии обработки корня валерианы. При его производстве применяется оригинальная технология подготовки растительного сырья, что позволяет избежать сложных диффузионных процессов высвобождения БАВ и обеспечить максимальную сохранность последних.

Комплексный фармакологический эффект Валерики обусловлен общим действием БАВ, содержащихся в корне валерианы, которые находятся в нативном (естественном) состоянии. В процессе производства препарата не используются токсических красителей, как в случае классической настойки валерианы. Также отсутствует влияние высоких температур, разрушающих большинство БАВ.

Суммарное действие всего нативного биологически активного комплекса корня валерианы позволяет успешно использовать Валерику в стратегии фармакопрофилактики при длительном применении в качестве успокоительного средства, при нервном возбуждении, бессоннице и других астеноневротических состояниях.

Оптимальная суточная доза Валерики составляет 350 мг. Курс лечения довольно прост – 1 капсула 2-3 раза в сутки на протяжении 2-3 нед с возможностью повторного курса через 2-3 мес.

Таким образом, своевременная профилактика и адекватная фармакотерапия стресс-зависимых психоэмоциональных расстройств является одним из важнейших компонентов улучшения качества жизни и предупреждения последующего развития болезней цивилизации.

Подготовила Людмила Онищук



# МЕНОВАЛЕН

*Дозволь собі спокій!*



Р.П. №UA 5279/01/01 від 11.11.11 р.

Комбінований препарат рослинного походження  
(ліпофільний комплекс валеріани та м'яти)

## **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ:**

 **нервові збудження**  
 **неспокій**

 **дратівливість**  
 **розлади сну**

Побічні реакції виникають рідко, є оборотними, розвиваються зазвичай у разі застосування препарату протягом тривалого часу та значного перевищення рекомендованих доз.

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, виражена артеріальна гіпотензія.  
Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.  
Повна інформація міститься в інструкції.

# ЛИРИКА

ПРЕГАБАЛИН

БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ. СТОЙКИЙ РЕЗУЛЬТАТ.

✓ **Нейропатическая боль**

✓ **Генерализованное тревожное расстройство**



**ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2014<sup>5</sup>**



**Вырваться из замкнутого круга боли и тревоги**

- **Ощутимый эффект через 3 дня терапии<sup>1</sup>**
- **Значительное снижение боли – минимум на 60%<sup>2</sup> – и сохранение эффекта при длительном применении (более 1 года)<sup>3</sup>**
- **Удобное дозирование<sup>4</sup>**

Литература:

1. M. Rowbotham, J. Young, U. Sharma et al. Pregabalin shows reduction in pain by day three of treatment: Analysis of daily pain scores. Poster presented at APS, 2003, March 20-23.
2. M. Brasser, R. Mallison, C. Tilke et al. Efficacy and Tolerability of Pregabalin In Patients with Peripheral Neuropathic Pain in real-life Settings. Poster presented at EFNS-2006, September 2-5.
3. D'Urso De Cruz E., Dworkin R.H., Stacey B. et al. Long-term treatment of painful DPN and PHN with pregabalin in treatment-refractory patients. Poster presented at: American Diabetes Association; 2005, June 10-14; San Diego, Calif.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика. РС №UA/3753/01/02, №UA/3753/01/04 от 25.05.2010
5. XV ежегодный конкурс профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея 2014», доступно по ссылке <http://panacea.ua/>

Лирика (прегабалин) капсулы, по 75 и 150 мг, по 14 и 56 капсул в упаковке.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания для применения:** Нейропатическая боль у взрослых; эпилепсия (как способ дополнительной терапии парциальных (частичных) приступов со вторичной генерализацией и без нее); генерализованные тревожные расстройства у взрослых; фибромиалгия. **Способ применения и дозы:** Препарат Лирика принимают перорально независимо от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 75 мг дважды в сутки. Лирика эффективна при применении в дозах от 150 до 600 мг/сутки. Для большинства пациентов оптимальная доза препарата составляет 150 мг дважды в сутки. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активной субстанции или какому-либо другому компоненту препарата. **Побочное действие:** Наиболее частыми проявлениями побочного действия были головокружение и сонливость. Побочные явления чаще были легко и умеренно выраженными. Наблюдалось также увеличение аппетита, эйфорическое настроение, спутанность сознания, уменьшение либидо, раздражительность, атаксия, нарушения внимания, координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезия, нечеткость зрения, диплопия, сухость во рту, запор, рвота, метеоризм, эректильная дисфункция, утомляемость, периферические отеки, ощущение опьянения, отек, нарушения походки. **Особенности применения:** Данные о применении препарата Лирика для лечения беременных женщин в достаточном объеме отсутствуют. Препарат может вызывать головокружение и сонливость, потому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем и работать с техникой до тех пор, пока не станет известно, как именно препарат влияет на способность к такой деятельности. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Поскольку Лирика в основном экскретируется в неизменном виде с мочой, поддается незначительному метаболизму в организме человека, не ингибирует *in vitro* метаболизм других препаратов и не связывается с белками крови, то маловероятно, что прегабалин может вызывать фармакокинетическое медикаментозное взаимодействие или быть объектом подобного взаимодействия. **Фармакологические свойства:** Прегабалин связывается с вспомогательной субъединицей ( $\alpha 2$ - $\delta$ -белок) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, вытесняя [3H]-габапентин во время эксперимента. **Условия отпуска:** По рецепту.

Регистрационные свидетельства №. UA/3753/01/02, UA/3753/01/04 от 25.05.2010 г.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.



За дополнительной информацией обращаться в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. 03680, г.Киев, ул.Амосова, 12. Бизнес –Центр «Horizon Park» 12 этаж. Тел.(044) 291-60-50