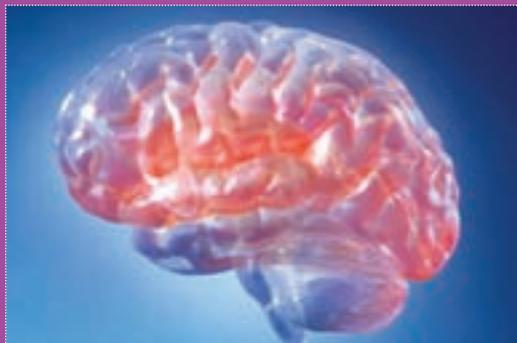


# CONSILIUM MEDICUM

Приложение к журналу Consilium Medicum



# НЕВРОЛОГИЯ

№2  
2009

Хирургия инсульта

Ишемия головного мозга

Дисциркуляторная энцефалопатия:  
право на диагноз

Болезнь Паркинсона.  
Возможности диагностики  
и лечения

Современный подход  
к терапии боли

Расстройства сна.  
Помощь пожилому пациенту

Нарушения памяти как  
междисциплинарная проблема

Издательский холдинг «Медиа Медика»  
Почтовый адрес: Москва, 127055, а/я 37  
Телефон: (495) 926-2983  
E-mail: media@con-med.ru

**CONSILIUM MEDICUM**  
приложение  
**НЕВРОЛОГИЯ №2 (2009)**

**Директор издательства**  
С.А. Дроздовская

**Главный редактор издательства**  
П.В. Морозов

**Главный редактор журнала**  
Б.А. Филимонов

**Научный редактор**  
А.В. Шухова

**Директор по маркетингу и продажам**  
Т.Л. Скоробогат

**Менеджер по работе  
с подписчиками**  
Самойлина Наталья Евгеньевна  
тел.: (495) 926-29-83, доб. 125  
e-mail: samolina@con-med.ru

**Отдел распространения**  
О.В. Рынгач

**Генеральный директор**  
А.Ю. Борисов

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.  
Зарегистрирован в Государственном комитете Российской  
Федерации по печати.  
Рег. номер: ПИ № ФС77-25114

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов.  
В статье представлена точка зрения авторов, которая  
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журналах или  
на сайте издательства, допускается только  
с письменного разрешения редакции.  
Все права защищены. ©2009 «Медиа Медика»

# СИЛА ДВИЖЕНИЯ

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

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

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

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

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

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

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

## 1 РАЗ В СУТКИ

# Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

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

### Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®, МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеоартроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст. при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планиующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница "Рэдиссон-Славянская", Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

Литература: 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in ash te pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004; 26(5):667-679. 2. Данные компании MSD. Перед назначением препарата АРКОКСИА® пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению, в особенности с разделами, посвященными, противопоказаниями и мерам предосторожности.



Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк. 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2. Тел.: (495) 941-82-75. Факс: (495) 941-82-76. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Аркоксия® Зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права MSD Idea Inc, Glatfbrugg, Switzerland, 2009. Все права защищены. 07-11-АХХ-2009-РУСА-013(W-1245704)-J.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОСТРАЯ НЕВРОЛОГИЯ

<b>Тактика хирургического лечения геморрагического инсульта</b> В.В.Крылов, В.Г.Дашьян	4
---	---

<b>Хирургическое лечение гипертензивных гематом мозжечка</b> В.В.Крылов, В.Г.Дашьян	9
--	---

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

<b>Применение препарата Агренокс у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне стеноокклюзирующего процесса</b> Д.Р.Хасанова, Ю.В.Житкова	14
--	----

<b>Нарушения памяти как междисциплинарная проблема</b> Ю.Э.Азимова, Г.Р.Табеева	18
--	----

<b>Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона</b> Д.В.Артемов, А.В.Обухова	22
---	----

<b>Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Вопросы диагностики и лечения</b> Л.В.Стаховская, В.В.Гудкова	28
--	----

## НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

<b>Применение нимесулида у пациентов с болью в нижней части спины</b> П.Р.Камчатнов, Б.В.Радыш, А.В.Кутенев, А.Ю.Казаков	34
---	----

<b>Диагностика и лечение боли в спине</b> О.В.Воробьева	38
--	----

<b>Эторикоксиб (Аркоксия) в терапии болей в спине</b> Я.И.Левин, А.М.Кудакова	42
--	----

<b>Диагностика и лечение вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии</b> О.С.Левин	44
---	----

<b>Флупиртин (Катадолон) – нестандартный подход в терапии боли</b> В.В.Алексеев, А.П.Рачин, Е.В.Подчуфарова	50
--	----

<b>НЕВРОЛОГИЯ ПОГРАНИЧНЫХ РАССТРОЙСТВ</b> <b>Лечение расстройств сна у людей пожилого возраста с нарушением когнитивных функций</b> С.П.Маркин	55
--	----

<b>Блокаторы кальциевых каналов в лечении когнитивных нарушений и деменции</b> В.В.Захаров	60
---	----

---

### Редакционный совет журнала Consilium Medicum по неврологии и нейрохирургии:

А.Н. Бойко  
Е.И. Гусев  
И.В. Дамулин

Т.Л. Демина  
П.Р. Камчатнов  
В.В. Крылов

О.С. Левин  
В.И. Скворцова  
З.А. Суслина

А.И. Федин  
Н.Н. Яхно

# Тактика хирургического лечения геморрагического инсульта

В.В.Крылов, В.Г.Дашьян

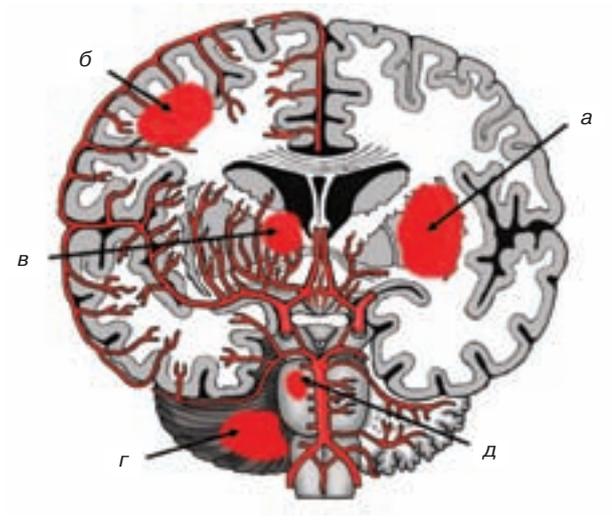
НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва;

Кафедра нейрохирургии и нейрореанимации Московского государственного медико-стоматологического университета

**И**нсульт занимает одно из ведущих мест среди причин смертности населения. У каждого 7-го больного с инсультом имеется геморрагический характер апоплексии, летальность от которого составляет 40–50%, а инвалидизация достигает 75%, причем 10% инвалидизированных больных прикованы к постели. Заболевание носит большой социальный характер, поскольку распространено среди трудоспособного населения. Несмотря на отсутствие до настоящего времени доказанного преимущества хирургического лечения над консервативным, в течение последних трех десятилетий нейрохирургами проводится активный поиск и внедрение в практику новых методов лечения первичных внутримозговых гематом.

Выбор метода лечения зависит от характера кровоизлияния и тяжести состояния больных. В зависимости от расположения кровоизлияния по отношению к внутренней капсуле и долям мозга супратенториальные инсультные гематомы подразделяют на путаменальные (латеральные), таламические (медиальные), субкортикальные (лобарные). Таламические кровоизлияния расположены медиальнее внутренней капсулы, путаменальные – латеральнее. Лобарные или субкортикальные кровоизлияния расположены близко от коры больших полушарий и час-

**Рис. 1. Анатомические варианты инсультных гематом:** а – путаменальная гематома, б – субкортикальная гематома, в – таламическая гематома, г – гематома мозжечка, д – гематома моста.



**Рис. 2. Компьютерные томограммы (КТ) больных с различными формами ГИ:** а – субкортикальная гематома; б – путаменальная гематома; в – таламическая гематома; г – гематома мозжечка; д – гематома ствола.

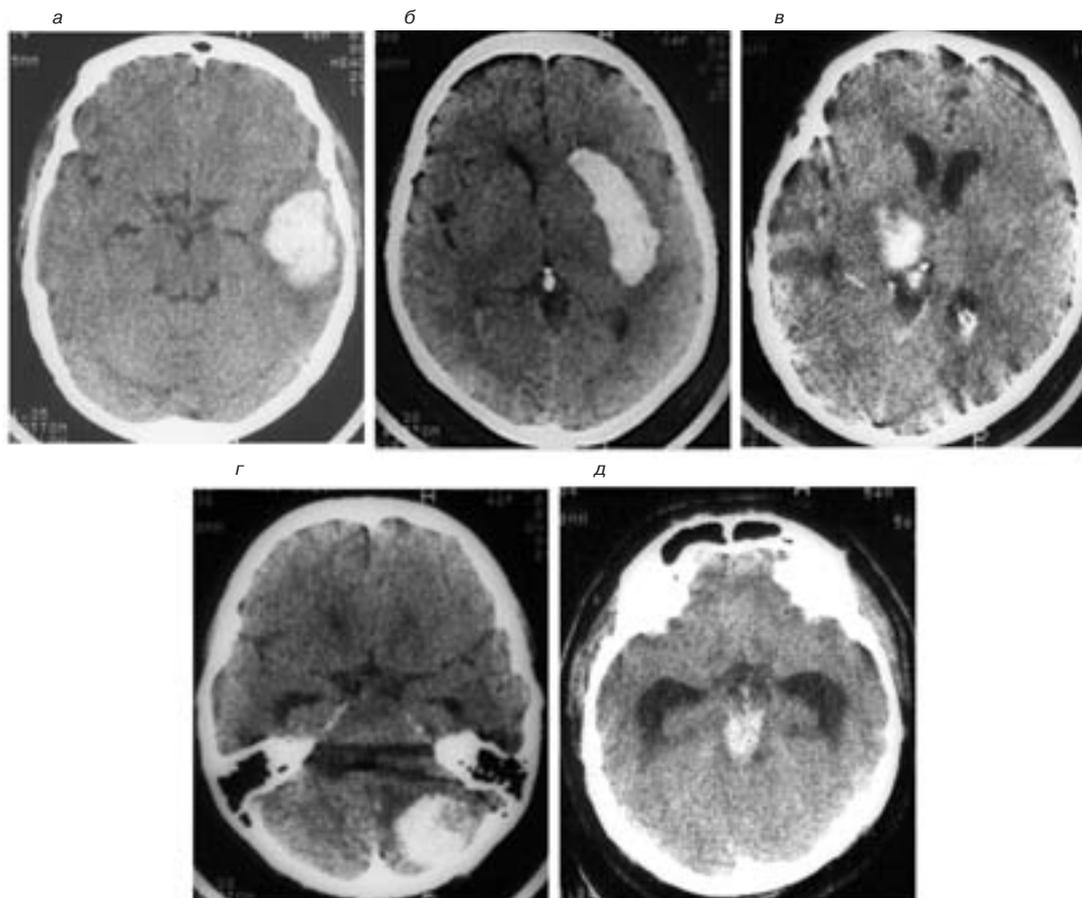


Рис. 3. Выбор метода хирургического лечения субкортикальных и мозжечковых кровоизлияний.



то не распространяются за пределы одной доли мозга. При распространении путаменального или таламического кровоизлияния на внутреннюю капсулу говорят о смешанном характере гематомы. Отдельно выделяются кровоизлияния в мозжечок и варолиев мост (рис. 1, 2).

Наиболее часто встречаются путаменальные кровоизлияния – в 54% случаев. Субкортикальные кровоизлияния обнаруживают у 17% больных, таламические – у 14%, мозжечковые – у 8% и мостовые – у 7%.

Основная цель хирургического лечения больных с геморрагическим инсультом (ГИ) заключается в максимально полном удалении сгустков крови, с минимальным повреждением окружающей паренхимы мозга с целью уменьшения масс-эффекта, увеличения регионального мозгового кровотока, снижения локального и общего внутричерепного давления, уменьшения высвобождения из гематомы нейротоксических веществ.

Проведение раннего хирургического лечения больных с ГИ имеет четкие патогенетические предпосылки. Чем раньше выполнена операция, тем лучше результат. Тем не менее известно и о положительном эффекте операций, проведенных даже на 3–4-й неделе после кровоизлияния. Подобная тактика также имеет под собой основу в свете современных знаний о токсическом и воспалительном процессах, связанных с длительным наличием у больного внутримозговой гематомы. Ставится под сомнение лишь необходимость операций в первые 6–12 ч после кровоизлияния, когда наиболее высок риск повторных кровотечений.

Хирургическое лечение показано при субкортикальной и путаменальной гематоме объемом более 20–30 см<sup>3</sup>, сопровождающейся дислокацией мозга и выраженным неврологическим дефицитом; кровоизлиянии в мозжечок объемом более 10–15 см<sup>3</sup>, приводящем к компрессии IV желудочка и/или окклюзионной гидроцефалии. Обсуждается целесообразность хирургического вмешательства при гематомах таламуса объемом более 10 см<sup>3</sup> и гематомах ствола, сопровождающихся грубым неврологическим дефицитом.

К отбору больных для операции необходимо подходить очень тщательно, учитывая общую тяжесть состояния. Операции у крайне тяжелых пациентов, престарелых или имеющих выраженную соматическую патологию не оправданы, поскольку сопровождаются высокой послеоперационной летальностью независимо от метода операции. Внедрение малоинвазивных методов лечения расширило возможности нейрохирургов, позволило оперировать больных, которым раньше по различным причинам открытую операцию не производили (глубинное расположение кровоизлияния, тяжелое состояние пациента, соматическая патология, высокий риск общего обезболивания и продленная искусственная вентиляция легких и др.). Абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению является глубокое угнетение сознания (менее 7 баллов по шкале комы Глазго), относитель-

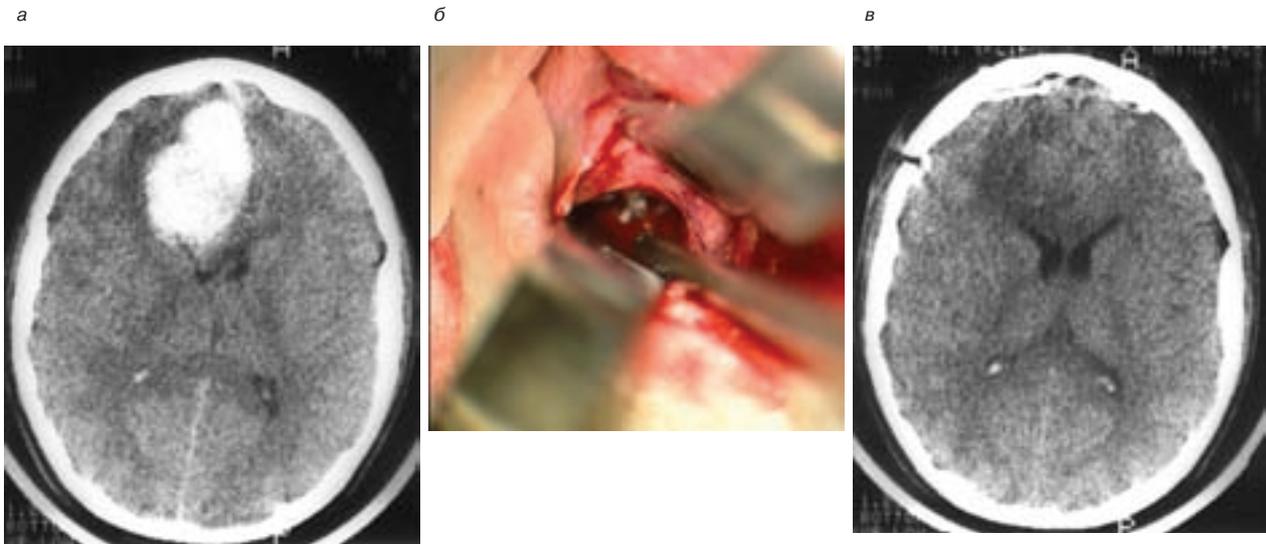
## Единственный вазоактивный препарат с выраженным ноотропным и метаболическим действиями



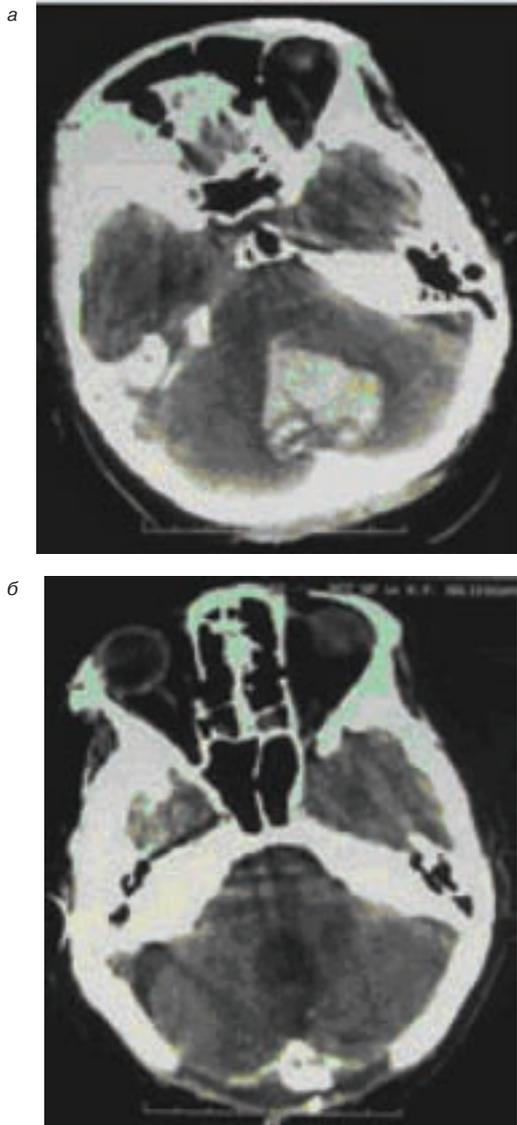
П№ 014499/01 и П№ 014499/02

- Восстанавливает перфузию и метаболизм тканей мозга
- Улучшает память, концентрацию внимания, зрение, слух
- Повышает работоспособность
- Уменьшает головокружение, шум в ушах
- Уменьшает интенсивность, частоту и продолжительность приступов мигрени

**Рис. 4. Хирургическое лечение больного с субкортикальной гематомой:** а – КТ до операции. Гематома правой лобной доли 34 см<sup>3</sup>; б – интраоперационная фотография. Мозговая рана разведена шпателями, производится аспирация гематомы; в – КТ после операции. Гематома удалена. Ишемия правой лобной доли в зоне удаленной гематомы.



**Рис. 5. КТ больной с гематомой мозжечка:** а – до операции. Гематома червя и обоих полушарий мозжечка 17 см<sup>3</sup>. Сдавление и гематомпазда IV желудочка; б – после операции. Гематома удалена. Порэнцефалическая киста IV желудочка.



**Рис. 6. Выбор метода хирургического лечения путамёнальных кровоизлияний.**

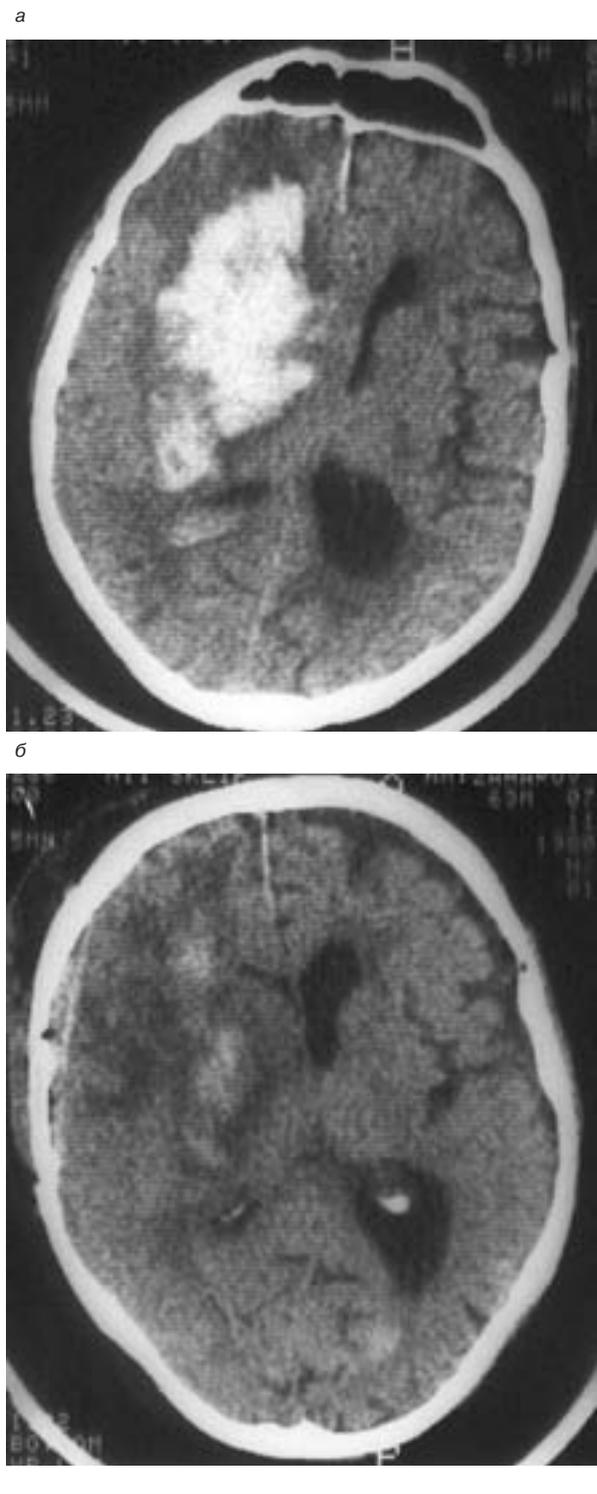


ными – возраст более 70–75 лет, коагулопатия и другие тяжелые сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая, почечно-печеночная недостаточность, сахарный диабет в стадии декомпенсации). Факторами, обуславливающими неблагоприятный исход в хирургии инсультов, являются максимальный диаметр гематомы – более 5 см или объем более 80 см<sup>3</sup>, сопровождающиеся развитием комы, наличие массивного вентрикулярного кровоизлияния (более 20 см<sup>3</sup>), поперечная дислокация мозга более 8 мм, рецидивирующий характер кровоизлияния.

Операции по поводу ГИ можно разделить на 2 группы: жизнепасающие и функциональные. В 1-м случае вмешательство направлено на устранение поражений жизненно важных структур мозга (ствола), во 2-м – функционально важных проводящих путей, например внутренней капсулы. Граница между этими группами очень приближительна. Небольшая по объему гематома, не вызывающая дислокации ствола, может сопровождаться грубым неврологическим дефицитом вследствие поражения пирамидного тракта, приводить к тяжелой инвалидизации больного и развитию многочисленных осложнений (пневмония, пролежни, уросепсис, депрессия и др.), которые часто являются непосредственной причиной смерти пациента. Поэтому многие функциональные операции при ГИ можно рассматривать как жизнепасающие.

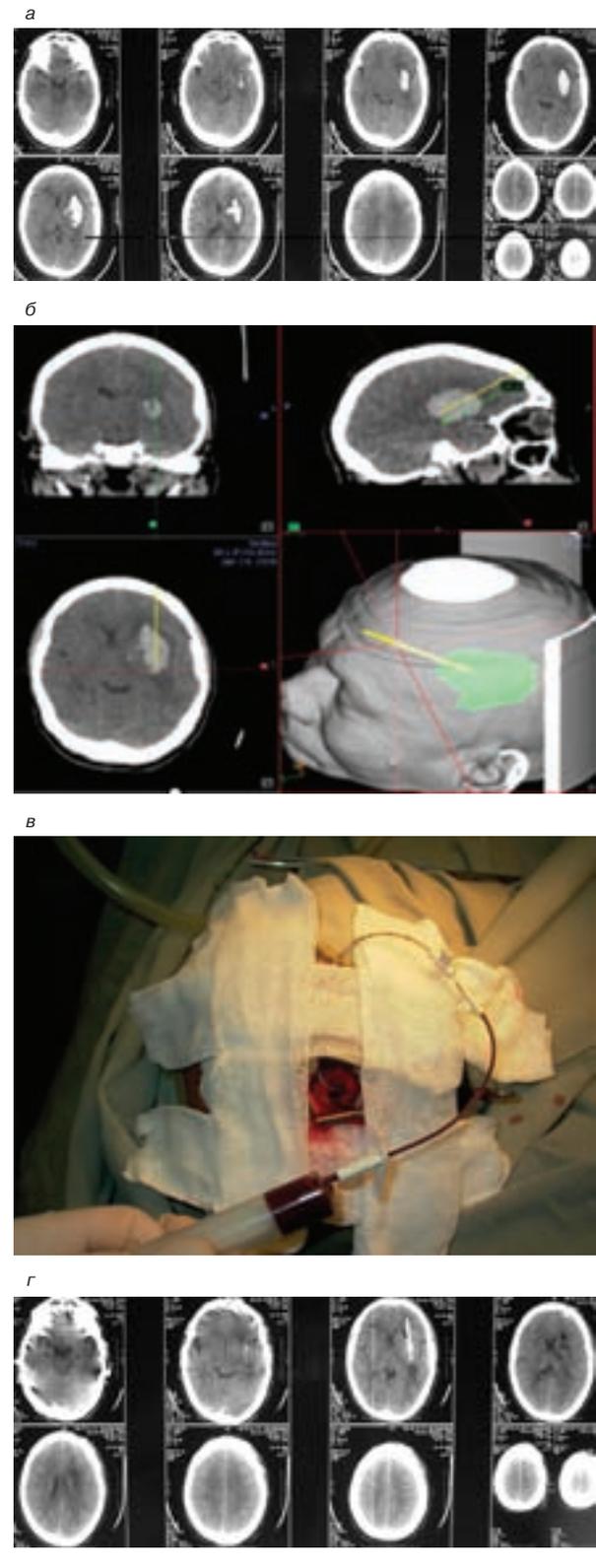
Открытые операции (краниотомия, энцефалотомия) показаны в 3 случаях: при субкортикальных гематомах, при гематомах мозжечка и при путамёнальных кровоизлияниях, при которых быстро развивается ухудшение состояния – требуется немедленная декомпрессия. У больных с субкортикальными и мозжечковыми гематомами

**Рис. 7. КТ больного с путаменальной гематомой:** а – до операции. Путаменальная гематома справа 70 см<sup>3</sup>. Поперечная дислокация 9 мм; б – после операции. Зона ишемии с геморрагическим пропитыванием в области удаленной гематомы 80 см<sup>3</sup>.



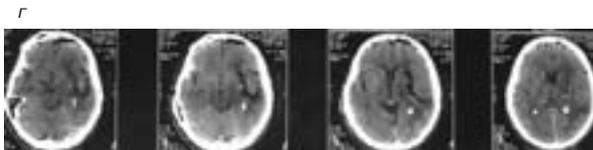
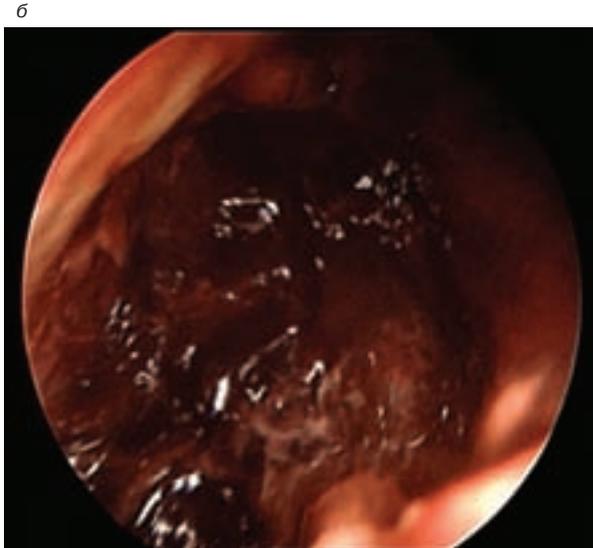
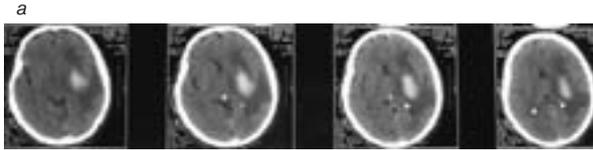
операцию производят только после выполнения церебральной ангиографии и исключения сосудистой мальформации. Открытая операция у них, как правило, не сопровождается значительным операционным повреждением мозга и не приводит к усугублению неврологического дефицита, а кроме того, позволяет производить полноценную ревизию полости гематомы и удаление возможной ангиографически негативной мальформации (рис. 3–5). Послеоперационная летальность при открытых операциях у больных с субкортикальными гематомами составляет 16%, с кровоизлияниями в мозжечок – 25%.

**Рис. 8. Хирургическое лечение больного с путаменальной гематомой методом пункционной аспирации и локального фибринолиза:** а – КТ до операции. Левосторонняя путаменальная гематома 30 см<sup>3</sup>; б – фотография с навигационной установки. Построена трехмерная реконструкция расположения гематомы и рассчитана траектория ее пункции (желтая линия); в – интраоперационная фотография. Аспирация жидкой части гематомы; г – КТ через 24 ч от начала локального фибринолиза. Гематома лизирована и аспирирована полностью. В полости бывшей гематомы визуализируется дренаж.



У ранее компенсированного больного с путаменальной гематомой при быстро нарастающей дислокации ствола открытая операция рассматривается как этап реанимаци-

**Рис. 9. Хирургическое лечение больного с путаменальной гематомой методом нейроэндоскопии:** а – КТ до операции. Подострая левосторонняя путаменальная гематома 38 см<sup>3</sup>; б – вид в эндоскоп. После аспирации жидкой части и заполнения образовавшейся полости физиологическим раствором видны более плотные сгустки крови; в – аспирация жидкой части гематомы; г – КТ после операции. Гематома удалена. Ликворная киста с включениями воздуха в области бывшей гематомы.



онного пособия и преследует цель спасения жизни. Во всех других случаях риск летального исхода или грубого неврологического дефицита после подобного открытого вмешательства такой же, как при консервативной терапии (рис. 6, 7).

Совершенствование малоинвазивных технологий в нейрохирургии позволило проводить операции менее травматичные, чем традиционные открытые вмешатель-

ства путем энцефалотомии. К ним относят операции, заключающиеся в пункции гематомы через небольшое трепанационное отверстие и удаление ее одновременно с применением различных аспираторов или нейроэндоскопа, а также операции с использованием локального фибринолиза кровоизлияния. В последнем случае в гематоме после пункции и аспирации жидкой части оставляют дренаж, через который в течение определенного времени вводят фибринолитик и выводят лизированную кровь. Такие операции в настоящее время получили широкое распространение. Использование нейроэндоскопа позволяет осуществлять удаление гематомы через небольшое отверстие, но под контролем зрения.

Достижения нейронавигации дали возможность выполнять доступ к совсем небольшим кровоизлияниям, в том числе таламическим и стволовым. Совмещенные с компьютерным томографом навигационные установочные позволяют соотносить данные КТ с ориентирами на голове больного в режиме реального времени и осуществлять пункцию гематомы из любого, удобного для хирурга и наиболее безопасного доступа (рис. 8, 9). Послеоперационная летальность при удалении глубоких гематом методом пункционной аспирации и локального фибринолиза составляет 23%, методом нейроэндоскопии – 20%.

Внедрение пункционных операций позволяет свести к минимуму дополнительную травматизацию мозга при удалении гематомы, а следовательно, быстро приступить к восстановительному лечению, поскольку больные не нуждаются в длительном нахождении в отделении интенсивной терапии в отличие от пациентов, перенесших открытые операции. По данным отделения нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, благодаря рациональному отбору больных для открытых и пункционных операций, внедрению описанных выше современных методик удаления гематом послеоперационная летальность при путаменальных кровоизлияниях уменьшилась в 2,3 раза, а у 72% больных в течение первых 3–4 нед после операции отмечена положительная динамика в неврологическом статусе. Именно пациенты с путаменальными кровоизлияниями имеют наиболее выраженный неврологический дефицит и требуют скорейшего принятия мер по его устранению. После пункционного вмешательства возможно сразу из операционной вернуть больного в госпитальное отделение. Через 7–9 сут с небольшой послеоперационной раны снимают швы, больной перестает нуждаться в дальнейшем наблюдении нейрохирурга и ему может проводиться восстановительная терапия в полном объеме.

Таким образом, при госпитализации пациентов в специализированные нейрохирургические отделения, правильном отборе больных для операции, использовании в хирургии инсульта малоинвазивных вмешательств и современных технологий послеоперационная летальность не превышает 25%, а время от постановки диагноза до возможности проведения полноценной реабилитационной терапии составляет 1,5–2 нед.

#### Литература

1. Дашьян В.Г., Бузов С.А., Крылов В.В. Наш опыт хирургического лечения геморрагического инсульта. Журн. вopr. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт. Прил. к журн. Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». СПб, 2007; с. 297–8.
2. Дашьян В.Г., Крылов В.В., Бузов С.А. и др. Минимально инвазивные методы хирургии геморрагического инсульта. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». СПб: Человек и лекарство, 2009; с. 202.
3. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Бузов С.А. Хирургия гипертензивных внутримозговых гематом. Геморрагический инсульт: Практическое руководство. Под ред. В.И.Скворцовой, В.В.Крылова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; с. 77–98.
4. Крылов В.В., Бузов С.А., Галанкина И.Е., Дашьян В.Г. Пункционная аспирация и локальный фибринолиз в хирургии внутричерепных кровоизлияний. М.: Авторская академия; товарищество научных изданий КМК, 2009.

5. Крылов В.В., Бузов С.А., Дашьян В.Г., Шаклунов А.А. Использование безрамной нейронавигации в неотложной нейрохирургии. Журн. вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2008; 3: 12–6.

6. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Парфенов А.Л. и др. Рекомендательный протокол по ведению больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами. Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2007; 2: 3–9.

7. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия. М.: Медицина. 2000; с. 506–30.

8. Cerebral blood flow changes associated with intracerebral hemorrhage. Al-Qureshi et al. Neurosurgery clinics of North America 2002; 13: 355–70.

9. Carhuapoma JR et al. Human brain hemorrhage: quantification of peribematoma edema by use of diffusion-weighted MR imaging. Am J Neuroradiol 2002; 23 (8): 1322–6.

10. Woo D, Broderick JP et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. Neurosurgery clinics of North America 2002; 13: 265–79.

11. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Pathophysiology of brain edema formation. Neurosurgery clinics of North America 2002; 13: 371–83.

12. Zhu XL, Chan MS, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. Stroke 1997; 28 (7): 1406–9.

## Хирургическое лечение гипертензивных гематом мозжечка

В.В.Крылов, В.Г.Дашьян

НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва;

Кафедра нейрохирургии и нейрореанимации Московского государственного медико-стоматологического университета

**В** структуре острых нарушений мозгового кровообращения геморрагический инсульт составляет 8–15%. На долю гипертензивных гематом мозжечка приходится 5–10% всех внутримозговых кровоизлияний.

### Патогенез

Основной причиной нетравматических мозжечковых кровоизлияний является гипертоническая болезнь. Менее 40% кровоизлияний в мозжечок обусловлены разрывом сосудистых мальформаций, нарушениями свертываемости крови, амилоидной ангиопатией и более редкими причинами.

Для инсульта мозжечка характерно развитие кровоизлияний по типу гематомы. В первые часы кровоизлияния не происходит значительного разрушения ткани мозга. Излившаяся кровь раздвигает окружающую ткань, что сопровождается смещением отдельных участков мозга. При таком механизме формирования гематомы ее размеры намного превышают объем разрушенной ткани мозга. Гематомы преимущественно формируются в бассейне ветвей верхней мозжечковой артерии (ВМА) и задней нижней мозжечковой артерии (ЗНМА), которые наиболее часто поражаются при гипертонической болезни и являются источником кровоизлияния (рис 1).

В отличие от геморрагических инсультов (ГИ) супратенториальной локализации, при которых повреждение мозга обусловлено рядом патологических процессов (снижением регионарного мозгового кровотока, церебротоксическим эффектом продуктов распада внутримозговой гематомы, апоптозом, воспалением и т.д.), при ГИ мозжечка основным фактором в патогенезе заболевания является масс-эффект и связанные с ним дислокация ствола мозга и окклюзионная гидроцефалия. Ограниченный объем задней черепной ямки (93–154 см<sup>3</sup>) и близость расположения ствола головного мозга являются причиной того, что критический объем гематомы, при превышении которого развивается дислокация ствола, по нашим данным, составляет всего 14 см<sup>3</sup>. Такое расположение гематомы обуславливает, как правило, бурное клиническое течение заболевания с развитием характерной неврологической симптоматики поражения мозжечка, ствола и острой окклюзионной гидроцефалии.

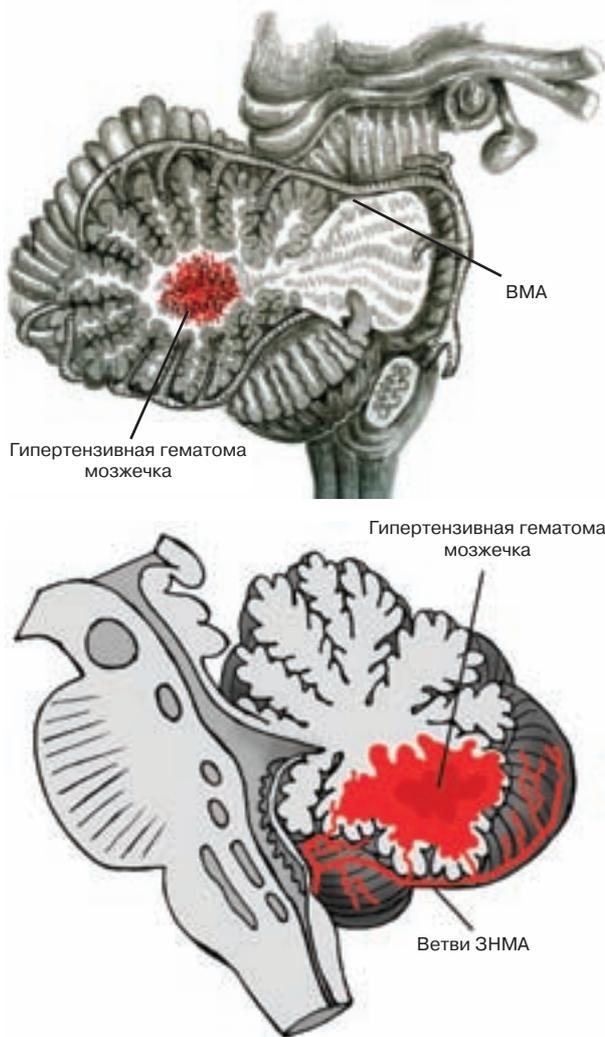
Но окклюзионная гидроцефалия может развиваться не только при сдавлении ствола и его ликворопроводящих путей. Из 56 больных с ГИ мозжечка, которых лечили в НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского за последние 10 лет, дислокация ствола мозга выявлена у 38 (68%), у 26 (46%) – кровоизлияние в IV и/или другие желудочки, у 21 (38%) – окклюзионная гидроцефалия. При этом сдавление IV желудочка стало причиной развития гидроцефалии только у 53% больных. У 14% пациентов причиной

ее развития явилась гематомпапада IV желудочка, а еще у 33% больных – сочетание сдавления и гематомпапады.

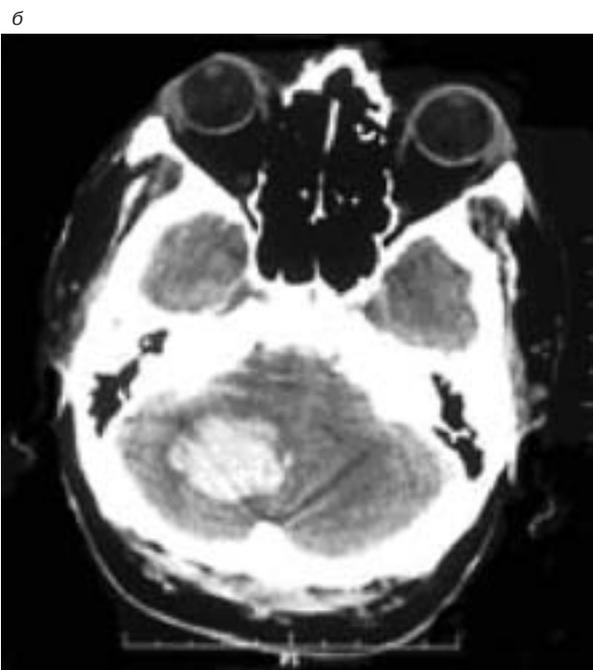
В зависимости от преимущественной локализации мозжечковые кровоизлияния подразделяют на полушарные и гематомы червя (рис. 2).

Гематомы располагаются в полушариях мозжечка у 55% больных, у 45% гематомы распространяются на червь. При поражении червя мозжечка чаще происходит про-

Рис. 1. Источники гипертензивных мозжечковых кровоизлияний.



**Рис. 2. КТ головного мозга:** а – кровоизлияние в червь и медиальные отделы полушарий мозжечка объемом 24 см<sup>3</sup>; б – гематома правого полушария мозжечка объемом 25 см<sup>3</sup>.

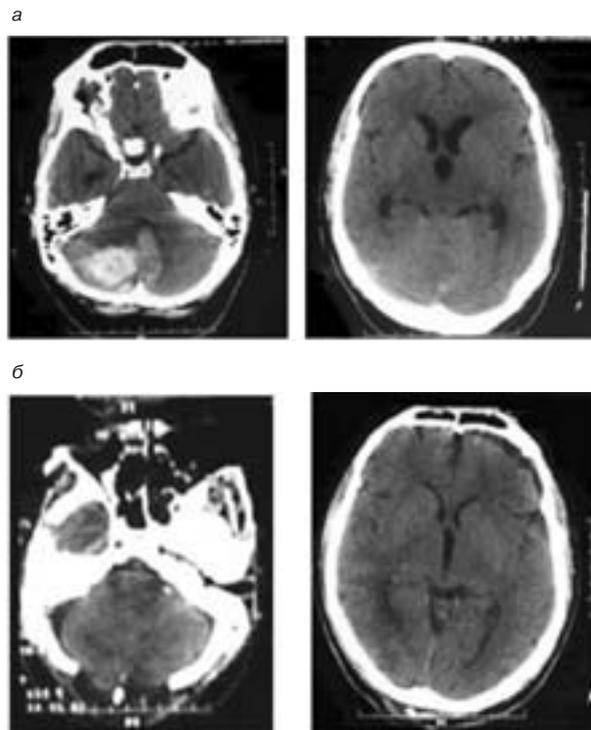


рыв гематомы в IV желудочек и развивается окклюзионная гидроцефалия. Поэтому клиническое течение заболевания при медиальном распространении кровоизлияния, как правило, более тяжелое, чем у больных с изолированным полушарным расположением гематомы.

#### Диагностика ГИ мозжечка

Для гипертензивных гематом мозжечка характерно острое и реже подострое течение заболевания. Неврологическая картина заболевания складывается из симптомов поражения самого мозжечка, наличия и степени выраженности компрессии и дислокации ствола мозга, наличия кровоизлияния в IV желудочек (возможно распространение крови в III и боковые желудочки), развития окклюзионной гидроцефалии. Как упоминалось ранее, уже при объеме гематомы 14 см<sup>3</sup> может развиваться

**Рис. 3. КТ головного мозга:** а – до операции. Гематома правого полушария мозжечка объемом 25 см<sup>3</sup>, деформация IV желудочка, расширены III и боковые желудочки, ВКК 2=23%; б – после удаления гематомы. Желудочки мозга нормальных размеров.



компрессия и дислокация ствола мозга, а при расположении гематомы в черве – вентрикулярное кровоизлияние и окклюзионная гидроцефалия. У подавляющего числа пациентов имеется общемозговая симптоматика различной степени выраженности. Менингеальный синдром наблюдали у 88% больных. Мозжечковые симптомы в виде нистагма различной направленности и выраженности, дизартрии, атаксии, снижения мышечного тонуса на стороне гематомы выявляли у 77% пациентов. Стволовую симптоматику в виде нарушений бодрствования, поражения III–XII черепно-мозговых нервов, нарушения мочеиспускания и/или дефекации, появления диагонального и ротаторного нистагмов, парезов, патологических стопных рефлексов и других симптомов определяли у 80% больных. Специфические клинические проявления поражения мозжечка и ствола головного мозга у пациентов без нарушения сознания наблюдали у 37% больных, что позволяет локализовать патологический процесс уже при первичном осмотре больного. У 61% пациентов с геморрагическим инсультом мозжечка имеется нарушение бодрствования от оглушения до комы, что затрудняет топическую диагностику заболевания.

С внедрением в клиническую практику рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) значительно возросла выявляемость кровоизлияний в мозжечок. Применение методов нейровизуализации позволяет установить как сам факт кровоизлияния, так и его локализацию, объем внутри-мозговой гематомы, наличие и выраженность дислокации ствола, окклюзионной гидроцефалии, вентрикулярного кровоизлияния.

Наличие и выраженность поперечной дислокации на уровне задней черепной ямки определяют по характеру сдавления и смещения IV желудочка. Аксиальную дислокацию оценивают по деформации околостволовых цистерн – четверохолмной и ободочной. Размеры желудочков оценивают с помощью вентрикуло-краниальных коэффициентов (ВКК).

Рентгеновская КТ является методом выбора в остром периоде кровоизлияния из-за ее высокой чувствительности к гемоглобину в этой фазе заболевания и небольшой длительности исследования. Для ранней диагностики гематом МРТ традиционно считали менее чувствительным и специфичным методом, чем КТ, так как в 1-е сутки в области гематомы дезокси- и метгемоглобин практически отсутствует, в связи с чем сигнал от кровоизлияния имеет характеристики, близкие к нормальному мозгу, и четкая визуализация гематомы затруднена. Появление современных МР-томографов с силой поля более 1,5 тесла позволило решить эту проблему и выявлять кровоизлияния уже в 1-е сутки от начала заболевания. МРТ более информативна при диагностике подострого и хронического кровоизлияний. Магнитно-резонансная ангиография в ряде случаев позволяет обнаружить причину кровоизлияния, например сосудистую мальформацию.

Пациентам моложе 45 лет при неровных контурах кровоизлияния, разной плотности его сгустков, локализации гематом в субкортикальных отделах полушарий, в верхних отделах червя мозжечка для исключения сосудистой мальформации целесообразно проведение церебральной ангиографии. У пожилых пациентов с кровоизлияниями, расположенными в глубинных отделах полушарий мозжечка, частота встречаемости сосудистых мальформаций низкая. В таких случаях проведение церебральной ангиографии, как правило, не требуется.

Все больные с ГИ мозжечка подлежат госпитализации. При тяжелом течении заболевания, развитии бульбарного синдрома, дыхательных нарушений, острой сердечно-сосудистой недостаточности необходима госпитализация пациента в реанимационное отделение, искусственная вентиляция легких, коррекция сердечно-сосудистых нарушений, противоотечная терапия.

#### Хирургическое лечение

В 1906 г. Н. Ballance выполнил первое успешное удаление гематомы мозжечка. На протяжении многих лет мнения о целесообразности хирургического лечения ГИ остаются неоднозначными. Но в отношении кровоизлияний в мозжечок хирургическая активность всегда была выше, чем при инсультах другой локализации, и достигала 29–32%. При ГИ мозжечка большинство нейрохирургов и неврологов являются сторонниками экстренного хирургического лечения из-за бурного клинического течения заболевания, частого развития окклюзионной гидроцефалии, дислокации ствола мозга.

Показание к операции – гематомы мозжечка объемом 14 см<sup>3</sup> и более или максимальный ее диаметр более 3 см, сдавление ствола мозга, развитие окклюзионной гидроцефалии. Абсолютными противопоказаниями для хирургического лечения больных с ГИ мозжечка считают угнетение бодрствования до глубокой или запредельной комы, сопровождающееся нестабильной гемодинамикой, выраженное разрушение ствола головного мозга. Относительные противопоказания к хирургическому лечению такие же, как и при ГИ другой локализации: тяжелая коагулопатия, декомпенсированный сахарный диабет, сердечно-сосудистая, легочная, почечная недостаточность и другие тяжелые соматические заболевания, возраст больного более 70–75 лет.

Наиболее распространенным методом хирургического лечения ГИ мозжечка является декомпрессивная трепанация задней черепной ямки и удаление гематомы (рис. 3). Из 36 пациентов, оперированных за последние 10 лет в НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, у 23 (64%) выполнено открытое удаление гематомы мозжечка.

Такая операция позволяет быстро удалить кровоизлияние, снизить внутричерепное давление, выявить и удалить возможную сосудистую мальформацию. К недостаткам этого хирургического вмешательства можно от-

# Найз®



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



**упаковок препарата с 2002 года**

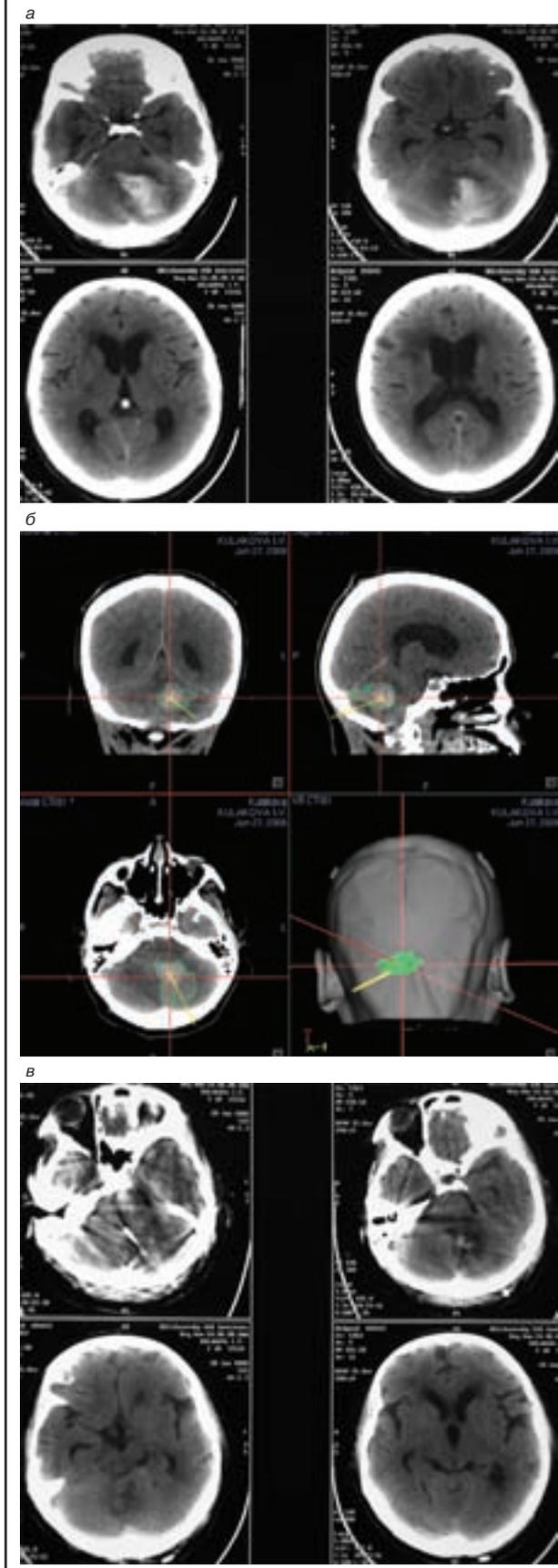
## Доверие, основанное на опыте



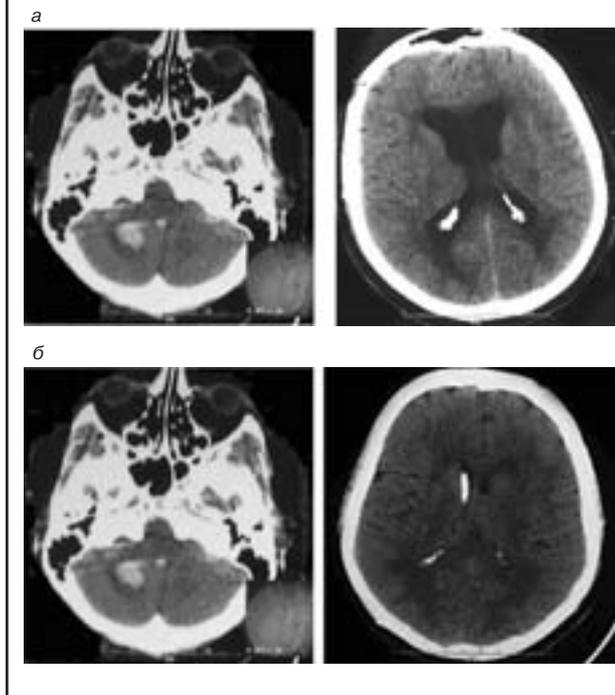
**\* Данные продаж бренда Найз за период 1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках.**  
Источник: ЦМИ «Фармаксперт» — Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Представительство в России:  
Д-р Редди'с Лабораториес Пвт.  
115035, Москва, Овчинникова наб., д. 20, стр. 1  
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901.  
Факс: (495) 795 3908.  
www.drreddys.ru  
E-mail: inforus@drreddys.com

**Рис. 4. Пункционная аспирация и локальный фибринолиз гематомы мозжечка:** а – КТ до операции. Гематома левого полушария мозжечка 18 см<sup>3</sup>, сдавление IV желудочка и околостволовых цистерн, ВКК 2=25%; б – интраоперационная фотография с навигационной установки. Построена трехмерная реконструкция расположения гематомы. Рассчитана траектория ее пункции (желтая линия); в – КТ через 12 ч от начала локального фибринолиза. Объем гематомы 1,5 см<sup>3</sup>. В полости гематомы визуализируется дренаж.



**Рис. 5. КТ головного мозга:** а – гематома правого полушария мозжечка 5 см<sup>3</sup>, гематомпапада IV желудочка, вентрикуломегалия (ВКК 2=24%); б – 1-е сутки после операции НВД. Гематома правого полушария мозжечка 5 см<sup>3</sup>. ВКК 2=12%. В переднем роге правого бокового желудочка визуализируется дренаж.



нести его относительную длительность и травматичность, а следовательно, более высокую частоту развития послеоперационных осложнений. Тем не менее у больных с развернутой картиной сдавления ствола, развитием острой окклюзионной гидроцефалии экстренная декомпрессия задней черепной ямки и удаление гематомы – операция выбора.

При сочетании дислокации ствола с окклюзионной гидроцефалией для устранения последней проводят наружное дренирование желудочков или отведение цереброспинальной жидкости в большую затылочную цистерну (операция Торкильдсена).

Открытое удаление гематомы производят больным в тяжелом состоянии со снижением уровня бодрствования от оглушения до комы и наличием других признаков сдавления ствола мозга. Было установлено, что даже при снижении уровня бодрствования до умеренной комы своевременно выполненное открытое удаление гематомы позволяет добиться удовлетворительного исхода у значительного числа больных, а послеоперационная летальность не превышает 25%.

С учетом относительных противопоказаний открытая операция может быть заменена менее травматичной пункционной, с использованием методов стереотаксиса или нейроэндоскопии, но только при компенсированном состоянии больного и отсутствии необходимости в быстром создании наружной декомпрессии структур задней черепной ямки.

В последние 20 лет в лечении ГИ получили распространение малоинвазивные методики удаления гематом: пункционная аспирация с использованием стереотаксиса, видеоэндоскопии, локального фибринолиза. К преимуществам этих операций относят минимальное повреждение мозга во время вмешательства, незначительные длительность операции и кровопотерю. Это позволяет оперировать пожилых больных с выраженной соматической патологией и высоким риском общей анестезии, а в случае компенсированного состояния пациента избежать открытой операции. Недостатками этих методов являются невозможность быстрой эвакуации гематомы,

Рис. 6. Алгоритм лечения больных с гипертензивными гематомами мозжечка.



удаления сосудистых мальформаций, риск инфекционных осложнений, обусловленный длительным дренированием гематомы. Применение пункционных операций оправдано у пациентов с гематомами объемом  $14 \text{ см}^3$  и более без нарушения бодрствования и выраженной дислокации ствола (рис. 4).

Для точного попадания в полость гематомы используют безрамную нейронавигацию или рамный стереотаксис. Подострые кровоизлияния, значительная часть которых имеет жидкую консистенцию, можно эффективно удалять с помощью эндоскопа, а при удалении острых гематом, состоящих из плотных сгустков, более оправдано пункционное дренирование с проведением локального фибринолиза. Из 7 больных, оперированных в институте пункционными методами, у 6 исход заболевания был хорошим, а 1 больной умер от соматической патологии. При развитии у больных начальных признаков окклюзионной гидроцефалии для устранения последней пункционное удаление гематомы целесообразно сочетать с дренированием желудочков мозга.

Основной причиной развития окклюзионной гидроцефалии является сдавление IV желудочка при дислокации ствола мозга, что наблюдается преимущественно у больных с объемом гематом  $14 \text{ см}^3$  и более. Основным хирургическим методом лечения таких пациентов является удаление гематомы.

Однако у 9% больных с гипертензивными гематомами мозжечка объемом менее  $14 \text{ см}^3$ , не вызывающими дислокации ствола, развитие окклюзионной гидроцефалии обусловлено прорывом гематомы в IV желудочек и гематомпадой. В этом случае основным методом хирургического лечения является наружное дренирование желудочков. Вмешательство позволяет добиться быстрого разрешения окклюзионной гидроцефалии и хорошего исхода заболевания у большинства больных (рис. 5).

При проведении наружного вентрикулярного дренирования (НВД) большинству больных показан мониторинг внутричерепного давления. Для этого используют специальные датчики с возможностью сброса цереброспинальной жидкости в резервуары. Они позволяют регулировать давление жидкости и своевременно корректировать ее гипо- и гипертензию. Строгое соблюдение правил асептики при уходе за дренажом, постоянном сохранении системы в замкнутом состоянии и осуществлении

превентивной антибактериальной терапии позволяет проводить дренирование желудочков продолжительностью до 2 нед.

Консервативное лечение эффективно у больных с кровоизлияниями менее  $14 \text{ см}^3$ , не сопровождающимися нарушением бодрствования, дислокацией ствола и окклюзионной гидроцефалией. Алгоритм лечения больных с ГИ мозжечка представлен на рис. 6.

При хирургическом вмешательстве до развития развернутой картины дислокации ствола мозга более чем у половины больных уже в первые 2–4 нед после операции отмечается полный регресс неврологической симптоматики. Риск неблагоприятного исхода возрастает при угнетении бодрствования до сопора и комы, локализации гематомы в черве, нарастании клинической и томографической картины дислокации ствола.

Таким образом, своевременное проведение операции у больных с гипертензивными гематомами мозжечка, требующими хирургического лечения, позволяет добиться благоприятного исхода заболевания в 75% наблюдений.

#### Литература

1. Хирургия гипертензивных внутримозговых гематом. Геморрагический инсульт. Под ред. В.И.Скворцовой, В.В.Крылова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005; с. 77–98.
2. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Мурашко А.А., Бузов С.А. Геморрагический инсульт задней черепной ямки. Нейрохирургия. 2006; 4: 6–12.
3. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Бузов С.А., Мурашко А.А. Хирургическое лечение гипертензивных кровоизлияний в мозжечок. Невролог. журн. 2008; 3 (13): 26–32.
4. Broderick JP, Adams HP, Barsan W et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1999; 30: 905–15.
5. Kirillos RW, Tyagi AK, Ross SA et al. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. Neurosurgery 2001; 49 (6): 1378–86.
6. Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y et al. Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage—surgical or conservative management? Neurosurgery 1994; 34 (2): 246–50.
7. Mobadger M, Eggert R, May J, Mayfrank L. CT-guided stereotactic fibrinolysis of spontaneous and hypertensive cerebellar hemorrhage: long-term results. Neurosurgery 1990; 73: 217–22.
8. Taneda M, Hayakawa T, Mogami H. Primary cerebellar hemorrhage. Quadrigeminal cistern obliteration on CT scans as a predictor of outcome. J Neurosurg 1987; 67 (4): 545–52.

# Применение препарата Агренокс у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне стеноокклюзирующего процесса

Д. Р. Хасанова, Ю. В. Житкова

Казанский государственный медицинский университет;  
Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

**П**роблема цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) является приоритетной в современной медицине. Высокий процент летальности и инвалидизации при ЦВЗ привел к пониманию того, что инсульт, как и хроническую ишемию головного мозга, легче предупредить, чем лечить. Поэтому в настоящее время большое внимание уделяется вопросам профилактики ЦВЗ.

Установлено, что тромбообразование – причина не только острых состояний, но и прогрессирования хронической ишемии. Об этом свидетельствует факт обнаружения фибрина и скопления тромбоцитов в атероме, а также микроэмболизация микроциркуляторного русла фрагментами разрушающейся «тромбоцитарной пробки», что может привести к развитию сердечной недостаточности и сосудистой деменции [2–4]. В связи с этим применение препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, теоретически обосновано для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза. В то же время эффективность непрерывной антиагрегантной терапии на сегодняшний день доказана лишь при вторичной профилактике ишемического инсульта (ИИ) и асимптомных каротидных стенозах более 50% и должна осуществляться с учетом выявленных факторов риска, особенностей гемостаза у конкретного пациента, а также данных об эффективности, безопасности и переносимости выбранного антиагрегантного препарата [3, 4, 7].

## Антиагреганты: оценка эффективности и безопасности

История доказательств эффективности антиагрегантов в лечении и профилактике ЦВЗ исчисляется десятилетиями, однако только благодаря опыту, накопленному за последние годы в клинических исследованиях, индивидуализированная антиагрегантная терапия стала реальностью. Самым изученным препаратом до настоящего времени остается ацетилсалициловая кислота (АСК), эффективность которой в отношении большинства сердечно-сосудистых заболеваний высокого риска доказана в широком диапазоне доз (30–1500 мг/сут) по результатам более 70 проспективных контролируемых рандомизированных многоцентровых исследований [8]. Благодаря доступности, относительной безопасности и фармакоэкономическим параметрам АСК явилась «золотым стандартом» антиагрегантной терапии. Оптимальный антитромбоцитарный эффект АСК, связанный с избирательным блокированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), участвующей в образовании тромбосана А<sub>2</sub>, при полной интактности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), отвечающей за продукцию вазодилатора и антиагреганта простагличлина в эндотелии сосудов, проявляется уже при использовании малых доз (75–100 мг/сут). В более высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов, и благоприятный эффект снижается [4]. Кроме того, при применении АСК в дозе более 300 мг/сут значительно возрастает частота побочных эффектов, прежде всего гастроэнтеротоксических с развитием желудочно-кишечных кровотечений [3, 4]. Все это, а также данные разных авторов о том, что до 75% сосуди-

стых событий возникает на фоне продолжающейся АСК-терапии, направило на поиск препарата, влияющего на другие звенья тромбообразования. Внимание исследователей привлек дипиридамо́л, известный в клинической практике более 40 лет. Механизм его действия связан с конкурентным ингибированием аденозиндезаминазы и адениловой фосфодиэстеразы, что приводит к повышению содержания аденозина и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. В результате этого уменьшается адгезия тромбоцитов к эндотелию сосудов, субэндотелию и коллагену поврежденной сосудистой стенки, предотвращаются их агрегация и реакция освобождения активных веществ. В меньшей степени дипиридамо́л тормозит агрегацию эритроцитов и оказывает фибринолитическое действие за счет освобождения плазминогена из стенки сосудов. Существует мнение, что фундаментальная роль дипиридамо́ла не антиагрегантная, а стабилизирующая в отношении метаболического пула тромбоцита [4]. Важно, что применение различных доз делает антиагрегантный эффект дипиридамо́ла управляемым. Сосудорасширяющее и ангиопротективное действие дипиридамо́ла связано с накоплением цАМФ и аденозина в эндотелиальных клетках, а также с индукцией синтеза эндотелием простагличлина и оксида азота. Кроме того, установлено, что дипиридамо́л тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназы-9, участвующей в индукции процесса тромбогенеза [4].

Многомерность клинических эффектов дипиридамо́ла значительно расширила область его применения. Наиболее дискуссионным долгое время оставался вопрос о применении дипиридамо́ла у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Первоначально дипиридамо́л применялся как коронарорасширяющее средство для купирования приступов стенокардии. Однако оказалось, что у больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий дипиридамо́л, особенно при внутривенном введении, может вызвать синдром «межкоронарного обкрадывания». На этом эффекте была основана проба с дипиридамо́лом, предложенная для диагностики ИБС при невозможности проведения проб с физической нагрузкой. Дипиридамо́л вводится внутривенно в суммарной дозе 0,75 мг/кг массы тела. Однако метаанализ 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал безопасность и эффективность перорального применения дипиридамо́ла в дозе 40–225 мг даже при длительном применении. Более того, дипиридамо́л потенцирует феномен ишемического preconditionирования миокарда у больных с ИБС, связанный с накоплением аденозина.

## Сочетанное применение

Первый опыт сочетанного применения АСК и дипиридамо́ла с целью профилактики повторного инсульта был получен в европейских исследованиях ESPS-1 и ESPS-2, проведенных в 1990-х гг. В исследовании ESPS-2 в составе комбинированной терапии использовался дипиридамо́л замедленного высвобождения. В результате было доказано

статистически значимое преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК или дипиридамолом. При сравнении эффективности дипиридамола и АСК статистических различий получено не было, что позволило рассматривать дипиридамолом в качестве эффективной альтернативы при непереносимости АСК [14].

Позднее R.Sacco и соавт. (2005 г.) дополнительно проанализировали данные исследования ESPS-2, показав наибольшую эффективность комбинированной терапии среди лиц с высоким риском инсульта.

В свете дискуссий о безопасности применения дипиридамола при ИБС в 2001 г. H.Diener и соавт. провели ретроспективный анализ частоты сердечных событий (стенокардии, инфаркта миокарда, коронарной смерти) в каждой из исследуемых подгрупп (1 – плацебо, 2 – монотерапия АСК 50 мг/сут, 3 – монотерапия дипиридамолом 400 мг/сут в 2 приема, 4 – АСК 50 мг/сут + дипиридамолом 400 мг/сут). Авторы пришли к выводу, что частота указанных событий в группе больных, получавших монотерапию дипиридамолом, была не выше по сравнению с монотерапией АСК, т.е. дипиридамолом не уступал АСК также и в отношении осложнений ИБС.

В 2006 г. были опубликованы результаты исследования ESPRIT, которое было призвано разрешить неопределенность в вопросе о целесообразности сочетанного назначения АСК и дипиридамола. В исследование вошли пациенты, перенесшие транзиторную ишемическую атаку или малый ИИ. Все пациенты были поделены на группы, получавшие фиксированную комбинацию дипиридамола с АСК (200 и 25 мг соответственно 2 раза в сутки) или только АСК, при этом ее доза определялась лечащим врачом и должна была составлять от 30 до 325 мг/сут (в среднем 75 мг/сут). Условия проведения исследования были максимально приближены к клинической практике (малое число критериев невключения, возможность применения различных доз АСК). Результаты метаанализа исследования ESPRIT показали достоверное снижение суммарного риска случаев сосудистой смерти, несмертельного инсульта и несмертельного инфаркта миокарда на 18% при применении комбинации АСК и дипиридамола по сравнению с монотерапией АСК. Это дало основание рассматривать эту комбинацию в Европейских рекомендациях 2006 г. как приемлемую для стартовой терапии у пациентов с некардиоэмболическими церебральными ишемическими событиями [20].

### Клинико-фармакологические исследования

Поиск антиагрегантных препаратов с альтернативным механизмом действия привел к появлению нового класса препаратов – тиаенопиридинов, необратимых селективных блокаторов аденозиновых рецепторов, наиболее перспективным представителем которых является клопидогрель. Сравнительный анализ эффективности тиаенопиридинов и АСК у пациентов с высоким риском развития сосудистых заболеваний (пациенты, недавно перенесшие инфаркт, инсульт или страдающие атерогенной перемежающейся хромотой) выявил значимое преимущество тиаенопиридинов (исследование CAPRIE 1996 г.) [11]. На основании крупных клинических исследований, в частности CURE (2001 г.), сложилось мнение, что среди пациентов с высоким кардиоваскулярным риском целесообразна длительная вторичная профилактика с помощью двойной антитромбоцитарной терапии: клопидогрель + АСК. Однако в крупномасштабных исследованиях MATCH (2004 г.) и CHARISMA (2006 г.) не выявлено преимуществ комбинации клопидогреля и низких доз АСК для предупреждения атеротромботических событий по сравнению с монотерапией клопидогрелем, а также зарегистрировано большое количество жизнеугрожающих кровотечений [10, 13].

На основании полученных данных в настоящее время комбинированная терапия клопидогрелем и АСК рекомендуется лишь при наличии некоторых специфических показаний (например, после чрескожных коронарных вмеша-

тельств с установкой коронарного стента, острым коронарным синдромом). Клопидогрель рекомендован в качестве альтернативного препарата при непереносимости АСК или АСК-резистентности (ESO, 2008 г.; АНА/ASA, 2008 г.) [7].

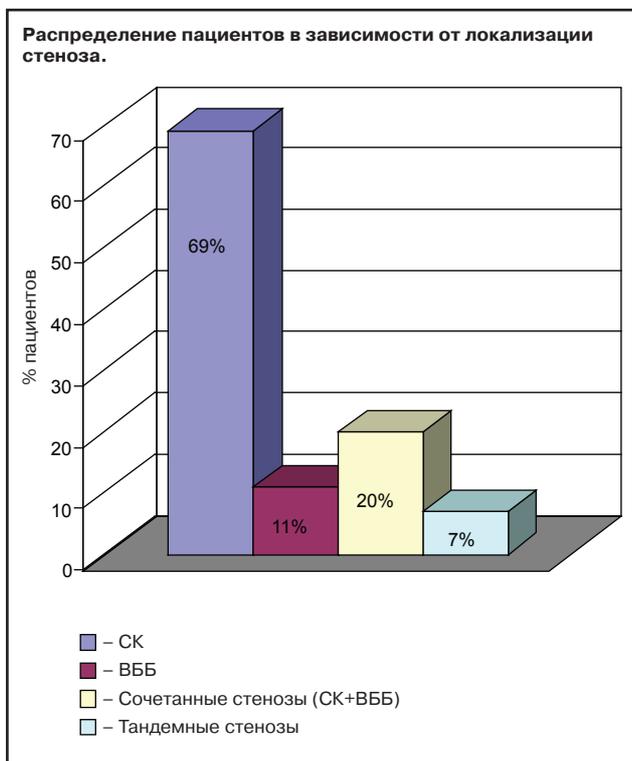
Теоретически наиболее эффективными из антиагрегантов представлялись моноклональные антитела специфические блокаторы  $\text{IIb/IIIa}$  – рецепторов тромбоцитов (дезинтегрины, интегрилины), которые могут прекратить процесс агрегации на конечном этапе и при экспериментальном инсульте уменьшали тромбоз и ишемическое повреждение мозга. Однако клинический опыт использования блокаторов  $\text{IIb/IIIa}$  – рецепторов тромбоцитов ограничивается результатами исследования BRAVO, досрочно прекращенного в связи с побочными, в основном геморрагическими, осложнениями. Добавление моноклональных антител, в частности препарата ReoPro (абсиксимаб) к базисной (АСК и тиаенопиридины) терапии у больных с каротидным стентированием, а также применение его у больных, подвергшихся процедуре баллонной ангиопластики, показало обнадеживающий результат [15].

В последние годы широко обсуждается понятие «резистентность» к АСК, включающее в себя как ее неспособность предупредить тромботические осложнения, так и невозможность подавить продукцию тромбоксана  $\text{A}_2$ . В основе так называемой резистентности к АСК могут лежать различные генетические, биохимические и клинические причины, начиная от неадекватности дозировки до полиморфизма или мутации гена ЦОГ-1. К сожалению, до сих пор нет стандартизированных лабораторных тестов, позволяющих выявить резистентность к АСК [4, 16, 19]. В этой связи большой научный интерес представляют антагонисты тромбоксана  $\text{A}_2$ , хотя первые клинические исследования II/III фазы препаратов ифетробан (ifetroban) и сулотробан (sulotroban) привели к неутешительным результатам. В настоящее время антагонист тромбоксана терутробан (terutroban) сравнивается с низкими дозами АСК в большом рандомизированном исследовании PERFORM у больных с недавним цереброваскулярным эпизодом.

### Антикоагулянты или антиагреганты

Применение антикоагулянтов в профилактике некардиоэмболического инсульта показало отсутствие преимуществ перед антиагрегантами, в отличие от кардиоэмболического инсульта, где ситуация была противоположной [17]. Это объясняется различным составом тромбов, формирующихся в полостях сердца и в просвете артерий. Терапия оральными антикоагулянтами, конкретно варфарином, рекомендована пациентам после перенесенного кардиоэмболического инсульта, связанного или не связанного с мерцательной аритмией [7]. В то же время терапия варфарином требует регулярного контроля протромбина с расчетом Международного Нормализованного Отношения (МНО), терапевтические значения которого, необходимые для достижения оптимального соотношения эффективности и безопасности, находятся в диапазоне 2,0–3,0. Поэтому назначение антикоагулянтов не рекомендовано пациентам с низкой приверженностью к лечению, неконтролируемой эпилепсией, частыми падениями и желудочно-кишечными кровотечениями. При наличии противопоказаний к терапии оральными антикоагулянтами на сегодняшний день рекомендована комбинированная терапия АСК в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения [7].

В августе 2009 г. в Барселоне, на Европейском конгрессе кардиологов, были впервые озвучены результаты двухгодичного рандомизированного слепого исследования ReLy (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy), в котором с варфарином сравнивался новый оральный антикоагулянт, конкурентный ингибитор тромбина дабигатран этексилат, уже получивший торговое название Прадакса (Pradaxa) в странах Евросоюза. В исследование были включены пациенты с мерцательной аритмией, имеющие еще хотя бы один некардиоэмболический фактор



риска развития инсульта: перенесенный не более 6 мес назад инсульт или транзиторная ишемическая атака, фракция выброса менее 40,2–4 – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, возраст старше 75 лет или от 65 до 74 лет с сопутствующим диабетом, артериальной гипертензией или ИБС. Дабигатран в высоких и низких дозах показал сопоставимую с варфарином эффективность в отношении предотвращения инсульта, эмболии периферических сосудов и других сосудистых конечных точек при меньшей частоте геморрагических осложнений, приемлемой переносимости и самое главное – при отсутствии необходимости контроля МНО. С учетом полученных в исследовании результатов и простоты использования препарата дабигатран был назван оральным антикоагулянтом будущего [12].

#### Перспективная комбинация – препарат Агренокс

На сегодняшний день с позиций доказательной медицины постулируется, что назначение антиагрегантов в отличие от имеющихся на рынке антикоагулянтов не требует тщательного лабораторного контроля и позволяет предотвратить повторные ишемические сосудистые события примерно у 1/3 больных [9]. Учитывая соотношение профилактической эффективности и безопасности при длительном применении, среди наиболее часто используемых антиагрегантов (АСК, дипиридамола, клопидогрель) самой перспективной представлялась комбинация дипиридамола с АСК, что послужило поводом для внедрения в клиническую практику препарата Агренокс (капсулы, содержащие 25 мг АСК стандартного высвобождения и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения). Уникальность механизма действия Агренокса достигается наличием в капсуле молекул винной кислоты, постепенно растворяющей дипиридамола и способствующей его постепенному высвобождению, в сочетании с быстрой действующей АСК. Постоянство кислотности среды, которое обеспечивает винная кислота, позволяет избежать нарушение абсорбции дипиридамола в кишечнике, связанное с колебанием уровня кислотности желудочного сока, и тем самым улучшить биодоступность препарата и его остаточную эффективность. Таким образом, клинический эффект дипиридамола замедленного высвобождения невозможно воспроизвести применением форм дипиридамола стандартного высвобождения [16].

#### Стратегия вторичной профилактики ИИ

В 2008 г. были опубликованы результаты масштабного исследования PROFESS, посвященного оценке эффективности различных стратегий вторичной профилактики ИИ. Полученные данные свидетельствуют об аналогичной эффективности Агренокса и клопидогреля как средств вторичной профилактики ИИ при сопоставимой частоте геморрагических осложнений [18]. В настоящее время Агренокс рекомендован ведущими профессиональными ассоциациями Европы и Северной Америки (ESO, 2008 г.; AHA/ASA, 2008 г.) как препарат первой линии для вторичной профилактики ИИ [7].

Известно, что в развитии ишемии головного мозга имеет значение нарушение не только проводящей, но и демпфирующей функции артериальной системы [1]. Это было подтверждено в исследованиях, показавших ведущую роль в патогенезе хронической ишемии мозга наряду со степенью и локализацией стеноза сосуда, нарушения церебрального перфузионного резерва, количественной характеристикой которого является цереброваскулярная реактивность (ЦВР) [5, 6]. Мы исследовали влияние терапии препаратом Агренокс, обладающим как антиагрегантным, так и вазоактивным действием, на состояние церебрального перфузионного резерва.

#### Материалы и методы

В исследование вошло 32 пациента 55–73 лет с диагнозом хронической ишемии головного мозга и стенозирующим атеросклерозом магистральных артерий головы со стенозами в различных сосудистых бассейнах не менее 60% по NASCET, перенесших в течение последних 6 мес транзиторную ишемическую атаку или ИИ без тяжелой инвалидизации. У всех пациентов предполагался атеротромботический генез ИИ (по TOAST). На момент включения в исследование оценка по шкале Ренкин составила не более 2 баллов, по шкале NIHSS – не более 3 баллов, 72% обследованных страдали гипертонической болезнью. Учитывая, что антигипертензивные препараты модулируют жесткость артерий, оказывая влияние на ЦВР, все пациенты находились на стабильной схеме лечения антигипертензивными препаратами не менее чем за 90 дней до начала участия в исследовании. На его протяжении вся сопутствующая терапия оставалась стабильной. В исследование не вошли пациенты, получающие какой-либо препарат с вазоактивным действием в течение последних 60 дней.

Все пациенты были поделены на 2 группы: 1-я группа (17 человек) получала в качестве антиагрегантной терапии Агренокс в режиме 1 капсула 2 раза в день; 2-я группа (15 человек) – АСК кишечнорастворимой формы (Тромбо АСС) в дозе 100 мг/сут. Длительность наблюдения составила 3 мес.

На визите исходного уровня всем пациентам проводился стандартный клинико-неврологический осмотр с анализом жалоб и исследованием неврологического статуса. Структурное состояние вещества головного мозга и церебральный кровоток исследовались методом МРТ (General Electric, США) напряженностью 1 Tesla с получением стандартных изображений, взвешенных по T1, T2, FLAIR, DWI и в ангиорежиме 3DTOF и CV Flow. Оценка состояния магистральных артерий головы проводилась методом экстракраниального и транскраниального дуплексного сканирования на ультразвуковых аппаратах LOGIC 500, VOLUSON EXPERT 730 JE MS, PHILLIPS HDI 5000 SONO CT XP секторным датчиком 2 МГц. Состояние ЦВР оценивалось при транскраниальном исследовании: в вертебро-базилярном бассейне (ВББ) при помощи функциональной нагрузочной пробы фотостимуляцией стробоскопической лампой (с частотой блика 3–5 в 1 с с расстояния 0,5 м в течение 5–8 с) с вычислением индекса фотореактивности (ИФР) по динамике скоростных показателей кровотока в задней мозговой артерии, в системе каротид (СК) – пробой с задержкой дыхания до 30 с (гиперкапническая проба).

**Динамика ЦВР на фоне лечения**

	Группа 1, получавшая Агренокс				Группа 2, получавшая АСК			
	Стенозы в СК, %		Стенозы в ВББ, %		Стенозы в СК, %		Стенозы в ВББ, %	
	проба на ГК	проба на ФР	проба на ГК	проба на ФР	проба на ГК	проба на ФР	проба на ГК	проба на ФР
Исходный уровень	20,2±2,0	15,2±2,2	22,3±2,0	16,5±2,6	21,3±1,1	14,9±2,0	19,7±2,5	14,0±3,1
30-й день терапии	21,4±2,3	16,0±2,0	29,3±2,0 <sup>#</sup>	18,4± 2,4	22,1±2,4	15,0±2,2	20,3±1,2	11,0±2,9
60-й день терапии	25,6±1,6* <sup>#</sup>	21,5±2,4* <sup>#</sup>	30,1±1,8* <sup>#</sup>	29,9±2,9* <sup>#</sup>	21,0±2,0	14,7±2,7	19,9±2,1	12,5±2,6

\* $p < 0,05$  при сравнении показателей проб внутри группы в динамике;  
<sup>#</sup> $p < 0,05$  при сравнении показателей проб на одном визите между группами.

Динамическое наблюдение осуществлялось на 30 и 60-й день терапии и включало в себя клинико-неврологический осмотр и проведение экстра- и транскраниального дуплексного сканирования с оценкой ЦВР. На каждом визите регистрировались нежелательные явления. Результаты обрабатывались статистически с помощью программы SPSS.

**Результаты исследования**

В течение исследования в обеих группах наблюдался сопоставимый профиль переносимости лечения. Так, в 1-й группе (принимавшей Агренокс) был зарегистрирован 1 случай выраженной головной боли на фоне лечения, купировавшийся после снижения дозы Агренокса до 1 капсулы в сутки на протяжении 1-й недели терапии. Во 2-й группе зафиксировано 2 случая развития умеренных абдоминальных болей, связанных с обострением хронической гастроинтестинальной патологии.

За время наблюдения не зафиксировано ни одного нового сердечно-сосудистого события, что вероятно связано с недостаточной продолжительностью наблюдения.

По данным дуплексного сканирования, на визите исходного уровня у всех обследованных имелись стенозы более 60% в различных сосудистых бассейнах (см. рисунок), при которых выявлялся третичный эффект стеноза – коллатеральная перестройка дистальной гемодинамики и изменение реактивности сосудистой стенки. При этом у всех (100%) пациентов наблюдалось снижение ЦВР, у 62% пациентов – изолированное снижение показателей ЦВР в ВББ, у 12% – только в СК и у 26% пациентов показатели ЦВР были снижены одновременно в ВББ и в СК.

Степень снижения ЦВР в 2 группах пациентов на визите исходного уровня не отличалась статистически. При каротидном стенозе ЦВР в 1-й группе пациентов составила в пробе на гиперкапнию (ГК) 20,2±2,0%, а в пробе на фотостимуляцию – 15,2±2,2%, во 2-й группе пациентов в пробе на ГК – 21,3±1,1%, а в пробе на фотостимуляцию – 14,9±2,0% ( $p > 0,05$  при сравнении показателей проб между группами). При стенозе в ВББ значения ЦВР в 1-й группе пациентов составили в пробе на ГК 22,3±2,0%, а в пробе на фотостимуляцию – 16,5±2,6%, а во 2-й группе пациентов в пробах на ГК и фотостимуляцию равнялись 19,7±2,5 и 14,0±3,1% соответственно ( $p > 0,05$  при сравнении показателей проб между группами).

В 1-й группе пациентов, принимавших Агренокс, на фоне лечения отмечено синергичное повышение показателей ЦВР в 2 пробах, независимо от локализации стеноза, которое к 60-му дню терапии достигло статистически достоверных значений при сравнении с показателями исходного уровня. У пациентов 2-й группы статистически значимого изменения ЦВР в ходе лечения не наблюдалось (см. таблицу).

**Выводы**

Препарат Агренокс помимо антиагрегантного эффекта улучшает мозговую гемодинамику, не вызывая эффекта «мозгового обкрадывания», и его применение во вторичной профилактике сосудистых событий безопасно и обосновано у пациентов с выраженными гемодинамиче-

ски значимыми стенозами церебральных сосудов различной локализации.

*Литература*

- Орлова ЯА, Агеев ФТ. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце. Журн. для практик. врачей.* 2006; 5, 2 (26): 65–9.
- Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта (клинические, ультразвуковые и гемодинамические аспекты). Под ред. Д.Н.Джибладзе. М., 2002.
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Цереброваскулярные заболевания. Как правильно выбрать антиагрегант для вторичной профилактики ишемического инсульта. *Consilium Medicum. Неврология. Цереброваскулярные заболевания.* 2007; 9 (2): 4–10.
- Суслина З.А., Танашиян М.М. Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях. *Пособие для практикующих врачей.* М., 2003.
- Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Цурикова М.В. Клинико-функциональные характеристики состояния гемодинамики в вертебро-базиллярном бассейне у больных с критическими и субкритическими стенозами в системе сонных артерий. *Труды IX Всероссийского съезда неврологов.* Ярославль, 2006; с. 497.
- Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Серазетдинова А.А. Особенности головных болей при хронической ишемии головного мозга. *Сборник тезисов Российской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль – 2007».* М., 2007; с. 125–7.
- Adams RJ, Albers G, Albers MJ et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2008; 39: 1647–52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.189063.
- Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 66: 255–61.
- Antitrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Bbatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patient at risk of ischaemic events CAPRIE. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patient with atrial fibrillation. *N Engl J Medicine* 2009; DOI:10.1056/NEJM0a0905561.
- Diener HC, Bogouslavsky J, Brass LM et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–7.
- Forbes C. Secondary stroke prevention with low-dose aspirin, sustained release dipyridamole alone and in combination. *ESPS Investigators. European Stroke Prevention Study. Thromb Res* 1998; 92 (1 Suppl. 1): S1–6.
- Kapadia SR, Bajzer CbT, Ziada KbM et al. Initial experience of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with abciximab during carotid stenting. A safe and effective adjunctive therapy. *Stroke* 2001; 32: 2328–32.
- Lenz T, Hilleman D. Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother* 2000; 34 (11): 1283–90.
- Mobr JP, Thompson JL, Lazar RM et al., for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345 (20): 1444–51.
- Sacco R, Diener H-C, Yusuf S et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 67–74.
- Sztriba L, Sas K, Vecsei L. Aspirin resistance in stroke. *Nerol Sci* 2004; 229–230: 163–9.
- The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–73.

# Нарушения памяти как междисциплинарная проблема

Ю.Э.Азимова, Г.Р.Табеева

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии ММА им. И.М.Сеченова

Одной из ведущих жалоб пожилых пациентов на приеме у врача является жалоба на снижение памяти – расстройство, входящего в структуру когнитивных нарушений, к которым также относятся нарушения таких функций, как внимание, праксис, гнозис, речь и интеллект. Когнитивные расстройства – одна из растущих проблем современного здравоохранения. Наиболее тяжелая форма когнитивных нарушений – деменция, отмечается у 8% лиц старше 60 лет. Распространенность когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, а именно легких и умеренных когнитивных нарушений, гораздо выше – 15–20% [10]. Легкие когнитивные расстройства – нарушения когнитивных функций, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие степени деменции [10]. Расстройства памяти – первый и доминирующий симптом легких когнитивных нарушений. Пациенты отмечают трудности при воспоминании недавно полученной информации: не могут пересказать прочитанное или увиденное по телевизору, забывают имена недавних знакомых. Нарушения памяти сочетаются с трудностями пространственной ориентировки: пациенты не могут отыскать дорогу в малознакомом месте [11].

При прогрессировании заболевания легкие когнитивные расстройства могут трансформироваться в синдром умеренных когнитивных нарушений, характеризующийся снижением памяти, внимания или способности к обучению; жалобами пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы. Нарушения памяти и других высших мозговых функций при умеренных когнитивных нарушениях не достигают деменции, не связаны с делирием и имеют органическую природу [8].

У 12–15% пациентов умеренные когнитивные расстройства трансформируются в деменцию. Критерии деменции включают в себя: 1) нарушения памяти (кратковременной и долговременной); 2) нарушения по крайней мере одной из когнитивных функций (праксиса, гнозиса, речи, регуляции произвольной деятельности); 3) негативное влияние имеющихся нарушений на повседневную жизнь; 4) сохранность сознания; 5) наличие органического заболевания, обуславливающего имеющиеся нарушения [5, 20, 27].

Развитие деменции является бременем как для самого пациента, так и для его семьи и общества в целом, поэтому в ведении пациентов с когнитивными нарушениями принципиально важным является ранняя диагностика. Прежде всего это касается когнитивных нарушений, связанных с потенциально обратимыми состояниями, такими как депрессия или дисметаболические состояния. Вместе с тем на уровне первичного звена медицинской помощи синдром когнитивных нарушений диагностируется недостаточно. Среди причин недостаточной диагностики врачи упоминают недостаток времени на приеме, отсутствие жалоб пациента на нарушения памяти, отсутствие явных признаков деменции у пациента, а также уверенность в некурабельности когнитивных нарушений. Также, предлагая пройти обследование когнитивных функций, врачи опасаются возникновения конфликтной ситуации с пациентом. Многие врачи упоминают о недостаточной квалификации для проведения когнитивных тестов [14].

В исследовании V.Valcour и соавт. [26] врачам общей практики предлагалось проводить скрининговые тесты на когнитивные нарушения всем своим пациентам старше 65 лет. Синдром деменции был установлен у 8,8% пациентов, при этом у 65% из них – впервые. Из этих больных

67% не предъявляли врачам никаких когнитивных жалоб. Таким образом, скрининговое обследование когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса – MMSE, mini mental state examination) пациентов на приеме у врача общей практики может существенно повысить раннюю диагностику когнитивного дефекта.

Наиболее частыми причинами снижения памяти и когнитивных нарушений в целом являются такие нейродегенеративные заболевания, как болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция, а также дисциркуляторная энцефалопатия и злоупотребление алкоголем [16]. Более редкими причинами могут быть: прионные заболевания, кортико-базальная дегенерация, болезнь Геттингтона, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Паркинсона, ВИЧ-инфекция, опухоли головного мозга [16]. Однако нарушения когнитивных функций возникают не только при органическом поражении центральной нервной системы, но и в результате дисметаболических энцефалопатий при соматических и эндокринных заболеваниях. Распространенность деменции дисметаболической природы среди пожилых лиц составляет 5% [24]. Гораздо выше распространенность когнитивных нарушений, связанных с дисметаболическими нарушениями, легкой и умеренной степени тяжести, не достигающих степени деменции [24]. Принципиально важно выявить такие когнитивные нарушения как можно раньше, так как коррекция основного заболевания может привести к регрессу этих расстройств.

Среди причин когнитивных нарушений в общей практике могут быть:

- соматические заболевания (артериальная гипертензия, заболевания сердца, печеночная, почечная, дыхательная недостаточность, дегидратация);
- эндокринная патология (гипотиреоз, сахарный диабет (СД) с высокой гипергликемией, гиперкортицизм, гипофизарная недостаточность);
- дефицитарные состояния, связанные с неполноценным питанием или нарушением всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (дефицит витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>1</sub>, фолиевой кислоты);
- нарушения выведения микроэлементов (болезнь Вильсона–Коновалова, Галлевордена–Шпатца);
- интоксикация тяжелыми металлами (ртуть, свинец, таллий);
- лекарственные интоксикации (нейролептики, барбитураты, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты), а также алкоголизм и наркомания.

## Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистой патологии

Когнитивные расстройства при сердечно-сосудистой патологии прежде всего обусловлены острой или хронической ишемией головного мозга. В случае прогрессирующей хронической ишемии с возможными повторными острыми эпизодами развивается дисциркуляторная энцефалопатия, наиболее тяжелым проявлением которой является деменция. Самыми частыми причинами дисциркуляторной энцефалопатии выступают атеросклероз и артериальная гипертензия, приводящие к поражению как крупных, так и мелких сосудов головного мозга и его гипоперфузии. Заболевания сердца, в частности мерцательная аритмия, могут служить причиной повторных нарушений мозгового кровообращения в различных бассей-

нах и формирования когнитивного дефицита. Среди более редких причин развития дисциркуляторной энцефалопатии можно выделить ревматизм, поражения сосудов другой этиологии, системные гемодинамические расстройства, заболевания крови и др. К развитию когнитивных нарушений могут привести следующие сосудистые заболевания головного мозга:

- Инфаркт мозга стратегической локализации.
- Мультиинфарктное состояние.
- Хроническая церебральная ишемия.
- Последствия геморрагического поражения головного мозга.
- Сочетанное поражение головного мозга.

Доминирующими синдромами при дисциркуляторной энцефалопатии являются когнитивные и двигательные нарушения. Двигательные нарушения проявляются апрактическим, амиостатическим, атактическим, псевдобульбарным, пирамидным синдромами. Ведущими расстройствами в когнитивной сфере являются нейродинамические и регуляторные расстройства. Для раннего скринингового выявления этих нарушений наибольшей диагностической значимостью обладает не только MMSE, но и батарея тестов для выявления лобной дисфункции [27]:

1. Тесты на концептуализацию (способность проводить категориальное обобщение: яблоко, груша – это фрукты; стол, стул – это мебель; роза, тюльпан – это цветы). Оценивается в 3 балла.
2. Беглость речи. Пациенту предлагается в течение минуты называть слова на букву «с» (исключая имена собственные). Более 9 слов – 3 балла, 6–9 слов – 2 балла, 3–5 слов – 1 балл, менее 3 баллов – 0 баллов.
3. Динамический праксис: проба кулак-ребро-ладонь. Правильное выполнение 6 серий движений – 3 балла, 3 серий – 2 балла, 3 серии совместно с врачом – 1 балл.
4. Простая реакция выбора. Дается инструкция: «Сейчас я проверю ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю 1 раз, вы должны ударить 2 раза подряд. Если я ударю 2 раза подряд, вы должны ударить только 1 раз». Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Правильное выполнение – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, персеверативное повторение ритма за врачом – 0 баллов.
5. Усложненная реакция выбора. Дается инструкция: «Теперь, если я ударю 1 раз, вы должны ударить тоже 1 раз. Если я ударю 2 раза подряд, вы ничего не должны делать». Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка проводится аналогично п. 4.
6. Исследование хватательных рефлексов. Отсутствие хватательных рефлексов – 3 балла. Если пациент спрашивает, должен ли он схватить, ставится 2 балла. Если пациент хватает, то ему дается инструкция не делать этого. При повторном исследовании: отрицательный рефлекс – 1 балл, положительный – 0 баллов.

Для сосудистых когнитивных нарушений характерно внезапное возникновение нарушений в одной или нескольких когнитивных сферах, ступенеобразное прогрессирование, наличие очаговой неврологической симптоматики. Когнитивный дефект сочетается с эмоционально-аффективными и поведенческими нарушениями. Диагноз сосудистой деменции устанавливается при помощи следующих критериев: 1) наличие деменции; 2) наличие проявлений цереброваскулярного заболевания (анамнестические, клинические, нейровизуализационные); 3) наличие причинной связи между деменцией и проявлениями цереброваскулярного заболевания.

#### Когнитивные нарушения при СД

Риск развития деменции у пациентов с СД типа 2 в 1,9 раза превышает таковой в популяции, а среди пациентов,

## ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ТЕРАПИИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

● Эффективная нейрореабилитация  
энцефалопатии и инсульта

● Улучшение памяти  
и концентрации внимания

● Устранение  
головокружения



ИНТЕЛЛЕКТ НА МНОГО ЛЕТ

# Кавинтон®

оригинальный препарат



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва  
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8, тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949  
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

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

получающих инсулин, – в 4,3 раза. У 30% пациентов с СД развивается сосудистая деменция, у 21% – болезнь Альцгеймера, у 19% – деменция других типов. Выраженность когнитивных нарушений при СД может варьировать от минимальных до выраженной деменции (диабетической энцефалопатии).

В развитии когнитивных нарушений при СД играют роль несколько патогенетических факторов. Прежде всего СД является фактором риска атеросклероза и причиной развития инсультов, что опосредует возникновение дисциркуляторной энцефалопатии. Кроме этого, при СД происходят нарушения обмена амилоида, что может способствовать развитию болезни Альцгеймера. Имеются данные о воздействии гипергликемии на гибель кортикальных нейронов и нейронов гиппокампа. Дополнительное негативное влияние могут оказывать эпизоды гипогликемии с развитием церебрального отека, хотя церебральная симптоматика в таких случаях носит обратимый характер.

Существуют различные точки зрения на семиотику когнитивных нарушений при СД. Большинство авторов полагают, что для пациентов с СД характерны нейродинамические нарушения когнитивной деятельности – снижение концентрации внимания, затруднения обучения, замедление мышления. Память страдает вторично у пациентов с большой длительностью заболевания и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Однако, по данным других исследований, нарушения памяти напрямую связаны с СД, тогда как нейродинамические расстройства вторичны по отношению к сосудистым нарушениям [4]. Наиболее характерным синдромом когнитивных нарушений для СД типа 2 является амнестический вариант умеренных когнитивных нарушений.

Когнитивные нарушения, связанные с дисметаболическими расстройствами, имеют определенные особенности, позволяющие дифференцировать их с когнитивными нарушениями органической природы. Прежде всего дисметаболические когнитивные нарушения можно охарактеризовать как нейродинамические, т.е. связанные со снижением активирующих влияний на кору, стволовые и подкорковые структуры. Клинически это проявляется снижением концентрации внимания, повышенной утомляемостью, трудностью запоминания новой информации, отвлекаемостью, замедленностью мышления, снижением времени реакции и т.д. Характерны суточные колебания когнитивных нарушений: пациенты жалуются на ухудшение в вечернее и ночное время, что зачастую сопровождается нарушением цикла сон–бодрствование. В дневное время пациенты могут быть сонливы, а ночью, наоборот, могут отмечаться бессонница и возбуждение.

### **Когнитивные нарушения при заболеваниях щитовидной железы**

Основными клиническими проявлениями гипотиреоза являются именно нейропсихологические и эмоционально-аффективные расстройства: замедленность мышления, снижение концентрации внимания, сонливость, депрессия. При прогрессировании заболевания отмечается психотическая симптоматика [5].

При гипертиреозе на фоне раздражительности и эмоциональной лабильности могут отмечаться снижение концентрации внимания, рассеянность. Психотические расстройства могут возникнуть даже при умеренном увеличении концентрации гормонов щитовидной железы [20].

### **Когнитивные нарушения при дефицитарных состояниях**

Наиболее часто в общей практике встречаются состояния, связанные с дефицитом витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и тиамин. Дефицит тиамин может сопутствовать хроническому алкоголизму. Витамин В<sub>12</sub> содержится преимущественно в продуктах животного происхождения (мясо, молоко, яйца) и участвует в синтезе ДНК. Ежедневная потребность в данном витамине составляет 1 мкг/сут. Всасы-

вание этого витамина происходит при помощи белка, синтезирующегося париетальными клетками желудка, следовательно, дефицит витамина В<sub>12</sub> может наступать как при недостаточном его поступлении с пищей, так и при болезни желудка, нарушающих его всасывание: резекция желудка, болезнь Крона и т.д. В симптомокомплекс неврологических нарушений дефицита В<sub>12</sub> входит миелопатия с преимущественным поражением задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз). Заболевание дебютирует с нарушениями глубокой чувствительности в ногах, затем присоединяются нижний спастический парез и нарушения функции тазовых органов. Энцефалопатия при дефиците витамина В<sub>12</sub> проявляется нарушениями памяти, абстрактного мышления, возможны эпизоды возбуждения, спутанности, галлюцинации. При нейровизуализации можно обнаружить легкую атрофию в лобных и теменных долях головного мозга. Ранняя диагностика когнитивных нарушений при дефиците витамина В<sub>12</sub> на этапе первичного звена чрезвычайно важна, так как лечение заболевания на ранних этапах данным витамином приводит к практически полному восстановлению когнитивного дефекта. Вместе с тем, при длительном существовании дефицитарного состояния (более года) когнитивный дефект остается стойким [17].

Фолиевая кислота содержится в свежих фруктах, зеленых овощах и печени. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 200 мкг. Дефицит фолиевой кислоты возникает в результате нарушения ее всасывания при заболеваниях ЖКТ, злоупотреблении алкоголем, длительном приеме некоторых антиконвульсантов (дифенин, фенобарбитал). Как правило, дефицит фолиевой кислоты сочетается с дефицитом витамина В<sub>12</sub> [15, 18, 19].

Дефицит фолиевой кислоты также приводит к развитию энцефалопатии с когнитивными, эмоциональными и поведенческими нарушениями. Отличительной особенностью энцефалопатии, связанной с дефицитом фолиевой кислоты, является преобладание эмоционально-аффективных и поведенческих нарушений над когнитивными. Характерны депрессия, апатия, низкий уровень мотиваций [21, 22].

### **Когнитивные нарушения при алкоголизме**

Когнитивные нарушения у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, выявляются в 50–70% случаев, в 10% они носят выраженный характер, достигающий степени деменции [2]. Считается, что деменция, связанная с алкоголизмом, составляет от 5 до 10% всех случаев деменции, особенно у лиц молодого возраста [2, 3]. Когнитивные нарушения при хроническом алкоголизме обусловлены как непосредственным токсическим действием этанола на нейроны головного мозга, так и дефицитом тиамин, фолиевой кислоты, никотиновой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, печеночной недостаточностью, повторными черепно-мозговыми травмами и нарушениями мозгового кровообращения. Когнитивные нарушения при алкоголизме характеризуются нарушением регуляторного звена вследствие поражения передних отделов головного мозга: нарушения речи, праксиса и зрительно-пространственных функций. Характерным является сочетание когнитивных расстройств с эмоционально-аффективными нарушениями: тревогой, депрессией, а также слуховыми галлюцинациями и бредом. Критериями алкогольной деменции служат: 1) наличие деменции; 2) анамнестические данные длительного злоупотребления алкоголем; 3) временная связь между деменцией и злоупотреблением алкоголем (появление когнитивных нарушений во время или в течение 3 мес после прекращения употребления алкоголя).

У пациентов с когнитивными нарушениями на фоне хронического алкоголизма можно выявить диффузную церебральную атрофию, но прямой зависимости между выраженностью нейровизуализационных изменений и тяжестью когнитивных нарушений не отмечается.

В результате недостаточности тиамин при злоупот-

реблении алкоголем развивается энцефалопатия Вернике–Корсакова (в 0,75–2,8% случаев злоупотребления алкоголем). У пациентов остро возникает спутанность сознания, а также глазодвигательные и координаторные нарушения, затем спустя некоторое время формируются выраженные нарушения памяти в рамках корсаковского синдрома. Расстройства памяти стойкие и характеризуются сочетанием всех видов амнезий (ретроградной, антероградной, фиксационной), а также конфабуляций.

Еще одним синдромом при хроническом алкоголизме, включающем когнитивные нарушения, является пеллагра (от итал. pelle agra – грубая или шершавая кожа). Пеллагра возникает в результате дефицита никотиновой кислоты и витамина В<sub>6</sub>. В клинической картине пеллагры доминирует поражение ЖКТ, кожи и нервной системы (синдром «3Д» – диарея, дерматит, деменция). Кроме этого, могут отмечаться стоматит, глоссит, дисфагия, ретробульбарный неврит и поражение других черепных нервов (периферический парез VII пары, поражение VIII пары), паркинсонизм, тремор, атаксия, пирамидная симптоматика (положительный рефлекс Бабинского, спастика), миоклонии (в основном в мышцах лица и верхних конечностей). Характерными являются паратонии, минимально выраженные в шее и максимально – в конечностях [2].

### Другие причины

Соматические заболевания могут быть как непосредственной причиной когнитивных нарушений, так и усугублять когнитивный дефицит, обусловленный органическим заболеванием головного мозга (болезнь Альцгеймера, дисциркуляторная энцефалопатия). Так, среди пациентов с органической патологией головного мозга у 20–30% отмечаются соматические расстройства, которые в значительной степени усугубляют когнитивный дефицит. Таким образом, подход к ведению этих пациентов должен быть междисциплинарный. Значит, обследование пациентов с когнитивными нарушениями должно включать не только физикальное и неврологическое обследование, но и общий анализ крови и мочи, биохимический скрининг заболеваний печени (АСТ, АЛТ, γ-ГТ), почек (креатинин, азот мочевины), гормоны щитовидной железы (Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ, антитела к ТТ), уровень глюкозы, холестерина, липидного профиля, электрокардиограмма, мониторинг артериального давления, ультразвуковое дуплексное сканирование, исследование концентрации витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, а также оценку эмоционального состояния для выявления депрессии, маскирующей когнитивные расстройства.

### Возможности лечения пациентов с когнитивными расстройствами

Основной целью ведения пациентов с соматической патологией и когнитивными расстройствами должна быть коррекция имеющихся метаболических и гемодинамических нарушений [1, 7]. Наряду с этим несомненную пользу может принести назначение лекарственных препаратов, улучшающих реологические свойства крови, перфузию головного мозга и обладающих нейропротективным действием.

Всеми обозначенными эффектами обладает препарат Кавинтон (винпоцетин). Его эффективность при острой

и хронической церебральной ишемии доказана во многих исследованиях и хорошо известна практикующим врачам [1]. На фоне применения Кавинтона у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией отмечается достоверное улучшение когнитивных функций, речи, поведения, общего клинического состояния, умственной и физической работоспособности, уменьшаются апатия и двигательные расстройства [25].

Фармакологические эффекты этого лекарственного препарата связаны со следующими доказанными механизмами действия:

- Улучшение реологических свойств крови и антитромбоцитарная активность.
- Улучшение перфузии мозга и потребления кислорода без существенного изменения показателей центральной гемодинамики.
- Оказание прямого нейропротективного действия.
- Повышение толерантности мозга к гипоксии и ишемии.
- Ингибирование фосфодиэстеразы и улучшение нейропластичности.
- Мембраностабилизирующее действие.

Применение Кавинтона способствует увеличению концентрации аденозинтрифосфата в эритроцитах, усилению сродства гемоглобина к кислороду и повышению его способности отдавать кислород, улучшению утилизации имеющегося объема O<sub>2</sub>. Способность влиять на параметры гемореологии связана со снижением вязкости крови и плазмы, повышением деформируемости эритроцитов и тромбоцитов.

Особого внимания заслуживает механизм реализации нейропротективных эффектов Кавинтона в результате неконкурентного торможения рецептор-активирующих аминокислот, предположительно воздействующих на функции ионных каналов: препятствие притоку Ca<sup>2+</sup> в клетки через зависящие от напряжения и контролируемые NMDA-рецептором Ca<sup>2+</sup>-каналы, торможение функционирования зависящих от напряжения Na<sup>+</sup>-каналов. Клинически значимый нейропротективный эффект Кавинтона обусловлен в том числе и его антиоксидантными свойствами, нейтрализацией гидроксильных радикалов. В результате влияния на метаболизм циклических нуклеотидов в клетках гладкой мускулатуры сосудистой стенки и торможению фермента фосфодиэстеразы проявляется релаксирующее воздействие на сосуды головного мозга и избирательное – на активность мозгового кровообращения, при этом существенного воздействия на артериальное давление не происходит. Кроме того, на фоне применения препарата Кавинтон наблюдается эндотелийпротективное действие, проявляющееся увеличением эндотелийзависимой вазодилатации и снижением выброса фактора Виллебранда в условиях артериальной гипертензии.

Фармакологические эффекты Кавинтона (винпоцетина) нашли подтверждение его клинической эффективности в многочисленных клинических исследованиях. В ряде авторитетных научных работ показано влияние препарата на субъективные и объективные характеристики больных с различными формами сосудистой патологии мозга: улучшение функции памяти и внимания, уменьшение выраженности эмоциональных и аффективных расстройств, улучшение общего состояния.

Кавинтон улучшает когнитивные функции пациентов и с другими соматоневрологическими расстройствами. Имеются данные, что препарат эффективен в отношении неврологических осложнений СД [13]. У пациентов, страдающих СД и артериальной гипертензией, перенесших лакунарный инсульт, Кавинтон достоверно улучшает концентрацию внимания, кратковременную память [9].

Результаты многоцентрового исследования показали, что эффективность препарата Кавинтон возрастает при увеличении доз и продолжительности курса терапии. Одна из рекомендуемых схем применения препарата: инфузионное введение с постепенным титрованием дозы от

20 до 50 мг/сут в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием (Кавинтон форте): 10 мг 3 раза в день в течение 3 мес [7].

Такой режим дозирования/введения препарата приводит к более значимому терапевтическому улучшению с точки зрения быстроты наступления и выраженности эффекта.

Был также отмечен и некоторый гепатопротективный эффект Кавинтона [12, 23], что позволяет использовать этот лекарственный препарат у пациентов с заболеваниями печени.

Таким образом, следует отметить, что когнитивные нарушения различной степени выраженности часто встречаются среди пациентов старше 60 лет на приеме у врача общей практики. Врачи общей практики должны быть нацелены на раннюю диагностику когнитивных нарушений, а также выявление и коррекцию соматической патологии, приводящей к развитию и/или усугубляющей имеющиеся когнитивные расстройства.

#### Литература

1. Гришин Д.В., Путилина М.В. Гипертоническая энцефалопатия. Возможности применения Кавинтона. *Тер. арх.* 2008; 12: 73–8.
2. Дамулин И.В. Демонстриция при дефицитарных состояниях и алкоголизме. *Неврол. журн.* 2005; 5: 4–8.
3. Дамулин И.В., Шмидт Т.Е. Неврологические расстройства при алкоголизме. *Неврол. журн.* 2004; 2: 4–10.
4. Захаров В.В., Сосина В.В. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. *Неврол. журн.* 2009; 4: 54–9.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед. 2003; с. 150.
6. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. *Consilium Medicum* 2009; 2: 55–61.
7. Никонов А.А., Никонова А.А., Чуканова Е.И. Новые возможности использования препарата Кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения. *РМЖ.* 2007; 3: 731.
8. Преображенская И.С. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение. *Consilium Medicum* 2008; 1: 23–8.
9. Спирин Н.Н., Пизова Н.В., Шадринцев В.А. и др. Опыт применения

- Кавинтона у больных с лакунарным инсультом, развившемся на фоне сахарного диабета и артериальной гипертензии. *Журн. неврол. и психиатр.* 2007; 4: 64–6.
10. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. *Неврол. журн.* 2004; 1: 4–8.
  11. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Нарушения памяти в неврологической практике. *Неврол. журн.* 1997; 3 (4): 4–9.
  12. Abdel Salam OM, Oraby FH, Hassan NS. Vinpocetine ameliorates acute hepatic damage caused by administration of carbon tetrachloride in rats. *Acta Biol Hung* 2007; 58: 411–9.
  13. Boda J, Karsay K, Czako L et al. Examination of Cavinton effect in elderly diabetic patients. *Tber Hung* 1989; 37: 176–80.
  14. Bush C, Kozak J, Elmslie T. Screening for cognitive impairment in the elderly. *Can Fam Physician* 1997; 43: 1763–8.
  15. Clayton PT, Smith I, Harding B et al. Subacute combined degeneration of the cord, dementia, and parkinsonism due to an inborn error of folate metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 920–7.
  16. Harvey RJ, Rossor MN. *Dementia handbook*. UK, London: Martin Dunitz, 1999.
  17. Heap BJ, Mumford JD. Chronic giardiasis with vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency presenting with psychiatric symptoms. *J Roy Army Med Corps* 1989; 135: 25–6.
  18. Lancowsky P. Congenital malabsorption of folate. *J Am Med* 1970; 48: 580–3.
  19. Lever EG, Elves RD, Williams A et al. Subacute combined degeneration of the cord due to folate deficiency: response to methyl folate treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1203–7.
  20. Lovenstone S, Gautbier S. *Management of dementia*. London: Martin Dunitz, 2001.
  21. Lubby AL, Cooperman JM. Congenital megaloblastic anemia and progressive central nervous system degeneration. Further clinical and physiological characterization and therapy of syndrome due to inborn error of folate transport. In *Clin. Geriatr Med* 1988; 4: 841–52.
  22. Lubby AL, Eagle FJ, Roth E et al. Relapsing megaloblastic anemia in an infant due to a specific defect in gastrointestinal absorption of folic acid. *J Am Dis Child* 1961; 102: 482–3.
  23. Medina AE, Krabe TE, Ramoa AS. Restoration of neuronal plasticity by a phosphodiesterase type 1 inhibitor in a model of fetal alcohol exposure. *J of Neuroscience* 2006; 26: 1057–60.
  24. Mendez MF, Cummings JL. *Dementia: a clinical approach*. 3rd ed. USA, Philadelphia: Elsevier Inc. 2003; 653.
  25. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003119.
  26. Valcour VG, Masaki KH, Curb JD et al. The detection of dementia in the primary care setting. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2964–8.
  27. Wilcock GK, Bucks RS, Rockwood K. *Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team*. Oxford, NY: Oxford University Press 1999; p. 251.

## Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона

Д.В.Артемов, А.В.Обухова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

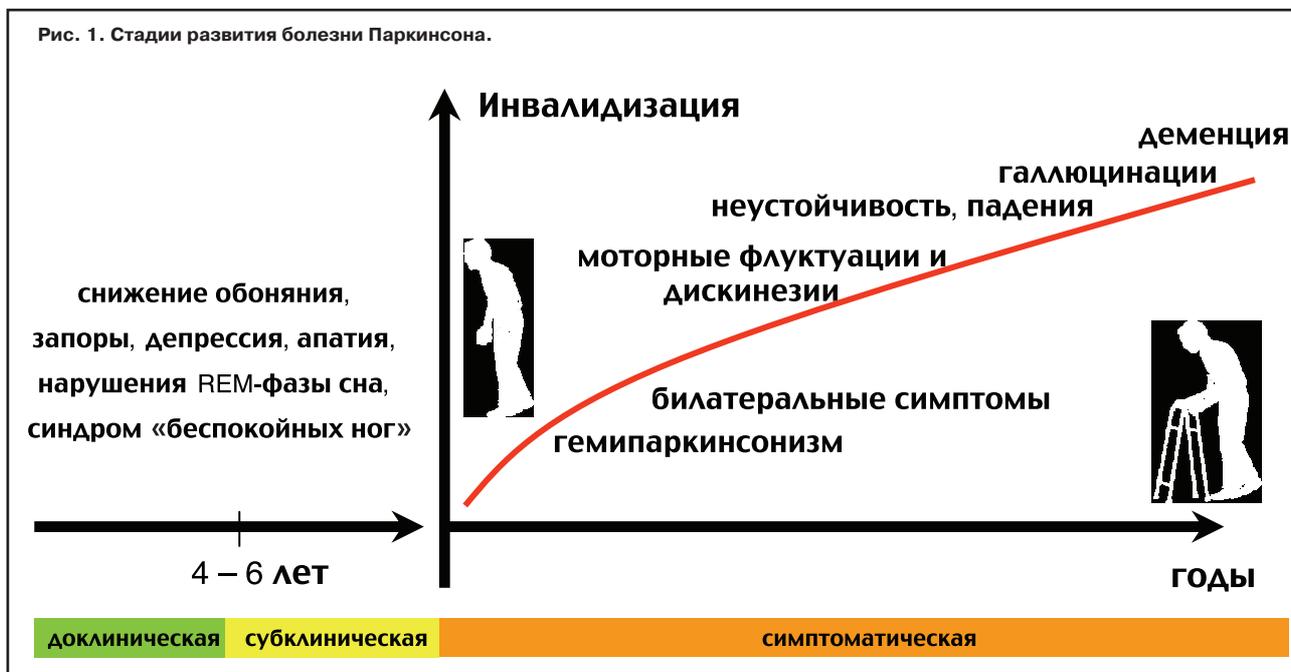
**Б**лезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, впервые описанное около 200 лет назад Джеймсом Паркинсоном. В основе заболевания лежит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции и снижение уровня дофамина в базальных ганглиях. Помимо этого в патогенезе заболевания имеют значение относительный избыток ацетилхолина и глутамата, а также недостаточный синтез норадреналина и серотонина.

Причины развития болезни окончательно не установлены. Заболевание является преимущественно спорадическим, семейный анамнез прослеживается менее чем у 5% больных. По всей видимости, БП является мультифакториальным заболеванием, в патогенезе которого играют роль возрастные, генетические и средовые факторы. По данным ряда эпидемиологических исследований, частота БП в популяции увеличивается с возрастом. В возрастной группе старше 60 лет больные составляют 1%, а старше 85 лет – 2,6%. Увеличение продолжительности жизни в последние десятилетия обусловили увеличение распространенности БП. Начало заболевания чаще всего относится к возрасту 55–65 лет, изредка оно может развиваться в возрасте до 40 (паркинсонизм с ранним началом) или до 20 (ювенильный паркинсонизм). Мужчины

болеют несколько чаще, чем женщины. Существенных расовых различий в структуре заболеваемости, по данным современных исследований, не выявлено [2].

#### Клинические проявления

Ядром клинической картины являются двигательные нарушения в виде скованности и замедленности движений (типокинезии), мышечной ригидности и тремора, по мере прогрессирования заболевания к ним присоединяется нарушение способности контролировать центр тяжести (постуральная неустойчивость). Помимо вышеуказанных нарушений, свой вклад в клиническую картину заболевания вносят так называемые немоторные синдромы: когнитивные, эмоциональные, вегетативные расстройства, болевые синдромы, а также нарушения сна и бодрствования. Методы функциональной радиоизотопной нейровизуализации показали, что первые двигательные нарушения появляются, когда содержание дофамина в базальных ганглиях головного мозга снижается более чем на 70%. Таким образом, было показано, что заболевание начинается за несколько лет до того, как появляются его отчетливые двигательные нарушения. На этом этапе пациенты могут предъявлять различные неспецифические жалобы на снижение обоняния, ухудшение сна, депрессию, запоры и т.д. (рис. 1).



**Диагностика**

Распознавание начальных стадий БП часто вызывает большие затруднения и требует проведения поэтапного диагностического поиска. На первом этапе необходимо диагностировать собственно синдром паркинсонизма, дифференцируя его от внешне сходных состояний. Нередко при первых проявлениях заболевания у пациентов с БП ошибочно диагностируют плечелопаточный периартроз, остеохондроз, хроническую недостаточность мозгового кровообращения. С другой стороны, может наблюдаться и гипердиагностика паркинсонизма, когда целый ряд состояний неверно трактуется как паркинсонизм. Чаще всего это эссенциальный тремор, апраксия ходьбы, депрессия, гипотиреоз и другие заболевания. Для диагностики синдрома паркинсонизма необходимо наличие гипокинезии (прогрессирующего снижения темпа и амплитуды движений), которая сочетается не менее чем с одним из следующих симптомов: мышечная ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость.

Вторым этапом является установление нозологического диагноза. Дифференциальная диагностика БП проводится со вторичным паркинсонизмом (чаще с лекарственным и сосудистым) и мультисистемными дегенерациями, клинически проявляющимися сочетанием паркинсонизма с другими неврологическими синдромами (прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви и др.). Критериями, подтверждающими диагноз БП, являются: одностороннее начало с сохранением асимметрии симптоматики на продвинутых стадиях заболевания, типичный тремор покоя, постепенно прогрессирующее течение, высокая эффективность дофаминергических препаратов с развитием моторных флуктуаций и дискинезий через несколько лет от начала лечения.

Диагноз БП является преимущественно клиническим. В настоящее время имеющиеся лабораторные и инструментальные методы исследования малоинформативны для подтверждения диагноза (за исключением позитронно-эмиссионной или однофотонной эмиссионной томографии). Поэтому использование этих методов направлено прежде всего на исключение других возможных причин развития синдрома паркинсонизма.

**Возможности лекарственной терапии**

В лечении БП можно выделить два основных направления: нейропротекция и симптоматическая терапия.

Целью нейропротекции является замедление дегенера-

ции нейронов головного мозга. Исходя из известных в настоящее время механизмов развития БП, в качестве нейропротекторов изучаются препараты, действие которых направлено на уменьшение окислительного стресса, токсического действия глутамата и стимуляцию нейротрофических процессов. Согласно экспериментальным данным, нейропротекторными свойствами обладают ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В), амантадины и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) [9, 13]. Тем не менее, многочисленные клинические испытания пока не смогли предоставить однозначных доказательств протективного действия этих групп препаратов.

Наиболее разработанным направлением лечения БП является симптоматическая терапия. Поскольку основные проявления заболевания связаны со снижением содержания дофамина в базальных ганглиях, лечение должно быть нацелено на повышение активности дофаминергической системы. Существуют следующие пути восполнения дефицита дофамина:

- Препараты леводопы (метаболический предшественник дофамина).
- АДР – непосредственно стимулируют рецепторы дофамина.
- Ингибиторы МАО-В – уменьшают распад дофамина в синапсах.
- Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы – уменьшают периферическое разрушение леводопы, удлиняют период ее полужизни в плазме крови.

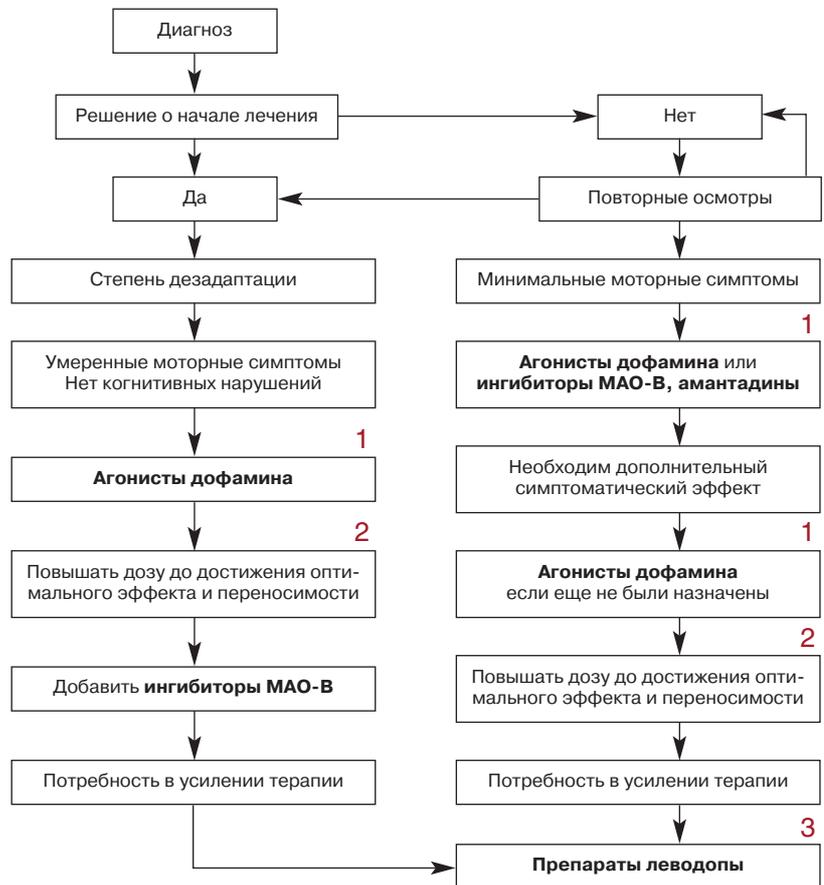
Кроме дофаминергических препаратов в лечении БП используются средства, подавляющие избыточную холинергическую активность: холинолитики и снижающие активность глутаматергической системы – препараты амантадина.

Выбор препарата для первоначального лечения определяется возрастом, формой заболевания и уровнем необходимой повседневной активности больного. Помимо объективной оценки выраженности двигательных симптомов необходимо учитывать и субъективные факторы, включающие личность пациента, его психологические установки, социальный статус и особенности его работы [1, 3].

Лечение предпочтительно начинать с монотерапии, постепенно увеличивая дозу препарата до оптимальной (метод титрования дозы). Если после достижения максимальной терапевтической дозы в течение месяца нет улучшения симптоматики или лекарство плохо переносится, необходимо заменить препарат. Если он оказывает отчетливый, но недостаточный эффект либо увеличе-

Рис. 2. Алгоритм лечения ранних стадий БП.

1. Агонисты дофамина являются препаратами выбора для первоначального лечения, но не рекомендуются пациентам с когнитивными нарушениями. Для монотерапии могут быть также использованы ингибиторы МАО-В или амантадины, но лишь у пациентов с минимальной дезадаптацией, так как по симптоматическому эффекту они обычно уступают агонистам дофамина
2. Доза препаратов должна повышаться постепенно, методом титрования.
3. Дополнительное назначение препаратов леводопы рано или поздно необходимо большинству пациентов для достижения необходимого симптоматического эффекта. При явных когнитивных нарушениях проводится монотерапия этими препаратами.



ние дозы затруднено из-за плохой переносимости, следует рассмотреть возможность добавления 2-го противопаркинсонического средства из другой фармакологической группы. В некоторых случаях комбинированная терапия позволяет достигнуть хорошего эффекта при назначении меньших доз лекарств, что снижает потенциальный риск побочных эффектов каждого из препаратов (рис. 2).

**Препараты леводопы** восполняют дефицит дофамина в центральной нервной системе (ЦНС). Их появление позволило существенно продлить жизнь пациентам с БП, и до настоящего времени они продолжают оставаться наиболее мощным лекарственным средством для лечения этого заболевания. Как правило, препараты леводопы назначаются лишь при значительной дезадаптации, но они могут быть средством первоначальной терапии у больных пожилого возраста, особенно при сопутствующих психических и соматических расстройствах. Обычно через несколько лет после начала лечения леводопой терапевтические возможности препарата снижаются и у большинства больных развиваются побочные эффекты в виде моторных флуктуаций и дискинезий. Данные осложнения являются практически неизбежным следствием прогрессирования болезни, но могут быть связаны с нерациональной терапией [10].

Несмотря на то, что препараты других групп уступают в своей эффективности препаратам леводопы, на ранних стадиях заболевания предпочтение нередко отдается именно им. Пациентам молодого и среднего возраста (до 60 лет), у которых отсутствуют когнитивные и психические расстройства, терапию обычно начинают с одного из следующих лекарственных средств: амантадина, ингибитора МАО-В, холинолитика или АДР.

**Амантадин** изначально являлся противовирусным препаратом, антипаркинсоническое действие которого было выявлено случайно при назначении для профилак-

тики гриппа. Эффект амантадина связывают с блокадой рецепторов глутамата, усилением его высвобождения дофамина в синаптическую щель и блокадой обратного захвата дофамина. Кроме того, препарат оказывает мягкое холинолитическое действие. Амантадин можно назначать на ранних этапах заболевания в виде монотерапии или совместно с другими противопаркинсоническими препаратами на развернутых и поздних стадиях БП. Он оказывает умеренное действие в отношении брадикинезии и ригидности, мало воздействуя на тремор. У значительной части больных эффект истощается в течение нескольких месяцев и требуется замена амантадина на другой противопаркинсонический препарат. При приеме амантадина у пациентов могут развиваться отеки в области лодыжек и *livedo reticularis*. Возможно развитие центральных побочных эффектов в виде спутанности и галлюцинаций.

**Ингибиторы МАО-В** тормозят распад дофамина и увеличивают его концентрацию в синаптической щели. Их применяют в качестве монотерапии в дебюте БП или на поздних стадиях заболевания в сочетании с препаратами леводопы для усиления и продления их эффекта. Назначение препаратов этой группы на ранних стадиях заболевания основано на предположительном нейропротекторном эффекте, который связывают с угнетением реакций перекисного окисления. Незначительный симптоматический эффект ограничивает популярность препаратов этой группы.

**Холинолитики** компенсируют избыток ацетилхолина, возникающий вследствие недостаточности тормозного влияния дофаминергических систем на вставочные холинергические нейроны базальных ганглиев. Холинолитики исторически явились первым средством для лечения БП, но в настоящее время сфера их применения ограничена в связи с недостаточной эффективностью и частыми побочными действиями. Побочные эффекты этой

Для лечения начальных и развернутых стадий  
болезни Паркинсона

# В ритме С ЖИЗНЬЮ



  
**Мирапекс**<sup>®</sup>

таблетки прамипексола

**Контроль движения и даже больше**

группы препаратов подразделяются на периферические (нарушение аккомодации, мидриаз, сухость во рту, задержка мочеиспускания, запоры) и центральные (нарушение памяти и других когнитивных функций, спутанность, галлюцинации). Холинолитики не назначают лицам пожилого возраста и больным с нейропсихологическими расстройствами в связи с высоким риском развития вышеуказанных осложнений. Кроме того, для назначения холинолитиков есть противопоказания: аденома предстательной железы, глаукома, сердечные аритмии. Иногда холинолитики оказывают хороший эффект в отношении тремора, поэтому их применение может быть целесообразным у относительно молодых пациентов с дрожательной формой заболевания.

**АДР I поколения**, являющиеся производными эрготамина, появились около 40 лет назад. Однако попытки использовать эти препараты для монотерапии на развернутых стадиях болезни дали негативный результат – эффективность оказалась существенно ниже, чем у леводопы. Поэтому АДР поначалу использовали совместно с препаратами леводопы для усиления эффекта на поздних стадиях заболевания. Производные эрготамина нередко плохо переносятся из-за частого возникновения побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, ортостатической гипотензии. Кроме того, при длительном приеме этих препаратов возможно развитие забрюшинного или легочного фиброза. Поэтому в настоящее время эти эрголиновые АДР не рекомендуются использовать для лечения БП. На смену им пришли синтетические препараты, обладающие высоким сродством к дофаминовым рецепторам. Появление **неэрголиновых АДР** позволило значительно пересмотреть тактику ведения пациентов с БП. У пациентов, получающих препараты леводопы, добавление АДР позволяет уменьшить ее дозу и соответственно снизить риск развития и выраженность моторных флуктуаций и дискинезий. В последние годы возрос интерес к использованию АДР на ранней стадии заболевания, при этом удается продлить период времени до назначения пациенту препаратов леводопы [4, 8, 11, 16].

АДР непосредственно стимулируют дофаминовые рецепторы в обход погибающих nigrostriарных нейронов, а за счет длительного периода полувыведения обеспечивают продолжительную и равномерную физиологическую стимуляцию дофаминовых рецепторов. На начальных стадиях заболевания эффективность препаратов этой группы приближается к эффективности леводопы. Симптоматический эффект АДР проявляется в отношении всех основных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, ригидности и тремора). Выраженное положительное воздействие на тремор выгодно отличает препараты этой группы от большинства противопаркинсонических средств и позволяет успешно применять их при дрожательной форме заболевания [12, 14, 16].

На данный момент АДР рассматриваются в качестве препаратов первого выбора у больных ранней стадией БП. Это связано с преимуществами данной группы препаратов:

- более длительный (по сравнению с леводопой) период полувыведения и более стабильная стимуляция постсинаптических рецепторов;
- меньший риск развития моторных флуктуаций и дискинезий;
- отчетливая эффективность в отношении тремора;
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами, что позволяет осуществлять прием препаратов вне зависимости от приема пищи;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизма в ЦНС;
- антидепрессивный эффект некоторых АДР (прамипексола).

Современные АДР все же не лишены побочных эффектов, которые в основном связаны со стимуляцией периферических дофаминовых рецепторов, – это тошнота,

реже рвота и ортостатическая гипотензия. АДР могут вызывать различной степени выраженности седативный эффект – дневную сонливость и в редких случаях внезапные приступы засыпания. У пожилых пациентов старше 70 лет существует риск развития психических расстройств (спутанности, галлюцинаций), поэтому применение АДР у данной категории больных ограничено. Достаточно редкие побочные эффекты терапии – головная боль, периферические отеки и запоры. Если тошнота, ортостатическая гипотензия или сонливость возникли в начале терапии, то по мере адаптации к препарату они могут постепенно регрессировать. В случае возникновения нежелательных явлений на этапе повышения дозы лекарственного препарата возможно применение домперидона (периферического АДР). При развитии психических расстройств можно попытаться снизить дозу препарата, а в случае их сохранения – постепенно его отменить.

Один из наиболее эффективных представителей этой фармакотерапевтической группы – прамипексола гидрохлорид (Мирапекс). Клиническая эффективность прамипексола доказана в значительном количестве рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых и открытых исследований при терапии ранних и развернутых стадий БП [8]. При сравнении эффективности прамипексола и леводопы в качестве начальной терапии БП прамипексол значительно уменьшал риск развития двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий (в среднем на 30%) [14]. Продолжительные открытые исследования показали, что многие больные БП могут оставаться только на монотерапии прамипексомом в течение достаточно длительного срока (более трех лет), его эффективность на ранних стадиях сопоставима с препаратами леводопы. Важно, что прамипексол уменьшает выраженность тремора у больных с труднокурабельной дрожательной формой болезни. Высокая селективность препарата приводит к тому, что побочные эффекты выражены в значительно меньшей степени, чем у других АДР. Благодаря селективной стимуляции D<sub>3</sub>-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у больных БП [5].

### Программа лечения

Таким образом, имея целый ряд противопаркинсонических препаратов, необходимо разработать индивидуальную лечебную программу для каждого пациента с учетом степени функциональной дезадаптации, возраста, выраженности отдельных симптомов болезни и наличия побочных эффектов терапии. Не следует стремиться к полной ликвидации симптомов болезни. Задачей терапии является максимальное восстановление повседневной активности при использовании минимальных доз лекарственных препаратов.

При постановке диагноза БП пациентам среднего возраста (до 60 лет), при отсутствии сопутствующих соматических или психических расстройств, терапию обычно начинают с АДР (прамипексол), амантадина или ингибиторов МАО-В, имея в виду их потенциальный нейропротекторный эффект. По мнению большинства исследователей, предпочтительно назначение АДР, что обусловлено большей эффективностью и ее продолжительностью. У пациентов пожилого возраста, особенно с сопутствующими когнитивными и соматическими расстройствами, желательнее проводить монотерапию умеренными дозами препаратов леводопы. У пациентов с дрожательной формой заболевания (особенно при сочетании тремора покоя и постурально-кинетического тремора) наряду с препаратами АДР дополнительно можно назначить β-адреноблокаторы (пропранолол, соталол) или малые дозы клоназепама.

В случае невозможности увеличения дозы какого-либо препарата из-за плохой переносимости, для усиления противопаркинсонического эффекта лекарственные

средства могут применяться в сочетании друг с другом. Комбинированная терапия в большинстве случаев позволяет достигнуть хорошего эффекта при назначении меньших доз, что снижает потенциальный риск побочных эффектов каждого из них. С другой стороны, неадекватная полифармакотерапия (сочетание более 3 препаратов) нежелательна, поскольку может вызвать отрицательные явления.

Нередко на ранних стадиях заболевания на первый план выступают так называемые немоторные проявления болезни, наиболее частые из них – эмоционально-личностные. Склонность к угнетенному настроению и меланхолии у некоторых своих больных отмечал еще Дж. Паркинсон в «Эссе о дрожательном параличе». По данным различных авторов, депрессия встречается в среднем у 40–50% больных, но лишь у небольшой части она бывает тяжелой (3–5%). Депрессия может оказывать более выраженное воздействие на качество жизни больных, чем двигательные нарушения, и нередко бывает причиной кажущейся неэффективности противопаркинсонических средств. Наиболее частые проявления депрессии у пациентов с БП – апатия и ангедония (неспособность испытывать удовольствие). Причины развития депрессии при БП многообразны. С одной стороны, она связана с психологической реакцией на прогрессирующее заболевание, неизбежные изменения во взаимоотношениях с близкими и неблагоприятные социально-экономические перспективы. Однако немаловажную роль в развитии депрессии играют специфические изменения в мозге, непосредственно связанные с нейродегенеративным процессом и заключающиеся прежде всего в недостаточности моноаминергических восходящих систем.

Правильно подобранная противопаркинсоническая терапия в сочетании с психотерапевтическим воздействием может привести к существенному уменьшению депрессивной симптоматики. АДР наряду с коррекцией двигательных расстройств при БП способны существенно уменьшить степень депрессии [5, 7, 15]. Это связано со стимуляцией дофаминовых рецепторов мезолимбической и мезокортикальной систем, недостаточность которых играет существенную роль в патогенезе депрессии при БП. Результаты крупного международного исследования эффективности прамипексола показали его высокую эффективность в отношении коррекции депрессии и ангедонии у пациентов с БП [12]. Если вышеуказанными методами добиться эффекта не удастся, показано назначение антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

На протяжении всей болезни необходима психологическая поддержка, но она особенно актуальна в тот период, когда пациент узнает о своем диагнозе и пытается адаптироваться к прогрессирующему заболеванию. Больному и его близким должны быть разъяснены реальные возможности терапии БП. Наряду с исследованием двигательных нарушений необходима оценка эмоционально-

го состояния пациента. В случае наличия депрессии и/или тревоги следует проводить комплексное лечение этих расстройств путем фармако- и психотерапии.

Важный дополнительный метод терапии БП – лечебная физкультура. Имеются данные о положительном влиянии физических упражнений на ряд симптомов БП (гипокинезию, постуральные расстройства), помимо этого физическая нагрузка позволяет снижать риск развития вторичных костно-мышечных изменений, являющихся следствием гипокинезии и ригидности. Лечебная физкультура должна включать упражнения на растяжение мышц, поддержание гибкости и тренировку координации движений.

В заключение следует отметить, что на современном этапе лечение БП, включающее достижения фармакотерапии и реабилитационные мероприятия, значительно улучшает качество жизни и позволяет пациентам сохранять в течение многих лет социально-бытовую активность.

#### Литература

1. Артемьев Д.В. Современные принципы терапии болезни Паркинсона. *Трудный пациент*. 2005; 3 (12): 10–5.
2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*. М.: Мед-пресс, 1999.
3. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона. *Рос. мед. журн.* 2004; 12 (10): 604–8.
4. Левин О.С. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *Лечение нервных болезней*. 2003; 4 (1): 14–7.
5. Федорова Н.В., Кулуа Т.К. Опыт применения прамипексола в лечении болезни Паркинсона. *Cons. Med.* 2007; 9 (2): 103–7.
6. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Современные принципы терапии болезни Паркинсона. *РМЖ*. 2000; 8 (10): 418–25.
7. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола (мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2004; 9 (3): 25–30.
8. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Dis* 2005; 20: 523–39.
9. Hall ED, Andrus PK, Oostveen JA. Neuroprotective effects of the dopamine D2/D3 agonist pramipexole against postischemic or methamphetamine-induced degeneration of nigrostriatal neurons. *Brain Res* 1996; 742 (1–2): 80–8.
10. Hauser RA, McDermolt MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63 (12): 1756–60.
11. Hristova AH, Koller WC. Early Parkinson's disease: what is the best approach to treatment. *Drugs Aging* 2000; 17 (3): 165–81.
12. Lemke MR, Brecht HM, Koester J et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248 (1–2): 266–70.
13. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs. levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653–61.
14. Parkinson Study Group. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 284: 1931–8.
15. Ravina B, Camicioli R, Como PG et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69 (4): 342–7.
16. Reichmann H, Brecht MH, Köster J. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2003; 17 (13): 965–73.

— \* —

# Место дисциркуляторной энцефалопатии в структуре цереброваскулярных заболеваний. Вопросы диагностики и лечения

Л.В.Стаховская, В.В.Гудкова

Кафедра фундаментальной и клинической неврологии Российского государственного медицинского университета, Москва

Энцефалопатия – неспецифический синдром, отражающий диффузное нарушение функции головного мозга. Многие как острые, так и хронические патологические процессы осложняются развитием энцефалопатии. Энцефалопатия сопровождается различными видами гипоксий. Она может быть составной частью синдрома полиорганной недостаточности у лиц с тяжелой соматической патологией. Развитие ее в этих случаях указывает на то, что процесс вышел за рамки одного первично пораженного органа. При многих патологических состояниях появление энцефалопатии сигнализирует о нарушении метаболизма мозга. Причем метаболизм может быть нарушен как первично в тканях мозга, при разнообразных наследственных и дегенеративных заболеваниях, так и вторично, когда нарушения обменных процессов в нейронах обусловлены патологией паренхиматозных органов (печени, почек, поджелудочной железы, легких), эндокринных желез, экзогенной интоксикацией, водно-электролитными нарушениями.

Как правило, клинически выявляемая энцефалопатия обусловлена прежде всего нарушениями метаболизма, что может быть вызвано не только сбоями в самих обменных процессах, но и нарушением доставки основных метаболических субстратов (кислорода и глюкозы), запасов которых в головном мозге практически нет. Поэтому патология сердечно-сосудистой системы нередко сопровождается развитием энцефалопатии. Если признаки дисфункции мозга появляются у больных с системными заболеваниями (ревматизм, системная красная волчанка и иные заболевания из группы коллагенозов), со специфическими и неспецифическими васкулитами, заболеваниями крови и т.п., то эти состояния в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) классифицируются в рубриках указанных нозологических форм, что определяет правильную тактику лечения.

Явления энцефалопатии появляются и значительно нарастают при развитии признаков хронической сердечной недостаточности и нарушениях сердечного ритма, которые могут приводить к падению системной гемодинамики, со срывом ауторегуляции мозгового кровотока (МК). Особенно неблагоприятно низкое артериальное давление влияет на МК у пожилых людей. В литературе нередко такие формы энцефалопатии называют кардиальными [1].

## Терминология

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ) был предложен отечественными неврологами Г.А.Максудовым, В.М.Коганом, Е.В.Шмидтом для обозначения прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга, приводящей к структурным церебральным изменениям и возникновению очаговых неврологических расстройств как вследствие повторных острых эпизодов нарушения мозгового кровообращения (НМК), так и без них. Понятие ДЭ используется только в отечественной неврологии, как правило, у пациентов пожилого возраста с наличием таких системных заболеваний, как атеросклероз и/или гипертоническая болезнь, при вовлечении в патологический процесс сосудов головы.

В зарубежной литературе синонимом ДЭ является прежде всего сосудистая деменция, реже – сосудистый паркинсонизм. Термин ДЭ изъят из МКБ-10, что было обусловлено ее гипердиагностикой. Диагноз выставлялся практически всем пожилым пациентам, а также лицам среднего возраста с определенным набором «церебральных» жалоб.

Тем не менее термин ДЭ продолжает свое хождение в среде российских неврологов, так как необходимы обозначения цереброваскулярной патологии, протекающей с клиническими проявлениями, не достигшими степени деменции и не имеющими острого начала. Если при инсульте имеется прямая причинно-следственная связь между НМК и дисфункцией мозга, то в случае с хроническим НМК такой непосредственной связи нет и трудно доказать, что именно «гемодинамически незначимый» стеноз или другой длительно существующий процесс в сосудистой системе привел к развитию энцефалопатии. Тем более что в организме,отягощенном возрастом и болезнями, на изменение метаболизма мозга и МК могут повлиять дополнительные факторы, способные привести к нарушению функции мозга, причем эта связь будет более очевидная.

Существуют доводы как за, так и против сохранения понятия ДЭ. С нашей точки зрения, ДЭ как клинический синдром, один из множества других энцефалопатий имеет право на существование, но требуется его обоснование, уточнение нозологических форм, приведших к развитию, и тщательная дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика различных энцефалопатий хорошо представлена в недавно опубликованных статьях [2, 3].

## Этиопатогенез ДЭ

Среди основных факторов риска развития ДЭ рассматриваются атеросклероз (АС), артериальная гипертензия (АГ), нередко выявляется сочетание этих двух процессов. Как правило, наличие клинически ярких энцефалопатий бывает в случаях сочетания цереброваскулярной патологии с дегенеративными, дисметаболическими, гипоксическими, посттравматическими процессами на фоне инволюционных изменений. Нередко непосредственным провоцирующим моментом является развитие соматического заболевания (рис. 1).

Ведущие повреждающие факторы (АС и АГ) изначально воздействуют на первые 2 структурно-функциональных уровня сосудистой системы мозга. Но для того чтобы сформировалась отчетливая клиническая картина ДЭ, необходимо повреждение микроциркуляторного уровня (МЦУ).

Известно, что АС-изменения в магистральных артериях головы (МАГ) длительно не проявляются клинически, так как гемодинамически значимые стенозы развиваются лишь при сужении просвета крупного экстракраниального сосуда на 70–75%. Характерной особенностью церебрального АС является постепенное вовлечение все более мелких сосудов с гемодинамической перестройкой артерий на участке дистальнее стенозов – эшелонированное АС-поражение мозга [4].

Этофиллин / Гексобендин / Этамиван

# ИНСТЕНОН®

**Мощный комбинированный активатор метаболизма и кровообращения**

Выявлено, что характер стенозирующего процесса различен и зависит от уровня поражения. АС при поражении интракраниальных сосудов среднего калибра проявляется фиброзными изменениями с формированием «хронической» АС-бляшки и «хронической окклюзии» [5]. Имеет значение и структура бляшек. Гетерогенные «нестабильные» бляшки могут осложниться артерио-артериальной эмболией с развитием транзиторных ишемических атак, лакунарных инсультов (ЛИ) или протекать без острых эпизодов, но с формированием лакунарного состояния мозга (ЛСМ).

В литературе высказываются разнополюсные мнения относительно значения гипоперфузии мозга в формировании когнитивных расстройств у пожилых людей. Одни отрицают ее значение, предполагая, что уменьшение МК является следствием, а не причиной снижения метаболических потребностей нейронов. Другие сообщают о неблагоприятном воздействии гипоперфузии на холинергические нейроны, чем объясняют увеличение дегенеративных процессов при хронической ишемии мозга (ХИМ) с развитием деменции альцгеймеровского типа [6].

Таким образом, рассматривается 2 механизма нарушения МК при церебральном АС: артерио-артериальная микроэмболия дистальных сосудов и гипоперфузия. Механизм микроэмболии более свойствен АС-процессу, локализованному в МАГ, гипоперфузии – в сосудах среднего и, очевидно, мелкого калибра.

При АГ морфологические изменения локализируются в перфорирующих артериях, кровоснабжающих глубинные отделы мозга. Адекватный МК при длительной АГ поддерживается повышением сосудистого сопротивления. Данный механизм является компенсаторным и, несмотря на увеличивающуюся нагрузку на сердце, способствует сохранению ауторегуляции МК, т.е. поддержанию его на стабильном уровне независимо от колебания системного среднего артериального давления в пределах от 60 до 160 мм рт. ст. Предполагается, что указанный механизм способен компенсировать МК до тех пор, пока не наступят выраженные изменения мелких внутримозговых сосудов с формированием лакунарного состояния, свойственного гипертонии. Это сопровождается диффузным двусторонним поражением белого вещества – прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатией. Многие дополнительные факторы способствуют как нарастанию процессов АГ и АС, так могут и непосредственно воздействовать на МЦУ, усугубляя течение ДЭ.

Важно подчеркнуть, что при ДЭ процесс первоначально не начинается с сосудов МЦУ, вовлечение этого уровня является завершающим этапом формирования патологического состояния.

Все отмеченные процессы приводят к диффузному ишемически-аноксическому повреждению мозга. В большей степени при этом страдает белое вещество, кровоток в котором и в норме в 3–4 раза ниже, чем в коре головного мозга.

Белое вещество представляет собой коммуникационный аппарат, обеспечивающий многочисленные связи головного мозга. При его патологии формируется разобщение анатомических структур, сопровождающееся нарушением аксонального транспорта и синаптической передачи нейротрансмиттеров. Именно процессами разобщения объясняют большинство клинических проявлений ДЭ.

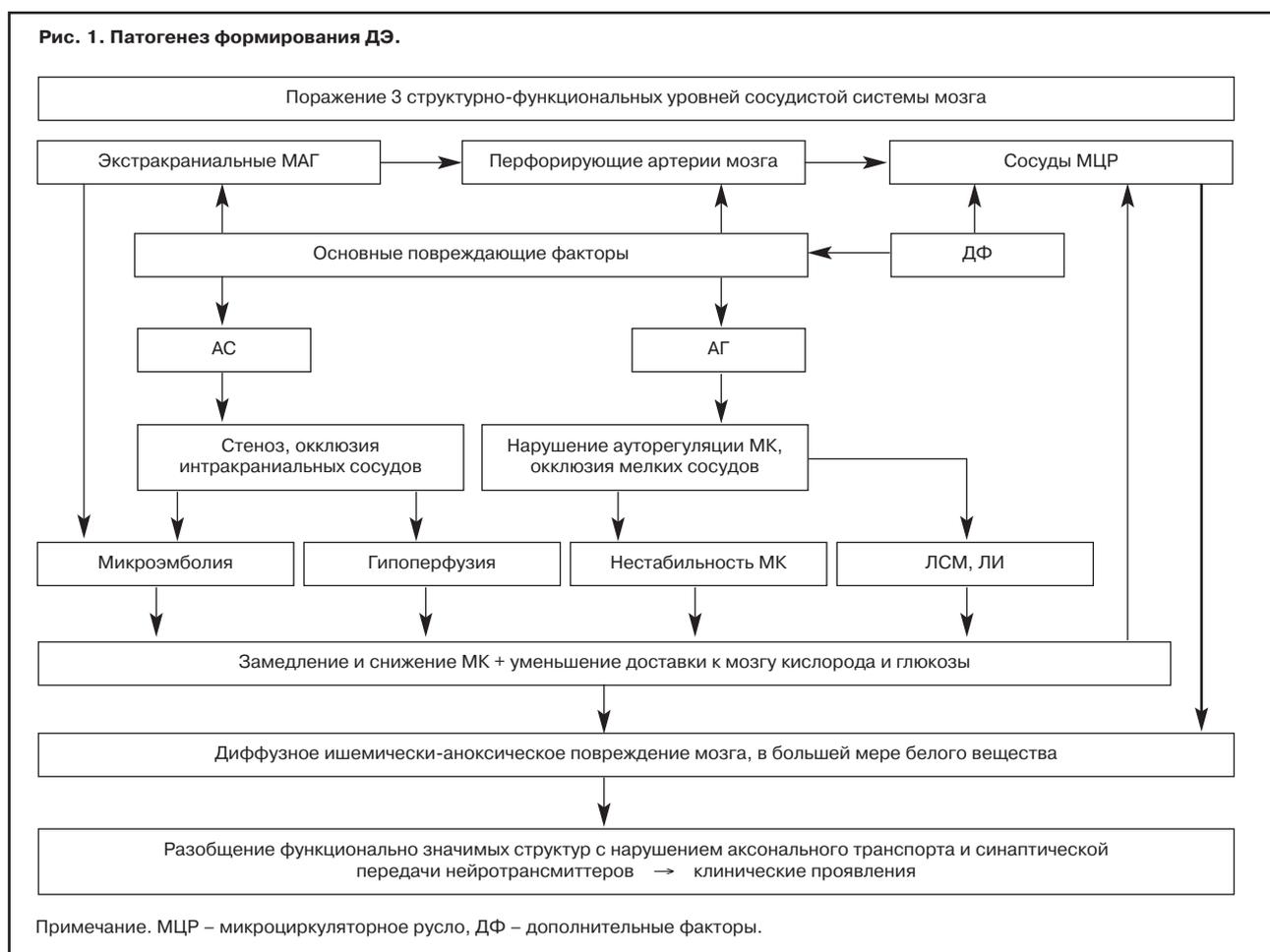
## Клинические проявления ДЭ

Ведущими в клинической картине ДЭ являются когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения. Заболевание имеет прогрессирующее стадийное течение. По выраженности симптоматики ДЭ делят на 3 стадии. На начальных стадиях в клинической картине доминируют жалобы, которые, как правило, диссоциируют с объективными клиническими проявлениями. Выявля-



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

Рис. 1. Патогенез формирования ДЭ.



ются минимальные неврологические симптомы или полное их отсутствие. Пациенты предъявляют жалобы на головную боль, головокружение, пошатывание при ходьбе, снижение внимания, плохой сон, снижение памяти на текущие события, быструю утомляемость. По мере нарастания тяжести ДЭ дисфункция мозга при объективном обследовании становится все более выраженной, а жалобы могут полностью исчезнуть.

На I стадии ДЭ, кроме отмеченных жалоб, часто наблюдаются неврастенические симптомы (раздражительная слабость, эмоциональная неустойчивость на фоне тревожно-депрессивных черт). При специальном обследовании выявляются легкие когнитивные расстройства нейродинамического типа: замедление и инертность интеллектуальной деятельности, истощаемость, колебание внимания, уменьшение объема оперативной памяти [7, 8]. Имеет место микроочаговая неврологическая симптоматика (анизорефлексия, недостаточность конвергенции, негрубые рефлекс орального автоматизма), незначительные изменения походки (замедленность и уменьшение длины шага), снижение устойчивости и неуверенность при выполнении координаторных проб. Пациенты справляются со своими социальными и профессиональными обязанностями, если не требуется быстрого переключения с одного вида деятельности на другой и учета времени выполнения задания. По мнению Е.М.Бурцева, на этой стадии заболевания велика роль психоэмоционального перенапряжения, когда больные, чтобы доказать свою профессиональную состоятельность, перегружают себя, а перегрузка способствует прогрессированию ДЭ.

Во II стадии субъективные ощущения становятся менее выраженными и значимыми для больного, количество жалоб уменьшается. При этом усугубляются эмоциональные и познавательные расстройства. Когнитивные нарушения достигают умеренной степени, к вышеуказанным нейродинамическим расстройствам присоединяются

дизрегуляторные. Формируется лобно-подкорковый синдром со снижением способности планировать и контролировать свои действия, нарушением выполнения заданий, уже не ограниченных рамками времени, но компенсация еще возможна (сохранено узнавание и возможность использования «подсказок»). Нарастает неврологическая симптоматика: выявляются отдельные экстрапирамидные нарушения, неполный псевдобульбарный синдром, атаксия, дисфункция отдельных черепных нервов (чаще VII и XII пар по центральному типу). На этой стадии уже обнаруживаются признаки снижения профессиональной и социальной адаптации.

К III стадии на фоне снижения критики к своему состоянию значительно уменьшается выраженность жалоб, отмечаются расторможенность, различные психотические проявления, апатико-абулический синдром. Когнитивные расстройства дополняются операциональными нарушениями в виде дефектов памяти, речи, праксиса, мышления, зрительно-пространственной функции, достигая степени деменции. Развиваются грубые нарушения ходьбы и равновесия с частыми падениями, выраженные мозжечковые расстройства, паркинсонический синдром, недержание мочи. Больные нетрудоспособны, в ряде случаев постепенно утрачивают способность к самообслуживанию.

### Диагностика ДЭ

Неспецифические жалобы, предъявляемые пациентами так же, как и выявление диффузной, не укладывающейся в один топический очаг неврологической симптоматики, требуют прежде всего исключения различных заболеваний и состояний, представленных на рис. 2.

Только после исключения указанных заболеваний, для многих из которых необходимо проведение неотложного лечения, переходят к уточнению наличия ДЭ. Подтверждают ДЭ путем выявления основных повреждающих факторов (АС и/или АГ) и доказательства распространения

процесса на сосуды головного мозга с помощью ультразвукового исследования. Обязательными являются проведение нейропсихологического тестирования и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Ультразвуковые методы исследования экстра- и интракраниальных сосудов (ультразвуковая доплерография МАГ, транскраниальная доплерография, дуплексное и триплексное сканирование) позволяют выявить структурные изменения сосудистой стенки, характер атеросклеротической бляшки, степень стеноза или окклюзии и влияние этих изменений на МК.

МРТ-признаки не являются специфичными, хотя некоторые исследователи, в частности В.Хачинский, рассматривают перивентрикулярный лейкоареоз в виде разряжения и снижения плотности ткани, отражением микроангиопатической ишемии белого вещества мозга и даже предлагают использовать его вместо понятия «сосудистая деменция». Кроме лейкоареоза, на магнитно-резонансных томограммах визуализируются внутренняя и наружная гидроцефалия (расширение желудочков и субарахноидального пространства), обусловленные атрофией мозговой ткани. Могут выявляться как мелкие кисты (лакуны), так и крупные. Последние нередко сочетаются с глиозным перерождением вещества мозга и свидетельствуют о ранее перенесенных инфарктах мозга, в том числе и клинически «немых» [6].

Адекватных и доступных для практического здравоохранения методов оценки функционирования МЦУ головного мозга в настоящее время нет.

**Терапевтическая тактика**

Лечение ДЭ включает этиопатогенетические аспекты и симптоматический подход. Учитывая, что энцефалопатия является только синдромом, а не самостоятельной нозологической формой, лечение больных с признаками ДЭ должно быть прежде всего ориентировано на основные фоновые заболевания и факторы риска. Терапия основных фоновых заболеваний (АС и АГ) направлена как на стабилизацию ДЭ и уменьшение степени ее прогрессирования, так и на профилактику инсульта и инфаркта миокарда.

Мы не будем подробно останавливаться на базовой терапии ДЭ, на эту тему есть много публикаций [2, 9, 10], отметим только основные группы препаратов. Предпочтение в лечении АГ у больных с цереброваскулярной патологией отдается препаратам, влияющим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Это 2 фармакологические группы – ингибиторы АПФ (периндоприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II

(эпросартан), у которых наряду с антигипертензивным доказан и церебропротективный эффект.

В силу того, что ишемия приводит к активации тромбocитарно-сосудистого звена гемостаза, всем больным с доказанной ДЭ рекомендуется назначение антиагрегантных препаратов, среди которых лидирует ацетилсалициловая кислота. При наличии у анализируемой категории больных мерцательной аритмии на первый план выступает терапия непрямыми антикоагулянтами (варфарин).

При необходимости в базовую терапию включают и гиполипидемические средства, в частности статины (аторвастатин, симвастатин и др.), назначение которых при гиперхолестеринемии существенно уменьшает частоту деменции. Аналогичный эффект на когнитивные функции оказывает и вышеотмеченная антигипертензивная терапия.

**Особенности действия препарата Инстенон**

Наряду с базовой терапией больным с ДЭ назначают средства, нормализующие реологические свойства крови, микроциркуляцию, венозный отток, метаболизм мозга. Для воздействия на разные патогенетические механизмы предпочтение отдается препаратам комбинированного действия, одним из которых является Инстенон. Это лекарственное средство включает в себя 3 активных вещества: вазоактивный этофиллин, центральный стимулятор этамиван и церебральный метаболит гексобоендин.

В литературе широко обсуждаются механизмы действия составляющих препарат Инстенон веществ [11, 12]. Этофиллин, вызывая увеличение минутного объема сердца, улучшая системное кровообращение, способствует нормализации перфузионного давления и микроциркуляции в нервной ткани.

**NYCOMED**

Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии  
**ВАРФАРИН НИКОМЕД**

**Лечение и профилактика тромбозов и эмболии**

**Показания к применению**

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- постоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцательной предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцательной предсердий.

www.warfarin.ru  
www.nycomed.ru



Этамиван воздействует на сердечно-сосудистую и дыхательную системы через стимуляцию вегетативных центров, заложенных в ретикулярной формации ствола головного мозга. Активирующее действие этого средства на лимбико-ретикулярный комплекс обеспечивает работу блока тонуса, который поддерживает адекватное функционирование всех отделов мозга и их взаимодействие. Лимбико-ретикулярный комплекс, принимающий участие в формировании памяти, регуляции вегетативных функций, эмоциональной сфере, адаптационных процессах, очень чувствителен к ишемии и гипоксии.

Третье составляющее Инстенон вещество – гексобендин позволяет адаптироваться головному мозгу в условиях ХИМ. Гексобендин улучшает работу мозга и миокарда через нормализацию метаболизма, повышая утилизацию кислорода и глюкозы этими органами путем активации анаэробного гликолиза и пентозного цикла в условиях ишемии и гипоксии. Данное вещество через продукты анаэробного гликолиза (лактат и пируват) воздействует на рецепторный аппарат интракраниальных мелких сосудов, стабилизируя физиологические механизмы ауторегуляции церебрального кровотока [13, 14], а также действует на систему свертывания крови (торможение агрегации тромбоцитов), способствуя улучшению кровообращения [9, 15].

Несмотря на то, что в литературе анализируются механизмы действия отдельных составляющих Инстенона, очевидно, что комбинация лекарственных препаратов создает и более сложную синергетическую реакцию. Основное влияние Инстенона направлено на такие патологические процессы, как ишемия и гипоксия, которые по своей сути являются неспецифическими общими патологическими механизмами, что позволяет применять данное лекарственное средство при различных видах энцефалопатий [3]. Это дает нам право назначать Инстенон даже в тех случаях, когда мы не смогли уточнить причину развития энцефалопатии или когда таких причин несколько, учитывая, что у большинства пациентов, имеющих ДЭ, нередко выявляются различные коморбидные состояния.

### Клиническая эффективность и переносимость при ДЭ

Клиническая эффективность назначения Инстенона больным с ДЭ показана во многих исследованиях [9, 12,

16–19]. Отмечено, что препарат прежде всего положительно влияет на когнитивные функции, особенно когда познавательные расстройства не достигают степени деменции. Меньшее влияние он оказывает на очаговые неврологические расстройства, которые более отчетливо формируются к III стадии ДЭ. Указанные особенности позволили авторам высказать рекомендации о начале применения Инстенона на ранних стадиях ХИМ, I–II стадиях ДЭ, эффект от лечения больных с III стадией ДЭ оказывается более слабым [13].

По данным литературы, препарат с успехом применяется не только при хронических, но и при острых нарушениях мозгового кровообращения (Е.И.Гусев и соавт., 1999; А.В.Игнатенко и соавт., 1997), а также при черепно-мозговой травме и ее последствиях (Л.Б.Джабаров и соавт., 1999), алкоголизме (О.Ф.Ерышев, 2000), гипертензивной болезни (Е.П.Свищенко и соавт., 1998), после оперативных вмешательств на сердце (Н.Ю.Ефимова и соавт., 2002) и энцефалопатиях различного генеза [3, 11, 13]. Нет возрастных ограничений для назначения препарата, он применяется как у детей, так и у пожилых людей. Это указывает на возможность назначения Инстенона больным с симптомами энцефалопатии, не опасаясь навредить пациенту, даже если мы не смогли уточнить наличие ДЭ или остановиться на одной из других возможных причин развития энцефалопатии.

Применение комбинированных препаратов исключает возможность несовместимости лекарственных средств и полипрагмазию, что позволяет лечащему врачу быть более уверенным в безопасности назначаемого препарата и большей приверженности пациента к лечению. Тем более что такой препарат, как Инстенон, вызывает уменьшение субъективных признаков нездоровья в отличие от крайне необходимой при ДЭ фоновой терапии, которая не вызывает никаких субъективных изменений в состоянии пациента.

Препарат хорошо переносится, компоненты его не токсичны. Аллергические реакции крайне редки. Инстенон при ДЭ лучше назначать в таблетированном виде, что позволит избежать таких кратковременных побочных эффектов, связанных с быстрым внутривенным введением, как головная боль, чувство жара, гиперемия лица, гипервентиляция, тахикардия, небольшое возбуждение. Пациентам с ДЭ препарат назначается по 1 таблетке (20 мг гексобендина, 50 мг этамивана, 60 мг этофилина) 3 раза в день после еды. У пожилых пациентов для предотвращения вероятности возникновения побочных эффектов целесообразно постепенное наращивание дозы Инстенона, начиная с 1/2 таблетки в день, увеличивая дозу на 1/2 таблетки каждые 2 дня. При появлении побочных эффектов временно возвращаются к предыдущей дозе. Рекомендуемый курс лечения 1,5–3 мес. По данным литературы, препарат противопоказан при эпилептическом синдроме и повышенном внутричерепном давлении.

С нашей точки зрения, ДЭ как клинический синдром имеет право на существование при условии исключения других видов энцефалопатий, особенно сопровождающих urgentные состояния, требующие иного терапевтического подхода. Энцефалопатии, в основном у пожилых людей, часто бывают сочетанного генеза, в связи с чем адекватным следует признать проведение на фоне перманентной базовой терапии фоновых заболеваний, повторных курсов лечения препаратами комбинированного действия, оказывающих системный эффект. К таким препаратам относится Инстенон.

### Литература

1. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. *Consilium Medicum* 2009; 11 (2): 55–61.
2. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. *Клиницист*. 2008; 1: 38–44.
3. Пизова Н.В. Инстенон в комплексной терапии энцефалопатий

# Нейропатическая БОЛЬ?

## «Лирика» — препарат выбора

ЭФФЕКТИВНО

*Значительное снижение интенсивности боли  
в первые 3 дня терапии<sup>1</sup>*

БЕЗОПАСНО

*Отсутствие лекарственных взаимодействий<sup>2</sup>*

УДОБНО

*Удобный режим дозирования: 2 раза в день,  
эффективная стартовая доза<sup>2</sup>*

#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата «Лирика» (прегабалин)

«Лирика» (прегабалин) является аналогом гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что «Лирика» (прегабалин) связывается с дополнительной субъединицей (α2-дельта-протенин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, приводя к снижению повышенного возбуждения нейронов, что объясняет его анальгетическое и противосудорожное действие.

**Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве вспомогательного средства у взрослых с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью:** Почечная недостаточность, возможное наличие редких наследственных заболеваний (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут. в два или три приема. **Нейропатическая боль.** Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. **Эпилепсия.** Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. **Побочные эффекты:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 9000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных реакций составила 13 и 7% соответственно. Основными нежелательными эффектами, требовавшими прекращения лечения, были головокружение и сонливость, в зависимости их от субъективной переносимости. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Прегабалин выводится с мочой в основном в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов с мочой выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ in vitro и не связывается с белками плазмы, поэтому он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Препарат «Лирика» может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

<sup>1</sup> Rowbotham M et al Poster presented at APS, 2003

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика (прегабалин). Одобрена 07.07.2006



различного генеза. *Consilium Medicum* 2009; 11 (2): 22–8.

4. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997.

5. Dalageer S, Paaske WP, Kristensen IB et al. Artery-related differences in atherosclerosis expression. Implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke* 2007; 38 (8): 2698–705.

6. Korczyn A. Сосудистая деменция. В кн.: Дж.Ф.Тул «Сосудистые заболевания головного мозга». Пер. с англ. Под ред. Е.И.Гусева, А.Б.Гехт. Руководство для врачей: 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 445–67.

7. Густов А.В., Мельникова Т.В., Гузанова Е.В. Синдромы нарушения высших психических функций в неврологической практике: Учеб. пособие. Н. Новгород, 2005.

8. Чельшьева И.А., Нагорный Н.С. Нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дисциркуляторной энцефалопатии в ракурсе структурно-функциональной модели головного мозга. *ЖНП*. 2005; 105 (1): 65–9.

9. Комплексная терапия хронической ишемии мозга. Под ред. В.Я.Неретина. М.: РКИ Соверо пресс, 2002.

10. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В. и др. Хроническая ишемия мозга. Болезни сердца и сосудов. 2006; 3: 4–8.

11. Румянцева С.А. К вопросу о механизмах действия препаратов актовегин и инстенон при энцефалопатиях. Инстенон: новые аспекты применения в клинической практике. Сб. научн. ста-

тей. М., 1995; с. 14–29.

12. Захаров В.В., Дамулин И.В., Орышнич Н.А. Использование инстенона при дисциркуляторной энцефалопатии. *Невролог. журн.* 1999; 4 (6): 39–45.

13. Дамулин И.В. Использование инстенона и энцефабола в неврологической практике. М.: РКИ Соверо пресс, 2005.

14. Wetzel C, Rockwood K, MacKnight C et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001; 57: 714–6.

15. Камчатнов П.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия с заболеваниями внутренних органов: возможности лекарственной терапии. *Фарматека*. 2006; 13: 42–6.

16. Дамулин И.В. Падения у пожилых. М.: РКИ Соверо пресс, 2005.

17. Яворская В.А., Машкин О.Н., Гребенюк А.В. Опыт применения инстенона у больных с хронической цереброваскулярной патологией. Инстенон в терапии заболеваний нервной системы. Сб. науч. статей. Киев, 1998; с. 44–6.

18. Бенювольская Н.Г., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. и др. Нейропротективная терапия в ангионеврологии. *РМЖ*. 2007; 15 (10): 855–9.

19. Диденко О.А. Оценка фармакологической эффективности комплексной терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза схемой актовегин-инстенон форте. *РМЖ*. 2007; 15 (15): 1172–6.

## нейрореабилитация

# Применение нимесулида у пациентов с болью в нижней части спины

П.Р.Камчатнов<sup>1</sup>, Б.В.Радыш<sup>2</sup>, А.В.Кутенев<sup>2, 3</sup>, А.Ю.Казаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ;

<sup>2</sup>Кафедра геронтологии и гериатрии ГОУ ВПО РУДН;

<sup>3</sup>ГКБ №12 ДЗ, Москва

Одна из основных причин обращения за амбулаторной медицинской помощью – боль в нижней части спины (БНЧС). Причиной этого распространенного клинического синдрома является сложный комплекс дегенеративных изменений позвонков, межпозвонковых дисков, периартикулярных тканей (остеоартроз, спондилез, остеохондроз). В клинической картине характерным является локальный болевой синдром в области нижней части спины, а при компрессии спинальных корешков наблюдаются боли, иррадиирующие в соответствующие зоны иннервации. В случае выраженной, длительно существующей компрессии корешков спинного мозга или кровоснабжающих их артерий возможно развитие очагового неврологического дефицита, обусловленного поражением соответствующих невралгических структур.

Важной задачей врача является установление доброкачественного неспецифического характера болевого синдрома и исключение специфических причин возникновения боли, требующих соответствующего лечения (новообразования, воспалительные поражения, травма). Следует также иметь в виду возможность существования отраженных болей при заболеваниях внутренних органов [1].

Высокая частота представленности в популяции болевых синдромов в области поясницы, крестца, ягодиц, обусловленных дегенеративными поражениями позвоночника, явилась основанием для введения в обиход термина «боль в нижней части спины» (в соответствии с МКБ-10 – рубрика М54.5) [7]. В соответствии с существующими рекомендациями в настоящее время БНЧС диагностируется при наличии болевых ощущений в области, ограниченной краями реберной дуги и ягодичными складками.

## Особенности ведения терапевтического процесса у пациентов с БНЧС

Проведение лечения включает усилия, направленные на своевременное устранение или значительное облегчение болевого синдрома, максимально раннее начало

проведения реабилитационных мероприятий, исключительно важным является активное вовлечение самого пациента в лечебный процесс. Наряду с ранним назначением медикаментозной терапии показанно поддержание привычного для пациента уровня физических нагрузок. Пациент должен передвигаться в пределах комнаты или квартиры в 1-е сутки, в последующем, по мере купирования болевого синдрома, двигательный режим постепенно расширяется. Назначение физических упражнений пациенту с интенсивным болевым синдромом в острой стадии заболевания противопоказано [21].

Купирование болевого синдрома исключительно важно для своевременного начала физических упражнений и обеспечения проведения полноценного комплекса немедикаментозного лечения. С целью устранения боли в настоящее время широко применяются обезболивающие и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики. В ряде стран эти препараты назначаются одновременно с миорелаксантами [2, 21]. Также возможно локальное введение местных анестетиков (новокаин, лидокаин и др.) в сочетании с кортикостероидами (суспензия гидрокортизона, бетаметазон и др.). Попутно следует отметить, что системное (внутривенное, внутримышечное) применение кортикостероидов у пациентов с болевыми синдромами в спине представляется нецелесообразным – противоболевое действие их невысокое, необходимость достижения противоотечного эффекта зачастую не имеет достаточной аргументации, а риск развития побочных эффектов (гипергликемия, обострения язвенной болезни желудка) является высоким.

Выбор адекватной обезболивающей терапии осложняется наличием значительного количества лекарственных препаратов (как оригинальных, так и воспроизведенных), обладающих различной эффективностью и разнообразным спектром потенциальных побочных эффектов.

## Роль НПВП в лечении боли и воспаления

На протяжении длительного периода времени НПВП широко применяются при патологических состояниях, сопровождающихся локальными и генерализованными воспалительными реакциями. Несмотря на наличие присущих данной группе препаратов основных эффектов – обезболивающего, противовоспалительного, жаропонижающего, они существенно отличаются друг от друга. Клиническая эффективность НПВП, а также спектр сопровождающих их применение побочных эффектов в значительной степени определяются основными точками их приложения – способностью угнетать активность циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го или 2-го типа. Значение имеют также существующие особенности химической структуры препаратов, их метаболизма в организме, некоторые другие факторы.

Имеющиеся две изоформы ЦОГ отличаются между собой по особенностям экспрессии в зависимости от состояния организма. Так, ЦОГ-1 в нормальных условиях вырабатывается клетками большинства тканей организма человека и принимает участие в большом количестве адаптационно-приспособительных реакций. При наличии воспалительного процесса в организме экспрессируется ЦОГ-2. Именно способностью угнетения ее синтеза обусловлены противовоспалительные эффекты НПВП. В зависимости от способности ингибировать обе ЦОГ выделяют неселективные НПВП или селективные, способные угнетать только ЦОГ-2.

## Нимесулид – селективный ингибитор ЦОГ

Представителем класса НПВП, обладающим свойствами селективного ингибитора ЦОГ-2, является нимесулид, представляющий собой производное сульфонамидов. Под действием нимесулида снижается концентрация короткоживущего простагландина  $H_2$  и значительно уменьшается продукция его метаболита – простагландина  $E_2$ , который является важным медиатором воспаления. Вследствие этого уменьшается степень активации простагландинных рецепторов EP-типа и достигаются обезболивающий и противовоспалительный эффекты. Помимо непосредственного воздействия на обмен веществ в очаге воспаления, нимесулид обратимо ингибирует образование простагландина  $E_2$  в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов в спинном мозге.

Как и некоторые современные селективные ингибиторы ЦОГ-2, нимесулид способен оказывать воздействие на различные системы организма, участвующие в инициации или поддержании процессов воспаления. Так, в отличие от неселективных НПВП, нимесулид способен предупреждать активацию фибробластов – феномен, присущий большинству селективных ингибиторов ЦОГ-2 [4].

Кроме того, нимесулид способен угнетать синтез или замедлять поступление в ткани ряда медиаторов воспаления, не связанных по своей химической структуре с арахидоновой кислотой. Установлено, что нимесулид может эффективно угнетать синтез интерлейкина-6 и урокиназы, некоторых металлопротеиназ. При его воздействии подавляется высвобождение фактора некроза опухоли- $\alpha$  и снижается образование провоспалительных цитокинов. Вследствие указанных свойств даже при длительном применении препарата отсутствует разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани, что выгодно отличает нимесулид от многих представителей класса НПВП, оказывающих повреждающее действие на хрящевую ткань.

## Клинические эффекты нимесулида

Спектр клинических эффектов нимесулида в определенной степени отличен от такового у многих представителей указанной группы. По своей противовоспалительной (оценивается по степени угнетения продукции провоспалительных медиаторов) и противоболевой активности нимесулид соответствует другим представителям

# ПРОНОРАН®

Пирибедил

## Селективный агонист $D_2/D_3$ -рецепторов с $\alpha_2$ -норадренергической активностью

### При болезни Паркинсона:

#### • Монотерапия:

**Проноран**

**3-5 таблеток в сутки**



#### • В сочетании с леводопой:

**Проноран**

**2-3 таблетки в сутки**

При возрастных расстройствах памяти и внимания

**Проноран**



**Состав:** Пирибедил 50 мг в каждой таблетке с контролируемым высвобождением активного вещества. **Форма выпуска:** В упаковке 30 таблеток. **Показания:** Болезнь Паркинсона, как в виде монотерапии, так и в комбинации с леводопой; как в начале заболевания, так и в дальнейшем. Когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте (нарушения внимания, памяти и т.д.). Ишемическая ретинопатия. В качестве вспомогательного средства при перемежающейся хромоте вследствие артериальной недостаточности нижних конечностей (во второй стадии). **Противопоказания:** Кардиогенный шок, острая фаза инфаркта миокарда, индивидуальная непереносимость. **Особые указания:** Пирибедил не заменяет гипотензивные средства при артериальной гипертензии. **Побочные эффекты:** Возникают редко. У предрасположенных лиц или при приеме препарата вне связи с пищей возможны желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм). Побочные эффекты можно уменьшить, подбирая индивидуальную дозу и/или добавив доплеридон. В случае предрасположенности (как в результате основного заболевания, так и при сопутствующих заболеваниях) возможна ортостатическая гипотония или сонливость. **Лекарственное взаимодействие:** Антагонисты дофаминовых рецепторов – ослабление эффекта. **Режим дозирования:** При болезни Паркинсона: монотерапия: 3–5 таблеток в сутки в 3–5 приемов. В комбинации с леводопой: 2-3 таблетки в сутки. При других состояниях: 1 таблетка в сутки после основного приема пищи. В тяжелых случаях: 2 таблетки в сутки в 2 приема. **Передозировка:** В высокой дозе пирибедил действует на хеморецепторы рвотного центра, вызывая рвоту. В результате препарат быстро выводится из организма, поэтому другие последствия передозировки неизвестны. Учитывая, что способы применения препарата могут меняться, обращайтесь на рекомендацию, вложенные в упаковку.

Учитывая, что способы применения препарата могут меняться, обращайтесь на рекомендацию, вложенные в упаковку.

класса НПВП. Применение нимесулида ассоциировано с достоверным улучшением функции эндотелия. Указанный вывод был сделан при исследовании группы крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом, у которых введение нимесулида приводило к значительному приросту кровотока по артериям конечностей в ответ на введение нитропруссид натрия и ацетилхолина [2].

Хорошо известно, что целый ряд селективных ингибиторов ЦОГ-2 (в первую очередь вальдекоксиб, рофекоксиб) оказывают протромботический эффект, в связи с чем их длительное применение ассоциировано с повышенным риском тромботических осложнений (в первую очередь в виде тромбоза коронарных артерий), тогда как нимесулид лишен указанного кардиотоксического действия [18]. В связи с этим препарат может быть использован у пациентов с повышенным риском атеротромботических поражений.

Результаты серии экспериментальных исследований продемонстрировали высокую противовоспалительную и противоболевую эффективность нимесулида, что явилось основанием для проведения клинических испытаний.

### **Эффективность нимесулида при купировании постоперационного болевого синдрома**

В ходе открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости нимесулида (по 100 мг 2 раза в сутки) наблюдались 100 больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования [3]. Группу сравнения составили 100 сопоставимых по возрасту и исходной тяжести состояния пациентов, получавших напроксен по 275 мг/сут. Авторы установили, что к моменту окончания курса терапии интенсивность болевого синдрома, сроки его устранения, а также содержание в периферической и венозной крови основных маркеров воспаления (формула крови, фактор некроза опухоли и пр.) существенные отличия между основной группой и группой сравнения отсутствовали. Изучение переносимости препарата позволило констатировать, что ни у одного из больных, получавших нимесулид, не наблюдалось значимых побочных эффектов, тогда как в группе пациентов, получавших напроксен, они были зарегистрированы в 7 (7%) случаях. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о хорошей переносимости нимесулида и рекомендовать его прием в качестве противоболевого средства пациентам, перенесшим обширное оперативное вмешательство.

Также было проведено исследование возможности применения нимесулида в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших экстракцию 3-го моляра [10]. Итогом проведенного исследования явилось подтверждение высокой противоболевой эффективности препарата, его хорошая переносимость и отсутствие генотоксической оценки состояния лимфоцитов периферической крови.

Практически одновременно было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование обезболивающей эффективности нимесулида у больных, перенесших ортопедическое хирургическое вмешательство [6]. Основную группу составили 94 пациента, получавшие нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки, группу сравнения составили больные, получавшие напроксен (по 500 мг 2 раза в сутки), пациенты контрольной группы получали плацебо. Было установлено, что нимесулид оказывал достоверно более выраженный обезболивающий эффект как по сравнению с напроксеном, так и с плацебо. Применение его характеризовалось хорошей переносимостью и малой частотой клинически значимых побочных эффектов.

### **Эффективность нимесулида при купировании болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата**

Существенный опыт имеется и в отношении применения нимесулида в ревматологии и артрологии. Целью

двойного слепого рандомизированного исследования явилось изучение переносимости и эффективности нимесулида у пациентов с болевым синдромом вследствие остеоартроза коленного сустава [8]. Основную группу составили 114 пациентов, которые получали нимесулид (по 300 мг/сут на протяжении 30 дней). В сопоставимую по своим клиническим характеристикам группу сравнения вошли пациенты, которые получали селективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб (по 25 мг/сут). Авторами было установлено, что в основной группе обезболивающий эффект наступал на 2–3-и сутки лечения, что оказалось достоверно раньше, чем в группе сравнения. Выраженность противоболевого эффекта также оказалась большей у пациентов, получавших нимесулид. Применение его сопровождалось достоверно большим улучшением показателей качества жизни.

Эффективность препарата оценивалась и у больных с сочетанием остеоартроза коленного сустава и БНЧС [9]. Исследование носило характер двойного слепого проспективного контролируемого и продолжалось на протяжении 30 дней (нимесулид назначался по 100 мг 2 раза в сутки). В результате проведенного исследования авторы констатировали достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, нарастание объема активных движений в пораженных суставах, снижение исходно повышенного мышечного тонуса, а также уменьшение выраженности корешкового синдрома. Назначение нимесулида, как и в приведенных выше исследованиях, отличалось хорошей переносимостью.

Проведенное открытое проспективное сравнительное исследование было посвящено изучению эффективности нимесулида у пациентов с болевым синдромом, обусловленным остеоартрозом коленного сустава, пациенты группы сравнения получали диклофенак [11]. В соответствии с дизайном исследования учитывалась необходимость дополнительного приема обезболивающих препаратов (парацетамол). Полученные результаты свидетельствовали о том, что у больных, получавших нимесулид, регистрировалось достоверно более раннее и более полное устранение болевого синдрома. Важно также, что эти пациенты реже нуждались в приеме дополнительных анальгетиков. В результате были отмечены хорошая переносимость нимесулида и низкая частота побочных эффектов.

### **Эффективность нимесулида при лечении БНЧС**

Исследование, носившее дизайн двойного слепого проспективного рандомизированного, имело своей целью изучение эффективности применения нимесулида для лечения пациентов с острой неспецифической БНЧС [14]. Основную группу составили 104 пациента в возрасте 18–65 лет, получавшие нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, больные группы сравнения получали ибупрофен по 600 мг 3 раза в сутки. В обеих группах к окончанию курса лечения имел место значительный положительный эффект в виде полного или значительного устранения болевого синдрома, однако прием нимесулида вызывал достоверно более полное его купирование. Одновременно отмечались нарастание объема активных движений в нижней части позвоночника и восстановление нормальной осанки. Важно, что побочные эффекты (в том числе гастроинтестинальные) чаще наблюдались в группе сравнения – в 21%, тогда как среди принимавших нимесулид они были выявлены только в 13%. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность применения нимесулида в указанных дозах и позволили авторам сделать вывод о возможности его применения у пациентов с БНЧС.

Итогом положительных результатов проведенных клинических испытаний явилось широкое применение нимесулида во врачебной практике, вследствие чего он назначается в странах Евросоюза, многих государствах Центральной и Южной Америки, Азии.

### Риск развития побочных эффектов НПВП

Важным фактором, ограничивающим или полностью исключающим длительный прием НПВП, является риск развития гастроинтестинальных осложнений и проявлений дисфункции других внутренних органов. Риск развития побочных эффектов в значительной степени определяется исходным состоянием больного и наличием сопутствующих заболеваний. Данные многолетних исследований позволили выявить основные факторы риска развития гастроинтестинальных осложнений вследствие применения НПВП. К таковым относятся ранее перенесенная язвенная болезнь желудка, возраст старше 55 лет, курение, одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, кортикостероидов и некоторые другие [15].

### Гастроинтестинальные осложнения

На сегодняшний день реальными способами предупреждения поражения слизистой желудка при применении НПВП являются продуманный режим приема препаратов (применение рациональных дозировок и сроков лечения, контроль состояния больного) и при необходимости одновременный прием гастропротекторов, в частности препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. Убедительных данных о клинически значимом снижении эффективности проводимой терапии НПВП при одновременном применении гастропротекторов получено не было.

### Оценка риска влияния на функцию печени

В связи с тем, что за последние годы в литературе были описаны случаи развития побочных эффектов со стороны печени вследствие приема нимесулида, было проведено целенаправленное изучение данной проблемы. Известно, что нимесулид метаболизируется в печени цитохромом P-450 (а именно, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2), в связи с чем генетические полиморфизмы CYP2C9 могут быть ассоциированы с негативными последствиями приема препарата, частота которых, однако, не превышает таковую у других НПВП, также метаболизирующихся CYP2C9 [13]. Был проведен анализ информации, полученной в ходе проведения серии постмаркетинговых исследований эффективности и безопасности нимесулида, проведенных в 1990–2000 гг. Полученные данные позволили констатировать, что нимесулид обладает относительно невысоким по сравнению со многими другими представителями НПВП риском гастроинтестинальных и гепатологических осложнений. Влияние на функцию печени, связанное с особенностями его метаболизма в организме, является относительно невысоким. Частота побочных эффектов, возникающих при применении нимесулида, существенным образом не превышает таковую при назначении других представителей класса НПВП и наблюдается в случае приема препарата на протяжении не менее 2 мес постоянно, как правило, у лиц пожилого и старческого возраста [16]. Итогом проведенных исследований явился отчет Рабочей группы по нимесулиду (Consensus Report Group on Nimesulide, 2005), в котором были подчеркнуты положительные свойства препарата (хорошие обезболивающие, противовоспалительный и антипиретический эффекты), рекомендовано его применение в дозе 200 мг/сут на протяжении не более 15 дней.

### Гиперчувствительность

Существенную проблему медикаментозной терапии представляет повышенная чувствительность к лекарственным препаратам. Проблема осложняется часто наблюдающимся поступлением в организм и других ксенобиотиков, в частности лекарственных средств, при употреблении в пищу некоторых продуктов. Возникновение побочных эффектов терапии является важным фактором риска низкой приверженности к продолжению лечения вплоть до его полного прекращения. При изучении частоты развития гиперергической кожной реакции на введение различных НПВП было установлено, что наиболее

часто кожные реакции возникали на фоне применения метамизола, ацетилсалициловой кислоты, диклофенака [12]. В то же время селективные ингибиторы ЦОГ-2 (тестировались препараты из группы коксибов, нимесулид) продемонстрировали значительно меньшую частоту гиперергических реакций, что свидетельствует об их значительно лучшей переносимости.

### Кардиотоксичность

На протяжении последних лет широко обсуждается проблема кардиотоксичности препаратов из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2. Оказалось, что наряду с высокой эффективностью этих препаратов и низкой частотой обусловленных их приемом гастроинтестинальных осложнений при длительном приеме они способны вызывать выраженные изменения в системе гемостаза, что приводит к повышению риска развития атеротромботических осложнений, в частности инфаркта миокарда [19]. Следует отметить, что нимесулид по сравнению с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2, в частности некоторыми коксибами, обладает низким уровнем кардиотоксичности [17]. Указанное обстоятельство обеспечивает возможность его применения пациентами с факторами сердечно-сосудистого риска.

### Опыт клинического применения и особенности фармакологического действия нимесулида

Недавно был опубликован обзор, посвященный итогам многолетнего клинического применения нимесулида [20]. Приведенные данные позволили авторам констатировать хорошую переносимость препарата и низкую частоту нежелательных побочных эффектов, вследствие чего у значительного количества пациентов формируется достаточная приверженность к продолжению лечения нимесулидом.

После приема внутрь нимесулид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови регистрируется через 1,5–2,5 ч, период полувыведения составляет 2–3 ч. Нимесулид метаболизируется в печени, основным метаболитом является фармакологически активный гидроксинимесулид, выводится преимущественно почками. Вероятность кумуляции отсутствует даже при длительном приеме препарата. Особенностью фармакокинетики нимесулида является то, что он в большей степени поступает в синовиальные пространства, в частности в области воспалительного процесса, тогда как его концентрация в плазме крови даже при повторном приеме остается стабильно невысокой [5].

Таким образом, приведенные данные позволяют рассматривать препарат нимесулид в качестве эффективного и безопасного противовоспалительного препарата у пациентов с болевыми синдромами в нижней части спины, возникающими вследствие дегенеративных поражений позвоночника и периартикулярных мягких тканей. Своевременное и правильное установление диагноза, проведение курса лечения в адекватные сроки и при помощи соответствующих доз препарата способны обеспечить максимальную эффективность и безопасность лечения.

### Литература

1. Никифоров АС, Коновалов АН, Гусев ЕИ. Клиническая неврология. В 3 т. М.: Медицина, 2002.
2. Abdelrahman A, Al Suleimani Y. Four-week administration of nimesulide, a cyclooxygenase-2 inhibitor, improves endothelial dysfunction in the hindlimb vasculature of streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Pharm Res* 2008; 31 (12): 1584–9.
3. Alotti N, Bodó E, Gombocz K et al. Management of postoperative inflammatory response and pain with nimesulide after cardiac surgery. *Orv Hetil* 2003; 144 (48): 2353–7.
4. Beata R, Wojciech H, Stanisław S, Ryszard M. Influence of anti-inflammatory drugs on the proliferation of fibroblast derived from nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2005; 32 (3): 225–9.
5. Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P, Broggin M. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis.

- J Int Med Res* 2006; 34 (4): 348–54.
6. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain* 2007; 23 (7): 565–70.
  7. Cbou R et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478–91.
  8. Herrera J, González M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 468–72.
  9. Ilic K, Šefik-Bukilica M, Jankovic S, Vujasinovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo* 2009; 61 (1): 27–33.
  10. Koseoglu B, Ozturk S, Kocak H. The effects of etodolac, nimesulid and naproxen sodium on the frequency of sister chromatid exchange after enclosed third molars surgery. *Yonsei Med J* 2008; 49 (5): 742–7. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38 (6): 182–517.
  11. Omololu B, Alonge T, Ogunlade S, Aduroja O. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med* 2005; 24 (2): 128–33.
  12. Palma-Carlos A, Medina M, Palma-Carlos M. Skin tests in NSAIDS hypersensitivity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38 (6): 182–5.
  13. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M et al. Genetic susceptibility to non-steroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: Role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; 133: 465–71.
  14. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine* 2000; 25 (12): 1579–85.
  15. Rabenda V, Burtel N, Belaiche J. Determinants of gastro-protective drugs co-prescription during treatment with nonselective NSAIDs: a prospective survey of 2197 patients recruited in primary care. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14 (7): 625–30.
  16. Rainsford K. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (Suppl. 1): 4–10.
  17. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammoparmacology* 2006; 14 (3–4): 120–37.
  18. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitor, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem* 2008; 15 (3): 278–83.
  19. Topol E. Failing the public health-rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1707–9.
  20. Trnaušky K. Nimesulide: a lower risk treatment in rheumatic diseases. *Vnitř Lek* 2004; 50 (2): 157–62.
  21. van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S169–91.

## Диагностика и лечение боли в спине

О. В. Воробьева

Кафедра нервных болезней ФГПОВ ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова

**Б**оль в спине (БС) – один из наиболее часто встречающихся болевых синдромов. У многих людей эпизоды острой БС проходят самостоятельно и не требуют профессиональной медицинской помощи. В основном у обращающихся за медицинской помощью боль разрешается относительно быстро и уже в течение 1-го месяца после обращения к врачу люди возвращаются к своей нормальной деятельности. Но у 1/3 пациентов боли как минимум средней интенсивности сохраняются в течение 1 года после острого эпизода, а у 1 из 5 пациентов из-за боли нарушается привычная активность. Приблизительно 5–10% пациентов БС вынуждают прекратить профессиональную деятельность. Это больные с хронической БС, именно на них затрачивается до 75% ресурсов здравоохранения, используемых на лечение БС в целом.

### Этиологические причины БС

Более чем 85% пациентам, испытывающим персистирующую БС, невозможно установить конкретное заболевание или специфическое нарушение структур позвоночного столба. В настоящее время в отношении таких болевых феноменов принято использовать термин «неспецифические БС». Значительно реже (10–15% случаев) БС обусловлены компрессией корешка нервного ствола (радикулопатией) или стенозом позвоночного канала. У еще меньшей части пациентов причиной БС являются специфические заболевания, такие как рак (0,7% случаев), компрессионный перелом (4%), спинальная инфекция (0,01%), анкилозирующий спондилит (0,3–5%) [1]. Причиной БС могут быть также заболевания органов, находящихся на отдалении от позвоночного столба, например панкреатит, нефролитиаз, аневризма аорты, эндокардит и др. Несмотря на малочисленность этой категории больных, тяжелый, а иногда фатальный прогноз заболевания требует от клинициста в первую очередь исключать именно потенциально опасные заболевания. Уже в ходе первичного обследования пациента с БС диагностический алгоритм клинициста должен быть направлен на распределение больного в одну из 3 категорий:

- Неспецифические БС.
- БС, ассоциированные с радикулопатией или спинальным стенозом.

- Потенциально опасные заболевания, дебютирующие с БС.

Необходимо оценить локализацию боли, ее интенсивность, длительность, а также предшествующие боли симптомы, проводимое ранее лечение и его эффективность. Важной составляющей осмотра также является оценка неврологического дефицита (тяжесть, скорость прогрессирования), включая моторный дефицит, нарушение функции тазовых органов.

### Диагностика БС

С учетом настороженности в отношении *потенциально опасных заболеваний* опрос пациента должен включать выявление факторов риска опухоли и спинальной инфекции. Большие проспективные исследования показали, что наиболее «жесткую» связь с опухолевым поражением позвоночного столба обнаруживают следующие симптомы: предшествующая онкологическая история, необъяснимое уменьшение массы тела, сохранение БС больше 1 мес, возраст старше 50 лет. Например, онкологическое заболевание в анамнезе увеличивает риск связи БС с онкологическим процессом с 0,7 до 9%. У пациентов с наличием 1 из 3 оставшихся факторов риска вероятность онкологического процесса увеличивается до 1,2% [2]. Факторы риска спинальной инфекции: лихорадка, интравенозное введение лекарств, предшествующий инфекционный процесс, иммуносупрессия, в том числе лекарственная. Незамедлительного специального лечения требуют анкилозирующий спондилит и компрессионный перелом позвонка, поэтому ранняя диагностика этих состояний весьма желательна. Факторами риска анкилозирующего спондилита являются: молодой возраст, утренняя скованность, уменьшение боли после физических упражнений, периодически возникающие боли в ягодичной области, усиление боли в ночное время, пробуждения от боли во 2-ю половину ночи. В отношении компрессионных переломов должны настораживать пожилой возраст, использование стероидной терапии, другие факторы риска развития остеопороза. Каждому пациенту старше 60 лет, предъявляющему жалобу на БС, следует проводить рентгенологическое исследование для исключения компрессионных переломов.

### Радикулопатия

Доказательные исследования и опыт практических врачей свидетельствуют, что радикулопатия – чрезвычайно значимый фактор хронизации БС. Поэтому в фокусе постоянного внимания клинициста должна находиться меньшая группа пациентов, у которых БС частично обусловлена повреждением или раздражением сенсорных волокон нервного корешка. Своевременная диагностика и корректное с патогенетических позиций обезболивание позволяют предотвратить персистирование боли. Следующий этап диагностики направлен на выявление компрессии нервных корешков (грыжа межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала).

Более чем 75% клинически значимых грыж диска возникают на уровне L4/L5 и L5/S1, очень редко на шейном уровне и практически никогда на грудном уровне. Отчасти это объясняется истончением задней продольной связки от шейного к поясничному отделу позвоночника. Типичная люмбагопатия (боль в пояснице с иррадиацией в ногу) имеет довольно высокую чувствительность, но, к сожалению, сомнительную специфичность в отношении грыжи диска [3, 4]. Принципиальное значение имеет тщательное неврологическое исследование, включающее оценку коленного рефлекса (корешок L4), мышечной силы в большом пальце стопы и силу дорсофлексии стопы (корешок L5), силу подошвенной флексии стопы и ахиллова рефлекса (корешок S1). Сенсорные симптомы являются маркером тяжести поражения нервных волокон корешка. Позитивный тест Ласега высоко чувствителен (90%), но в то же время он демонстрирует весьма умеренную специфичность (26%) в диагностике грыжи диска [5]. Напротив, перекрестный тест Ласега более специфичен (88%), но менее чувствителен (29%).

### Стеноз позвоночного канала

Стеноз позвоночного канала, чаще наблюдающийся в поясничном отделе позвоночника, может быть врожденным, но чаще имеет приобретенный характер и связан с формированием остеофитов по краевой поверхности дугоотростчатых суставов, протрузией межпозвоноковых дисков, спондилолистезом и гипертрофией желтой связки. Спинальный стеноз проявляется болевым синдромом в сочетании с неврологическим дефицитом, который зависит от уровня и степени стеноза. Боль, слабость, чувство онемения связаны с компрессией нервной ткани. Люди со спинальным стенозом часто описывают свою боль как чувство прохождения тока, ударяющее вниз (в руку или ногу). В отличие от других типов БС спинальный стеноз вызывает наиболее интенсивную (непереносимую) боль. Боль может уменьшиться или исчезнуть в покое. Сужение центральной части позвоночного канала приводит к раздражению и компрессии корешков конского хвоста. При сдавлении конского хвоста иногда наблюдается синдром псевдоперемежающейся хромоты с выраженными БС и болью в ноге, появляющимися при длительном стоянии или ходьбе и исчезающими в положении лежа. Доказательства надежности клинических маркеров для идентификации спинального стеноза недостаточно разработаны. Валидные исследования демонстрируют позитивную связь между псевдоклаудикацией (перемежающаяся хромота), радикулярной болью, возрастом старше 65 лет и спинальным стенозом. Самой частой находкой при синдроме конского хвоста является нарушение удержания мочи (90% чувствительность) [6].

### Неспецифические (мышечно-скелетные) боли

Неспецифические (мышечно-скелетные) БС могут быть обусловлены дистрофическими и функциональными изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата (дугоотростчатые суставы, межпозвоночные диски, фасции, мышцы, сухожилия, связки) с возможным вовлечением смежных структур. При дегенеративном заболевании позвоночника источник первичного болевого раз-

дражения, как правило, остается скрытым. В рамках неспецифической БС часто наблюдаются рефлекторные мышечно-тонические и миофасциальные синдромы, обусловленные локальным мышечным гипертонусом. Мышечный гипертонус может формироваться первично (например длительная статическая нагрузка, растяжение длинных мышц спины и т.д.) или рефлекторно в ответ на первичный болевой стимул, исходящий из структур позвоночного столба. В любом случае спазмированная мышца становится дополнительным источником боли.

Общий дегенеративный процесс, характерный для позвоночного столба, часто затрагивает дугоотростчатые (фасеточные) суставы. Частота патологии фасеточных суставов у пациентов с болями в нижней половине спины достигает 40%. Боль при фасеточном синдроме не постоянная, но возникает несколько раз в год и эпизоды боли с каждым обострением имеют тенденцию к удлинению. Боль двусторонняя, локализуется паравертебрально, а не по средней линии, сопровождается уменьшением подвижности позвоночного столба. Характерно усиление боли при стоянии, разгибании позвоночника и уменьшение ее при ходьбе и сидении. Типично, что утренняя боль и скованность позвоночника уменьшаются после двигательной активности (расхаживание), но обычно снова усиливаются после дневной активности. При тяжелом фасеточном синдроме на пике боли характеристики болевого синдрома могут имитировать дискогенные боли.

### Дополнительное исследование

Из дополнительных методов важную роль играют клинические анализы мочи и крови, ультразвуковое исследование внутренних органов и малого таза. Рентгенография позвоночника проводится в прямой и боковой проекциях в состояниях крайней флексии и экстензии и дополняется компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией. Неспецифические БС не требуют проведения рутинной рентгенографии, поскольку рентгенографические находки практически не коррелируют с болевыми симптомами [4] и не влияют на выбор стратегии обезболивания. Кроме того, следует избегать необоснованной ионизирующей радиационной нагрузки [7, 8]. Проведение нейровизуализационного исследования обязательно показано:

- при подозрении на вертеброгенные потенциально опасные заболевания (онкологический процесс, возможный компрессионный перелом позвоночника и т.д.);
- при наличии симптомов, похожих на радикулопатию, спинальный стеноз;
- при персистировании неспецифической боли свыше 1 мес, несмотря на адекватное обезболивание;
- при наличии показаний к инвазивным вмешательствам.

### Патофизиологические механизмы формирования БС

Стратегия рационального обезболивания должна выстраиваться с учетом патофизиологии боли. Выделяют несколько механизмов формирования БС. Наиболее часто встречающаяся неспецифическая БС по большей части обусловлена ноцицептивным механизмом. Любые неблагоприятные факторы (компрессия, растяжение ткани, ишемия, метаболические и дегенеративные изменения и др.) могут повредить ткани позвоночного столба и окружающих его структур. В фокусе повреждения происходит синтез медиаторов воспаления, альгогенов. Альгогены активируют «спящие» болевые рецепторы, повышают чувствительность рецепторов к химическим и механическим стимулам, развивается первичная гипералгезия, характеризующаяся снижением порога болевой чувствительности в зоне повреждения ткани.

Даже слабые механические стимулы со стороны связочного, мышечного или суставного аппарата позвоночного столба могут активировать сенсibilизированные

болевые рецепторы, от которых раздражение поступает в центральные структуры (спинной мозг и далее в головной мозг) и осознается как боль. Поток болевой информации с периферии возбуждает чувствительные нейроны спинного мозга. Сенситизация ноцицептивных нейронов (центральная сенситизация) вызывает вторичную гипералгезию, площадь которой может быть шире зоны повреждения. С вторичной гипералгезией связан феномен отраженной боли. Центральная сенситизация рассматривается большинством исследователей как один из возможных механизмов поддержания и персистенции ноцицептивной боли.

Относительно более редкой причиной болевого синдрома является компрессионная радикулопатия. Компрессия или ишемия корешка, нерва, спинального ганглия приводит к более тяжелому и длительному (часто хроническому) болевому синдрому (невропатическая боль). БС, ассоциированные с радикулопатией, – пример смешанной боли, содержащей как ноцицептивный, так и невропатический компонент. Невропатический компонент выявляется в 37% случаев среди пациентов с хронической БС. Причиной ее невропатического компонента могут быть: поражение ноцицептивных окончаний в дегенеративно-измененном диске (локальная невропатия), механическая компрессия корешка нервного ствола (механическая невропатическая корешковая боль), воздействие воспалительных медиаторов из поврежденного дегенеративным процессом диска даже без механической компрессии (воспалительная невропатическая корешковая боль). С учетом возможности различных механизмов генерации боли, лежащих в основе формирования хронической БС, за этим состоянием устойчиво утвердился термин «смешанный болевой синдром».

Важно идентифицировать, какой компонент преобладает, и оценить его повреждающий эффект. Эти знания позволяют индивидуализировать терапевтические программы конкретных пациентов. Определенную помощь в выявлении невропатического компонента может оказать Pain Detect Questionnaire, обладающий у пациентов с хронической БС высокой чувствительностью и специфичностью [9].

В настоящее время большинством исследователей поддерживается гипотеза ранних структурных изменений при хронизации болевых синдромов. Интенсивная и длительная болевая импульсация, поступающая в спинной мозг, приводит к гибели спинальных ингибиторных вставочных нейронов, в норме находящихся в постоянной тонической активности и подавляющих болевую афферентацию. При снижении количества этих ингибиторных нейронов ослабевает их тормозящее воздействие на периферические ноцицептивные нейроны, что приводит к генерации болевого ощущения даже при отсутствии значимых болевых стимулов. Поэтому важнейшей предикцией хронизации боли, с одной стороны, является раннее обезболивание и с другой – нейропротекция для защиты поврежденных аксонов и ингибиторных вставочных нейронов.

Кроме того, невропатическая составляющая БС обнаруживает жесткую связь с такими коморбидными симптомами, как депрессия, паника, тревога, нарушение сна. Пациенты с невропатическим компонентом боли по сравнению с пациентами без него субъективно оценивают боль как более интенсивную, серьезно нарушающую обычное функционирование и негативно влияющую на качество жизни.

Страдание пациента от боли включает как физический, так и поведенческий компоненты. Боль – выраженная отрицательная эмоция, которая может привести к появлению депрессивных симптомов. В основе депрессивных состояний лежит функциональный дефицит моноаминов (норадреналина и серотонина). Оба нейромедиатора – серотонин и норадреналин играют значительную роль как в модуляции настроения, так и в ощущении боли. Считается, что серотонинергические и норадренергиче-

ские проекции спинного мозга модулируют болевые ощущения, являясь важной составляющей антиноцицептивной системы. Нарушения баланса серотонинергической и норадренергической медиации в головном мозге могут быть ассоциированы с депрессией. Возможно, что нарушения баланса серотонинергической и норадренергической медиации в головном и спинном мозге могут привести к интерпретации организмом обычных стимулов (физиологических «шумов»), которые подавляются в норме, как дискомфорт или даже боль. Это объясняет, почему неопределенные боли так часто беспокоят пациентов с депрессией. Восстановление баланса между серотонинергической и норадренергической медиацией может играть весьма важную роль в лечении широкого спектра эмоциональных и болевых симптомов. Поэтому внимание клинициста должно быть направлено и на лечение сопутствующих боли синдромов.

## Лечение

Традиционно терапия БС предполагает комплексное применение лекарственных средств и методов немедикаментозного лечения. Существует множество таких методов, однако крайне ограниченное их число оправдано с позиции доказательной медицины:

- Иммобилизация в течение нескольких дней (от 2 до 5).
- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).
- Миорелаксанты.
- Мануальная терапия (нет данных о ее безусловной эффективности).
- Тракция (нет данных о ее безусловной эффективности).
- Транскутанная электронейростимуляция.
- Лечебная физкультура (нет доказательств преимуществ одних специфических типов упражнений над другими) и физиотерапия.
- Психологическая коррекция.

У многих используемых методов для лечения БС отсутствует строгая доказательная база эффективности.

С практической точки зрения целесообразно рассмотреть стратегии дифференцированной терапии в зависимости от патофизиологии боли и мишеней действия лекарственных препаратов. Если нет подозрений или исключена серьезная спинальная патология, необходимо информировать пациента о благоприятном прогнозе заболевания и высокой вероятности полного регресса острого болевого эпизода. Лечение заключается в эффективном обезболивании пациента и скорейшей его активизации. Быстрая активизация способствует регрессу симптоматики и уменьшает риск хронизации боли. Пациент должен знать, что возвращение к нормальной активности должно начинаться как можно скорее. Ориентиром в наращивании двигательной активности служит интенсивность болевого синдрома. Расширение двигательных возможностей пациента не должно усугублять болевой синдром.

Решение о начале терапии и выборе медикаментов в большинстве случаев диктуется длительностью боли, тяжестью симптомов и степенью дисфункции, вызванной болью. Традиционно инициальная терапия при острой БС включает НПВП или специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 в монотерапии или в комбинации с миорелаксантами или синтетическими опиоидами. НПВП имеют приоритетное значение в лечении ноцицептивной (неспецифической) БС.

При лечении радикулопатии приоритет отдается консервативным методам лечения. Нейрохирургическое лечение показано при радикулопатии с нарастающим парезом, симптомах сдавления спинного мозга или корешков конского хвоста; при выраженном стойком болевом синдроме и неэффективности консервативной терапии, проводимой в течение не менее 3–4 мес.

Фармакотерапия радикулопатии включает: обезболивание с учетом нейропатического компонента, нейропротекцию для «защиты» поврежденных аксонов и ингибиторных вставочных нейронов, терапию коморбидных синдромов. Таким образом, главный принцип лекарственной терапии радикулопатии – рациональная полифармакотерапия. Учитывая нейропатический компонент боли, основным средством лечения становятся антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин, топирамат), которые комбинируют с миорелаксантами, частично воздействующими на нейропатический компонент боли и проявляющими эффект через купирование сопутствующего мышечного спазма. В качестве дополнительной терапии используют НПВП. Альтернативными препаратами, особенно в острый период, являются синтетические опиоиды или местные анестетики (пластины с лидокаином). При хронизации боли полезно комбинировать антиконвульсанты с трициклическими антидепрессантами, воздействующими на антиноцицептивные системы.

### Нейропротекция – роль витаминов группы В

Основу нейропротективной терапии при радикулопатии составляют нейротропные витамины группы В. Доказано влияние высоких доз этих витаминов на регенерацию поврежденных нервов. Бенфотиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А, следствием чего является чрезмерный гидролиз эфиров жирных кислот, а также оказание влияния на жидкую субстанцию миелиновых оболочек. Одновременное применение тиамин, пиридоксина и кобаламина влияет на стимуляции аксоплазматической части транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина. Возможно, тиамин, усиливая энергообеспечение в форме АТФ, поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синте-

зе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки. Доказано, что способствующие регенерации свойства тиамин, пиридоксина и цианокобаламина не зависят от их дефицита.

Наряду с описанными эффектами тиамину и пиридоксину может быть свойственно антиноцицептивное действие. Возможными точками его приложения являются непосредственно болевые рецепторы и натриевые каналы поврежденных мембран чувствительных волокон.

С целью нейропротекции могут использоваться комбинированные витаминные препараты, фармакологическое действие которых обусловлено входящим в их состав комплексом витаминов и микроэлементов. Клиницистам хорошо известен препарат Берокка Плюс, содержащий все витамины группы В, витамин С, а также минералы: магний, кальций и цинк. Содержание витаминов в препарате Берокка Плюс подобрано для применения в терапевтических целях при состояниях, сопровождающихся дефицитом или увеличением потребности в витаминах. Кроме того, Берокка повышает уровень стрессовой доступности, что особенно важно у пациентов, для которых боль становится дополнительным стрессором.

Терапия хронической боли – чрезвычайно сложная проблема. В фокусе взаимодействия врача и пациента должны быть следующие задачи: редукция боли, психологического дистресса, возобновление нормального уровня активности, возвращение профессионального статуса. Часто терапия хронической боли требует интенсивной междисциплинарной реабилитации с участием нескольких специалистов и проведением дополнительных дорогостоящих нефармакологических методов терапии. Поэтому наиболее важной остается профилактика хронизации боли, в основе которой лежит своевременное и рациональное обезболивание.

# Берокка® Плюс

- Доказанная эффективность при полинейропатиях
- Оптимальные повышенные дозировки витаминов группы В для длительного курсового лечения
- Высокий профиль безопасности
- Разрешен к применению у пациентов с сахарным диабетом



Bayer HealthCare

## Литература

1. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002; 137: 586–97.
2. Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med* 1988; 3: 230–8.
3. van den Hoogen HM, Koes BW, van Eijk JT, Bouter LM. On the accuracy of history, physical examination, and erythrocyte sedimentation rate in diagnosing low back pain in general practice. A criteria-based review of the literature. *Spine* 1995; 20: 318–27.
4. Vroomen PC, de Krom MC, Knotnerus JA. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of sciatica due to disc herniation: a systematic review. *J Neurol* 1999; 246: 899–906.
5. Devillo WL, van der Windt DA, Dzaferagi A et al. The test of LasFigue: systematic review of the accuracy in diagnosing herniated discs. *Spine* 2000; 25: 1140–7.
6. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992; 268: 760–5.
7. Jarvik JG, Hollingworth W, Martin B et al. Rapid magnetic resonance imaging vs radiographs for patients with low back pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2810–8.
8. Lurie JD, Birkmeyer NJ, Weinstein JN. Rates of advanced spinal imaging and spine surgery. *Spine* 2003; 28: 616–20.
9. Freynbagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (10): 1911–20.

## Эторикоксиб (Аркоксиа) в терапии болей в спине

Я.И.Левин, А.М.Кудакова

Кафедра нервных болезней с курсом сомнологии ФППОВ Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

**Б**оли в спине – одна из наиболее частых жалоб пациентов в общемедицинской практике, распространенный синдром, который встречается в различных возрастно-половых группах и зачастую является причиной не только физических страданий, но и социального дискомфорта. Причина этих болей может быть как органического, так и психогенного происхождения. В любом случае этиологический дифференциальный диагноз представляет значительные трудности. Среди причин дорсопатий выделяют инфекционные заболевания (эпидурит, менингит, туберкулезный спондилит), травматические повреждения позвонков, корешков, оболочек спинного мозга, заболевания висцеральных органов (инфаркт миокарда, перикардит, пневмония, эзофагит, холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, заболевания почек и др.).

Но самой частой причиной дорсопатии являются остеоартроз (остеохондроз) позвоночника, спондилез, анкилозирующий спондилит и их осложнения.

Лечение болей в спине базируется на терапии основного заболевания с присоединением патогенетической терапии, основным средством в которой чаще всего являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Разумеется, они не рассматриваются как единственное средство для лечения дорсопатии. Современная концепция купирования боли, особенно хронической, – гибкая многокомпонентная терапия, направленная на различные звенья патогенеза, включающая использование НПВП, опиоидных анальгетиков, местных анестетиков, миорелаксантов и др. Отдельная и сложная тема – своевременная диагностика и адекватная специфическая терапия нейропатической составляющей хронической боли (НПВП при этом, как известно, малоэффективны). НПВП являются наиболее популярным и удобным средством, используемым в начале эмпирической терапии при этом страдании. На основании проведенного исследования эксперты Cochrane сделали однозначный вывод: НПВП действительно эффективны для купирования как острой, так и хронической боли в нижней части спины.

### Механизм действия и поколения НПВП

Механизм действия НПВП состоит в ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простациклинов и тромбоксанов. В настоящее время выделены два изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 является структурным ферментом, постоянно присутствующим в большинстве тканей, участвуя в регуляции множества физиологических процессов. ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не присутствует, ее экспрессия увеличивается на фоне воспаления, приводя к

повышению уровня провоспалительных субстанций (простагландины групп F и I). Именно ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической активности, а ингибирование ЦОГ-1 – как механизм развития побочных эффектов.

Существует несколько поколений НПВП. Одни из первых препаратов – неселективные ингибиторы ЦОГ. К ним относится диклофенак, который долгое время считался «золотым стандартом», обладая высокой эффективностью и достаточной безопасностью. По выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия, а также безопасности диклофенак имеет преимущество перед другими НПВП (индометацин, пироксикам, напроксен, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота). Препараты группы диклофенака не оказывают отрицательного действия на метаболизм межпозвонкового диска, поражение которого часто является причиной болей в спине. В последнее время появились препараты более узкого действия – селективные ингибиторы ЦОГ-2. Некоторые НПВП, обладающие более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2 (мелоксикам), были разработаны еще в середине 1980-х гг., до открытия изоформ ЦОГ. Синтез более новых препаратов (коксибов) базируется на данных о структурной и функциональной гетерогенности ЦОГ.

### Побочные действия НПВП

Интенсивный поиск новых форм НПВП и разработка более селективных препаратов проводятся с целью увеличения их безопасности. Любые действенные лекарства, влияющие на значимые патофизиологические механизмы, способны вызывать серьезные побочные эффекты. Поэтому для реальной клинической практики важнейшее значение имеет цена, выраженная в риске развития лекарственных осложнений, которую приходится платить за достижение терапевтического эффекта.

Для НПВП это вопрос принципиальный, поскольку опасность развития класс-специфических побочных эффектов существенно снижает терапевтические достоинства этих препаратов.

Одно из наиболее известных осложнений действия НПВП – влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Возможны влияния нескольких типов: симптоматические (боли в животе, тошнота, диспепсия и др.), поражение слизистой ЖКТ, выявляемое при эндоскопическом или рентгенологическом исследовании, и тяжелые осложнения (перфоративные язвы и желудочные кровотечения). В то же время сопоставление результатов клинических и эндоскопических исследований нередко затруднено. Так, при эндоскопическом исследовании на фоне лечения НПВП язвы выявляются с очень высокой часто-

той (примерно у 80% пациентов), но язвенные дефекты, как правило, по размеру меньше, чем те, которые приводят к осложнениям, и в большинстве случаев спонтанно рубцуются. Более того, требует дальнейшего изучения прогностическое значение характера язвенного поражения ЖКТ, выявляемого при эндоскопическом исследовании на фоне лечения НПВП в отношении развития тяжелых осложнений.

Пациентам с факторами риска гастроэнтерологических побочных эффектов (в первую очередь с язвенным анамнезом) целесообразно сразу назначать ингибиторы ЦОГ-2. Расширение показаний для их применения в настоящее время ограничивается главным образом фармакоэкономическими соображениями, связанными с более высокой стоимостью этих препаратов по сравнению со стандартными НПВП.

Все НПВП (стандартные и ингибиторы ЦОГ-2) потенциально могут оказывать негативное влияние на функцию почек и систему кровообращения. Эти осложнения встречаются примерно у 1–5% пациентов (с такой же частотой, как и гастроэнтерологические побочные эффекты) и нередко требуют стационарного лечения. Их риск особенно высок у лиц пожилого и старческого возраста, часто имеющих скрытую сердечную или почечную недостаточность или у страдающих соответствующими сопутствующими заболеваниями. НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) снижают эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков,  $\beta$ -блокаторов, способствуют увеличению артериального давления (АД) и негативно влияют на общую выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью. Ингибиторы ЦОГ-2 оказывают нежелательное действие на функцию почек, сходную с таковой у стандартных НПВП. Но некоторые из них (отдельные коксибы) все же в меньшей степени вызывают дестабилизацию АД у пациентов со стабильной артериальной гипертензией, чем стандартные НПВП (ибупрофен, диклофенак, напроксен). Применение любых НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) у пациентов с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями и патологией почек должно проводиться с особой осторожностью.

### Применение эторикоксиба в лечении дорсопатий

Эторикоксиб (Аркоксиа) является наиболее селективным ингибитором ЦОГ-2, превосходя по данному параметру все другие НПВП. Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ-1/ЦОГ-2 у препарата *in vitro* составляет 344, что существенно выше, чем у всех высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (так называемые коксибы). Эторикоксиб имеет весьма благоприятную фармакодинамику. Благодаря высокой биодоступности, приближающейся к 100%, его пиковая концентрация в крови достигается через 1–3 ч после перорального приема. По скорости действия эторикоксиб не уступает любым НПВП, используемым для ургентного обезболевания, однако при этом период его полувыведения составляет 22 ч. Таким образом, после однократного приема стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект эторикоксиба сохраняется в течение суток.

Исследовано применение препарата для лечения дорсопатий. Сегодня имеется как минимум 3 хорошо организованных исследования, в которых изучалось лечебное действие эторикоксиба при этой патологии (в 2 из них – в сравнении с плацебо и в 1 – в сравнении с диклофенаком). Так, S. Virbap и соавт. сравнивали действие эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут с плацебо у 319 пациентов, страдающих болями в нижней части спины (БНЧС). На фоне приема НПВП отмечалось достоверное преимущество в плане эффективной анальгезии. К 4-й неделе лечения различия в снижении боли составило для обеих дозировок эторикоксиба в отличие от плацебо 12,9 и 10,3 мм по визуальной-аналоговой шкале Ликерта (ВАШ) ( $p < 0,001$ ), а к 12-й неде-

ле – 10,5 и 7,5 мм по ВАШ ( $p = 0,001$ ). При этом также отмечались достоверное улучшение функции позвоночника и снижение потребности в дополнительном анальгетике (больные «по требованию» получали парацетамол).

Аналогичным по дизайну, количеству больных ( $n = 325$ ) и длительности наблюдения было исследование, проведенное R. Pallay и соавт. Эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг/сут также продемонстрировал не вызывающее сомнений преимущество по сравнению с плацебо. Различия в анальгетическом эффекте было максимальным к 4-й неделе наблюдения – соответственно 15 и 13 мм по ВАШ для обеих дозировок препарата ( $p = 0,001$ ).

Изучению сравнительной эффективности эторикоксиба 60 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут при БНЧС посвящено масштабное исследование C. Zerbini и соавт., которое включало 446 больных с хронической дорсопатией. К концу 4-й недели наблюдения уменьшение выраженности боли на фоне приема эторикоксиба было весьма значительным и составило в среднем – 32,9 мм по ВАШ, что фактически не отличалось от действия диклофенака (различия на 2,5 мм по ВАШ). Помимо обезболивающего действия оба препарата одинаково и значимо улучшали функцию позвоночника и общее самочувствие больных.

### Эторикоксиб и побочные эффекты

К сожалению, оценка преимуществ того или иного препарата не может основываться только на данных о его эффективности. Необходимо также учитывать безопасность применения лекарственного средства, частоту развития побочных эффектов. Безопасность и хорошая переносимость эторикоксиба в отношении ЖКТ хорошо доказана в многочисленных исследованиях. Метаанализ данных серии длительных исследований, законченных к 2003 г. (всего 5441 больной), в ходе которых сравнивалась безопасность эторикоксиба и ряда новых НПВП у больных с ревматическими заболеваниями, продемонстрировал существенно меньшую частоту опасных ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата. Так, общая частота гастроинтестинальных кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба 60–120 мг составила 1,24%, в то время как при использовании препаратов сравнения – 2,48% ( $p < 0,001$ ).

Спектр серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, не исчерпывается только патологией ЖКТ. Не меньшее значение имеет риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (прежде всего кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, ишемического инсульта), который может повышаться у больных, регулярно длительное время принимающих высокие дозы НПВП. Такие осложнения связывают с прокоагулянтным действием этих препаратов вследствие нарушения равновесия между синтезом тромбксана  $A_2$  (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простагличина (ЦОГ-2-зависимый процесс). Теоретически все НПВП обладают подобным негативным влиянием. Однако в ходе последних исследований было доказано: проблема кардиоваскулярных осложнений в большей степени ассоциируется именно с селективными ингибиторами ЦОГ-2. Эторикоксиб как наиболее селективный из существующих НПВП находился под пристальным вниманием ученых и организаторов медицины в плане риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако тщательный анализ предрегистрационных исследований (фаза Ib/III), в которых сравнивали эффективность и безопасность эторикоксиба с плацебо и новых НПВП у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, дорсопатиями, отверг возможные опасения. Среди около 6500 больных, включенных в эти работы, кардиоваскулярные осложнения суммарно развились у 64. Оказалось, что существенной разницы между эторикоксибом и плацебо в отношении риска развития этой патологии не было.

Эторикоксиб способен вызывать класс-специфические осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

В частности требуется особое внимание при использовании его у больных артериальной гипертензией. Однако для эторикоксиба не доказано существенного (выделяющего его среди других НПВП) повышения риска развития кардиоваскулярных катастроф, таких как инфаркт миокарда или ишемический инсульт, а также связанной с ними летальности. При этом эторикоксиб безопаснее, чем традиционные НПВП, в отношении развития патологии ЖКТ, поражения печени, кожных и респираторных реакций, что определяет целесообразность его применения при наличии соответствующих факторов риска.

Таким образом, эторикоксиб является мощным и относительно безопасным анальгетиком, который может применяться как для купирования острой боли, так и для проведения длительной симптоматической терапии у пациентов с хроническими заболеваниями позвоночника (остеоартроз, анкилозирующий спондилит).

#### Список литературы

1. *Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М., 2001; 1.*
2. *Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические*

*рекомендации. М.: Алмаз, 2006.*

3. *Насонов Е.Л. Применение НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 XXI века. РМЖ, Ревматология. 2003; 11 (7).*
4. *Patrignani P, Capone M, Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX-2 inhibitor. Expert Opin Pharmacother 2003; 4 (2): 265–84.*
5. *Schwartz J, Dallob A, Larson P et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2008; 48 (6): 745–54.*
6. *Birbara C, Puopolo A, Munoz D et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. J Pain 2003; 4 (6): 307–15.*
7. *Pallay R, Seger W, Adler J et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. Scand J Rheumatol 2004; 33 (4): 257–66.*
8. *Ramey D, Watson D, Yu C et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. Curr Med Res Opin 2005; 21 (5): 715–22.*
9. *Curtis S, Ko A, Bolognese J et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib. Curr Med Res Opin 2006; 22 (12): 2365–74.*
10. *Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2006; 18; 368 (9549): 1771–81.*

## Диагностика и лечение вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии

О.С. Левин

Кафедра неврологии Российской медицинской академии постдипломного образования, Москва

**П**ояснично-крестцовая радикулопатия (ПКР) – один из наиболее тяжелых вариантов вертеброгенных болевых синдромов, который характеризуется особенно интенсивной и стойкой болью, обычно сопровождающейся резким ограничением подвижности [10, 15]. Хотя на долю радикулопатии приходится около 5% случаев боли в спине, именно она является наиболее частой причиной стойкой утраты трудоспособности. В то время как у 90% пациентов с острой болью в спине (при включении всех ее вариантов) она самостоятельно проходит в течение 6 нед, не менее чем у 30% пациентов с радикулопатией боль сохраняется дольше [4, 7].

#### Эпидемиология

ПКР возникает примерно у 3–5% лиц среди населения. Заболеваемость мужчин и женщин примерно равна, однако ее пик у мужчин приходится на возраст от 40 до 50 лет, а у женщин – от 50 до 60 лет. Риск развития вертеброгенной радикулопатии повышен у тех, кто занимается тяжелым физическим трудом, при курении, отягощенном семейном анамнезе. Регулярная физическая активность может снижать риск радикулопатии, но у тех, кто начал ею заниматься после эпизода дискогенной боли в спине, риск может повышаться [5, 7, 11, 24, 31, 35].

#### Причины

Самой частой причиной ПКР является грыжа межпозвонкового диска. В молодом возрасте в виду более высокого внутридискового давления пульпозное ядро легче проникает между поврежденными волокнами фиброзного кольца, что обуславливает более частое развитие дискогенной радикулопатии. Грыжи межпозвонковых дисков, способные компримировать корешок, условно подразделяются на 3 типа: 1) латеральные (смещаются в сторону межпозвонкового отверстия); 2) парамедианные (медиилатеральные); 3) срединные (см. рисунок) [1, 11, 15, 36].

У пожилых людей радикулопатия чаще вызвана сдавлением корешка в области латерального кармана или меж-

позвонкового отверстия вследствие формирования остеофитов, гипертрофии суставных фасеток, связок или иных причин. Более редкие причины – опухоли, инфекции, дисметаболические спондилопатии в совокупности объясняют не более 1% случаев радикулопатии [5, 7, 36, 38]. Причины ПКР суммированы в табл. 1.

#### Патогенез болевого синдрома при радикулопатии

Хотя в инициации боли при грыже диска решающую роль играет механическая компрессия корешка и/или спинномозгового ганглия, стойкое поддержание интенсивного болевого синдрома может быть связано не столько с механическими факторами, сколько с вторичными токсическими, дизиммунными и дисметаболиче-

Таблица 1. Основные причины ПКР

Группы заболеваний	Заболевания
Дегенеративно-дистрофическая патология позвоночника	Грыжа межпозвонкового диска Спондилез Стеноз позвоночного канала
Инфекционные заболевания	Остеомиелит Туберкулезный спондилит Эпидуральный абсцесс Опоясывающий герпес Клещевой боррелиоз ВИЧ-инфекция
Опухоли	Невринома корешков Первичные или метастатические опухоли позвоночника Карциноматоз мозговых оболочек
Воспалительные заболевания	Саркоидоз Васкулит
Врожденные аномалии	Артериовенозные мальформации Арахноидальные и синовиальные кисты
Эндокринные и метаболические расстройства	Сахарный диабет Болезнь Педжета Акромегалия

Таблица 2. Признаки поражения поясничных и крестцового корешков

Признаки	L3	L4	L5	S1
Локализация боли	Передняя поверхность бедра и колена	Внутренняя поверхность колена и верхней части голени	Наружная поверхность ноги до I пальца	Задняя поверхность ноги до V пальца и пятки
Снижение чувствительности	Передняя поверхность нижней части бедра и колена	Внутренняя поверхность колена и верхней части голени	Наружная поверхность голени и внутренняя поверхность стопы	Наружная поверхность стопы, подошва
Выпавший рефлекс	Нет	Коленный	Нет	Ахиллов
Парез	Сгибание и приведение бедра, разгибание голени	Разгибание голени, отведение бедра	Тыльное сгибание большого пальца или стопы, внутренняя ротация стопы	Подошвенное сгибание большого пальца или стопы
Возможная локализация грыжи диска*	(L1–L2)** L2–L3 (L3–L4)***	(L2–L3)** L3–L4 (L4–L5)***	(L3–L4)** L4–L5 (L5–S1)***	(L4–L5)** L5–S1

\*Без скобок указана наиболее вероятная локализация грыжи диска (при парамедианной, или медиолатеральной, грыже); \*\*при срединной грыже диска; \*\*\*при латеральной грыже диска.

скими процессами, которые запускаются внедрением диска в эпидуральное пространство и воздействием материала, высвобождаемого из пульпозного ядра [2, 8, 28].

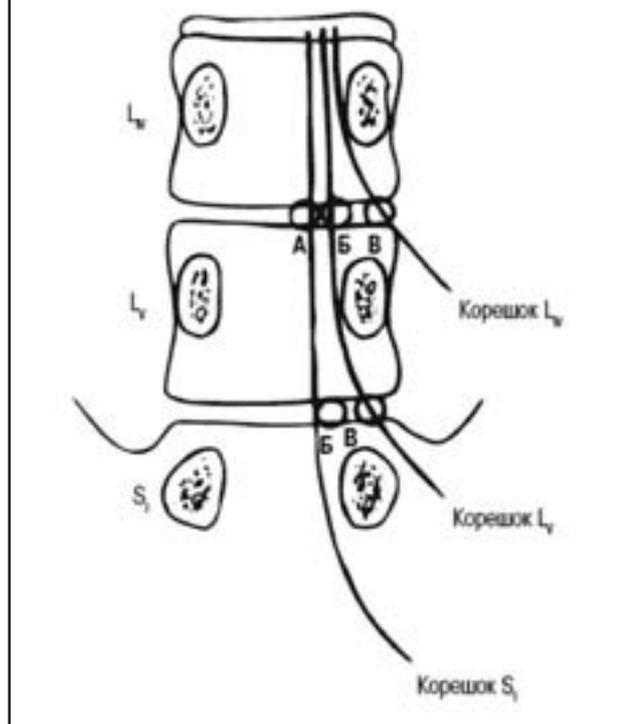
По данным клинико-нейровизуализационных сопоставлений, интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или механической деформацией корешка [29]. Экспериментальные данные показывают, что ключевую роль в развитии корешковой боли могут играть воспалительные изменения в компримированном корешке и спинномозговом ганглии, связанные с выделением фосфолипазы А<sub>2</sub>, оксида азота, простагландина Е<sub>2</sub>, фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов и т.д. Эти вещества могут продуцироваться клетками диска и воздействовать на корешок при условии тесного контакта между ним и веществом диска. Нельзя исключить, что воспалительные процессы запускает иммунная реакция, инициированная контактом 2 чужеродных тканей (диск, периневральная ткань), которые в норме не контактируют друг с другом. Итогом являются раздражение нервных волокон, нарушение микроциркуляции, интра- и экстраневральный отек, изменение нейрофизиологических характеристик корешка или блокада проведения по нему, аксональная дегенерация и повреждение шванновских клеток [16, 29, 41]. В результате нервные волокна корешков могут становиться более сенситивными к давлению. В любом случае именно важной ролью воспалительных процессов при компрессионной радикулопатии вследствие грыжи диска можно объяснить эффективность эпидурального введения кортикостероидов. Корешковый синдром часто сопровождается формированием на периферии (в мышцах ягодицы, бедра, голени) болезненных и триггерных точек, которые могут играть самостоятельную роль в поддержании болевого синдрома [38].

Болевой синдром при вертеброгенной радикулопатии носит смешанный характер. Ноцицептивный механизм связан с раздражением ноцицепторов в наружных слоях поврежденного диска и окружающих его тканях, в том числе твердой мозговой оболочке, а также в спазмированных мышцах. Невропатический компонент болевого синдрома связан повреждением и раздражением нервных волокон корешка вследствие его компрессии, воспаления, отека, ишемии, демиелинизации и аксональной дегенерации [13, 37].

### Клиническая картина

Клинически ПКР характеризуется остро или подостро развивающейся пароксизмальной (стреляющей или пронизывающей) или постоянной интенсивной болью, которая хотя бы эпизодически иррадирует в дистальную зону дерматома (например при приеме Ласега). Боль в ноге обычно сопровождается болью в пояснице, но у молодых она может быть только в ноге. Боль может развиваться внезапно – после резкого неподготовленного движения, подъема тяжести или падения. В анамнезе у таких пациентов часто бывают указания на повторные эпизоды люмбагии и люмбоишалгии. Поначалу боль может быть тупой, ноющей, но

Грыжи межпозвоночных дисков: а – срединные, б – парамедианные, в – латеральные. (По П.У.Бразису и соавт., 2009).



постепенно нарастает, реже сразу же достигает максимальной интенсивности. Если радикулопатия вызвана грыжей диска, боль, как правило, усиливается при движении, натушевании, подъеме тяжести, сидении в глубоком кресле, длительном пребывании в одной позе, кашле и чиханье, надавливании на яремные вены и ослабевает в покое, в особенности если больной лежит на здоровом боку, согнув больную ногу в коленном и тазобедренном суставах.

При осмотре спина часто фиксирована в слегка согнутом положении. Нередко выявляется сколиоз, усиливающийся при наклоне кпереди, но пропадающий в положении лежа. Он чаще всего обусловлен сокращением квадратной мышцы поясницы. При латеральной грыже сколиоз направлен в здоровую сторону, при парамедианной – в больную. Наклон кпереди резко ограничен и осуществляется лишь за счет тазобедренного сустава. Резко ограничен и наклон в больную сторону. Отмечается выраженное напряжение паравертебральных мышц, уменьшающееся в положении лежа.

Характерны нарушение чувствительности (болевого, температурной, вибрационной и др.) в соответствующем дерматоме (в виде парестезий, гипер- или гипалгезии, аллодинии, гиперпатии), снижение или выпадение сухожильных рефлексов, замыкающихся через соответствующую

ций сегмент спинного мозга, гипотония и слабость мышц, иннервируемых данным корешком (табл. 2). Поскольку в поясничном отделе позвоночника примерно в 90% случаев грыжа диска локализуется на уровнях L4–L5 и L5–S1, в клинической практике чаще всего выявляется радикулопатия L5 (около 60% случаев) или S1 (около 30% случаев). У пожилых людей грыжи межпозвонковых дисков чаще развиваются на более высоком уровне, в связи с этим у них нередки радикулопатии L4 и L3 [11, 24, 35, 36].

Связь между пораженным корешком и локализацией грыжи носит сложный характер и зависит не только от уровня грыжи диска, но и от направления выпячивания. Грыжи поясничных дисков чаще всего бывают парамедианными и оказывают давление на корешок, выходящий через межпозвонковое отверстие на один уровень ниже. Например, при грыже диска L4–L5 чаще всего пострадает корешок L5. Однако если грыжа того же диска будет направлена более латерально (в сторону корешкового канала), то вызовет сдавление корешка L4, если более медиально – может привести к сдавлению корешка S1 (см. рисунок). Одновременное вовлечение 2 корешков с одной стороны при грыже 1 диска – редкое явление, чаще оно отмечается при грыже диска L4–L5 (в этом случае страдают корешки L5 и S1).

Типично наличие симптомов натяжения и прежде всего симптома Ласега, однако данный симптом не специфичен для радикулопатии. Он пригоден для оценки тяжести и динамики вертеброгенного болевого синдрома. Симптом Ласега проверяют, медленно (!) поднимая прямую ногу больного вверх, ожидая воспроизведения корешковой иррадиации боли. При вовлечении корешков L5 и S1 боль появляется или резко усиливается при подъеме ноги до 30–40°, а при последующем сгибании ноги в коленном и тазобедренном суставах она проходит (в противном случае она может быть обусловлена патологией тазобедренного сустава или имеет психогенный характер).

При выполнении приема Ласега боль в пояснице и ноге может возникать также при напряжении паравертебральных мышц или задних мышц бедра и голени. Чтобы подтвердить корешковую природу симптома Ласега, ногу поднимают до предела, выше которого возникает боль, а затем форсированно сгибают стопу в голеностопном суставе, что при радикулопатии вызывает корешковую иррадиацию боли. Иногда при медиальной грыже диска наблюдается перекрестный симптом Ласега, когда боль в пояснице и ноге провоцируется поднятием здоровой ноги. При вовлечении корешка L4 возможен «передний» симптом натяжения – симптом Вассермана: его проверяют у больного, лежащего на животе, поднимая прямую ногу вверх и разгибая бедро в тазобедренном суставе либо сгибая ногу в коленном суставе.

При компрессии корешка в корешковом канале (вследствие латеральной грыжи, гипертрофии суставной фасетки или формирования остеофитов) боль часто развивается более медленно, постепенно приобретая корешковую иррадиацию (ягодица–бедро–голень–стопа), нередко сохраняется в покое, но нарастает при ходьбе и пребывании в вертикальном положении, но в отличие от грыжи диска облегчается при сидении. Она не усиливается при кашле и чихании. Симптомы натяжения, как правило, менее выражены. Наклоны вперед ограничены меньше, чем при срединной или парамедианной грыже диска, а болевые ощущения чаще провоцируются разгибанием и ротацией. Часто наблюдаются парестезии, реже снижение чувствительности или мышечная слабость.

Слабость мышц при дискогенных радикулопатиях обычно бывает легкой. Но иногда на фоне резкого усиления корешковых болей может остро возникать выраженный парез стопы (парализующий ишиас). Развитие данного синдрома связывают с ишемией корешков L5 или S1, вызванной сдавлением питающих его сосудов (радикулоишемия). В большинстве случаев парез благополучно регрессирует в течение нескольких недель.

Острый двусторонний корешковый синдром (синдром конского хвоста) возникает редко, обычно вследствие массивной срединной (центральной) грыжи нижнепоясничного диска. Синдром проявляется быстро нарастающими двусторонними асимметричными болями в ногах, онемением и гипестезией промежности, нижним вялым парализом, задержкой мочеиспускания, недержанием кала. Эта клиническая ситуация требует неотложной консультации нейрохирурга.

### Диагностика

Диагноз радикулопатии прежде всего устанавливается на основе характерных клинических признаков. Наличие грыжи диска, стеноза корешкового канала на соответствующем уровне или иной причины компрессии корешка может быть установлено при помощи компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако при интерпретации данных визуализации важно учитывать, что примерно у 2/3 лиц, никогда не испытывавших боли в спине, эти методы исследования выявляют те или иные изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, нередко на нескольких уровнях. У 1/2 пациентов из этих лиц выявляется равномерное симметричное выпячивание диска, у 1/4 – фокальное или асимметричное выпячивание, нередко обнаруживаются также стеноз позвоночного канала, артропатия фасеточных суставов. С радикулопатией четко коррелирует лишь экстрюзия диска, под которой понимают крайнюю степень его выпячивания, когда длина выпячивания превышает ширину его основания [5, 7, 11, 35, 36].

Экстренное проведение КТ или МРТ показано при наличии симптомов компрессии корешков конского хвоста или вовлечения спинного мозга, а также при подозрении на инфекционное, опухолевое, воспалительное поражение позвоночника. При отсутствии признаков потенциально опасных состояний КТ или МРТ целесообразно проводить при сохранении выраженного болевого синдрома на 4–6-й неделе – при решении вопроса о целесообразности оперативного лечения.

Данные электронейромиографии редко имеют практическую значимость при вертеброгенной радикулопатии, но иногда важны в дифференциальной диагностике с поражением периферического нерва или сплетения. Скорость проведения возбуждения по двигательным волокнам у пациентов с радикулопатией обычно остается нормальной даже при выявлении слабости в пораженном миотоме, так как только часть волокон в пределах нерва оказывается поврежденной. Если поражено более 50% двигательных аксонов, отмечается снижение амплитуды М-ответа в мышцах, иннервируемых пораженным корешком. Для вертеброгенной радикулопатии особенно характерно отсутствие F-волн при нормальной амплитуде М-ответа с соответствующей мышцей. Скорость проведения по чувствительным волокнам при радикулопатии также остается нормальной, поскольку поражение корешка (в отличие от поражения нерва или сплетения) обычно происходит проксимальнее спинномозгового ганглия. Исключение составляет радикулопатия L5 (примерно в половине случаев спинномозговой ганглий V поясничного корешка располагается в спинномозговом канале и может поражаться при грыже диска, что вызывает антероградную дегенерацию аксонов спинномозговых клеток). В этом случае при стимуляции поверхностного малоберцового нерва может отсутствовать S-ответ. При игольчатой электромиографии можно выявить признаки денервации и реиннервации в мышцах, иннервируемых одним корешком. Исследование паравертебральных мышц помогает исключить плексопатию и невропатию [27].

По показаниям проводят рентгенографию легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства, экскреторную урографию, ректороманоскопию. У женщин обязателен осмотр гинеколога. Комплекс обследования может включать также клинический анализ крови и общий анализ

мочи, определение содержания сахара, электролитов, азота мочевины, креатинина, кальция, фосфора, мочевой кислоты, электрофорез белков сыворотки. У мужчин проводят тест на простат-специфический антиген.

### Течение

Со временем в большинстве случаев размеры грыжи диска и признаки компрессии корешка спонтанно уменьшаются, независимо от применяемого метода консервативного лечения и возраста. Подавляющее большинство пациентов с ПКР выздоравливают в течение 3 мес. Тем не менее у некоторой части пациентов восстановление происходит в течение более длительного срока (3–6 мес). Если обострение длится более 6 мес (около 15% пациентов), можно прогнозировать сохранение клинических проявлений как минимум в течение ближайших 2 лет. Прогноз хуже при компрессии корешка в корешковом канале. Прогностически благоприятными факторами являются отсутствие выраженных симптомов натяжения, стеноза позвоночного канала при КТ или МРТ, активное участие пациента в реабилитационных программах, отсутствие выраженных психоэмоциональных нарушений и рентной установки [7, 15, 24, 33, 36, 37].

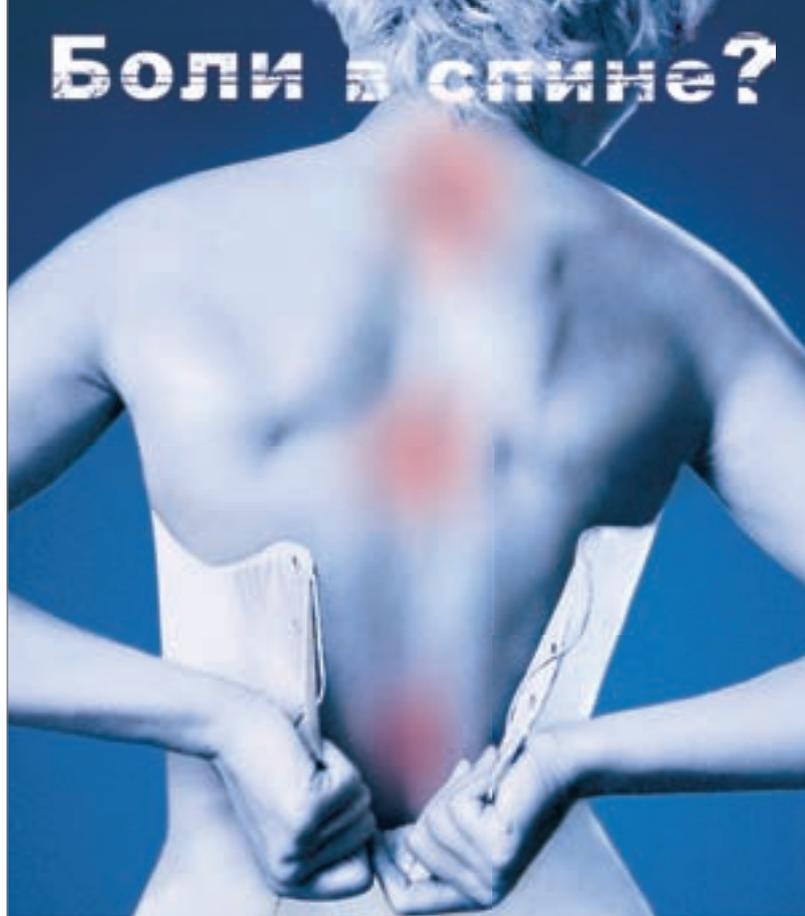
### Общие принципы лечения

У большинства пациентов с дискогенной радикулопатией на фоне консервативной терапии удастся достичь существенного ослабления и регресса болевого синдрома. Основной консервативной терапии радикулопатии, как и других вариантов боли в спине, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые должны применяться с первых часов развития заболевания, предпочтительнее их парентеральное введение. При интенсивных болях возможно применение трамадола в дозе до 300 мг/сут. Обязательным компонентом лечения должен быть короткий (7–14 дней) курс миорелаксантов (например тизанидина или толперазона) [15, 25].

Кортикостероиды – наиболее эффективное средство подавления воспалительной реакции, при этом предпочтительнее их эпидуральное введение, создающее более высокую локальную концентрацию. Введение кортикостероидов вызывает существенное ослабление болевого синдрома, хотя, по-видимому, не влияет на отдаленный исход радикулопатии. Эффективность кортикостероидов выше при длительности обострения менее 3 мес. Вводить их можно на уровне пораженного сегмента (трансламинарным или трансфораминальным способом) либо через крестцово-копчиковое или I крестцовое отверстие. Трансламинарный доступ, при котором игла вводится через паравертебральные мышцы (при парамедианном доступе) или межкостистую связку (при срединном доступе), более безопасен, чем трансфораминальный доступ, при котором игла вводится через межпозвонковое отверстие. Эпидурально лучше вводить кортикостероиды, образующие депо в месте введения, например суспензию гидрокортизона (100 мг), пролонгированный препарат метилпреднизолона (40 мг) или дипроспан. Кортикостероид вводят в одном шприце с местным анестетиком (например с 0,5% раствором новокаина). Объем раствора, вводимого интерламинарно, обычно составляет до 10 мл, трансфораминально – до 4 мл, в крестцово-копчиковое и I крестцовое отверстие – до 20 мл. В зависимости от эффективности повторные инъекции проводятся с интервалом в несколько дней или недель [12]. Важное значение может иметь блокада болезненных точек и инактивация триггерных точек при наличии сопутствующего миофасциального синдрома. При вертеброгенной радикулопатии нет достаточных оснований для применения диуретиков или вазоактивных препаратов. Тем не менее возможно применение пентоксифиллина, учитывая его способность оказывать тормозящее действие на продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$  [19].

Учитывая смешанный характер болевого синдрома, представляется перспективным воздействие не только

# Боли в спине?



С самого начала...

## МИЛЬГАММА®

сохраняет нервные волокна

- ✓ Прямое нейротропное действие
- ✓ Неотъемлемый компонент терапии болевых и корешковых синдромов остеохондроза позвоночника, полиневропатии, моновневропатии, миалгии
- ✓ Безболезненные инъекции



www.woerwagpharma.ru

на ноцицептивный, но и на невропатический компонент боли [18]. До сих пор эффективность средств, традиционно применяемых при невропатической боли, прежде всего антидепрессантов и антиконвульсантов, остается недостаточно доказанной. Лишь в единичных небольших исследованиях показан положительный эффект габапентина, топирамата, ламотриджина [21, 26, 32, 33]. Условием эффективности этих средств может быть раннее начало их применения. Положительный эффект получают и при местном применении пластырей с лидокаином.

Постельный режим часто неизбежен в остром периоде, но по возможности должен быть сведен к минимуму. При радикулопатии, как и при других вариантах боли в спине, более быстрое возвращение к повседневной активности может быть фактором, предупреждающим хронизацию боли [38]. При улучшении состояния присоединяют лечебную гимнастику, физиотерапевтические процедуры и приемы щадящей мануальной терапии, направленные на мобилизацию и релаксацию мышц, что может способствовать увеличению подвижности в позвоночнике. Традиционно применявшаяся популярная тракция поясничного отдела оказалась неэффективной в контролируемых исследованиях [15]. В ряде случаев она провоцирует ухудшение, так как вызывает растяжение не пораженного заблокированного сегмента (и декомпрессию корешка), а сегментов, расположенных выше и ниже.

Абсолютными показаниями к оперативному лечению является сдавление корешков конского хвоста с парезом стопы, анестезией аногенитальной области, нарушением функций тазовых органов. Показанием к операции может быть также нарастание неврологических симптомов, например слабости мышц. Что касается других случаев, то вопросы о целесообразности, оптимальных времени и методе оперативного лечения остаются предметом дискуссии.

Недавние масштабные исследования показали, что хотя раннее оперативное лечение несомненно приводит к более быстрому ослаблению боли, спустя полгода, год и два оно не имеет преимуществ по основным показателям болевого синдрома и степени инвалидизации перед консервативной терапией и не снижает риск хронизации боли [30, 40]. Выяснилось, что сроки проведения оперативного вмешательства в целом не влияют на его эффективность. В связи с этим в неосложненных случаях вертеброгенной радикулопатии решение вопроса об оперативном лечении может быть отсрочено на 6–8 нед, в течение которых должна проводиться адекватная (!) консервативная терапия. Сохранение интенсивного корешкового болевого синдрома, резкое ограничение подвижности, резистентность к консервативным мероприятиям в эти сроки могут быть показаниями к оперативному вмешательству.

В последние годы наряду с традиционной дискэктомией применяют более щадящие методики оперативного вмешательства; микродискэктомию, лазерную декомпрессию (вапоризацию) межпозвонкового диска, высокочастотную абляцию диска и т.д. [9, 34, 42]. К примеру, лазерная вапоризация потенциально эффективна при радикулопатии, связанной с грыжей межпозвонкового диска при сохранении целостности фиброзного кольца, выпуханием его не более чем на 1/3 сагиттального размера позвоночного канала (около 6 мм) и при отсутствии у пациента двигательных расстройств или симптомов компрессии корешков конского хвоста. Малоинвазивность вмешательства расширяет круг показаний к нему. Тем не менее остается неизменным принцип: оперативному вмешательству должна предшествовать оптимальная консервативная терапия в течение не менее 6 нед.

### Применение комплекса высоких доз витаминов группы В в лечении ПКР

Один из потенциальных резервов повышения эффективности консервативной терапии радикулопатии – применение высоких (терапевтических) доз витаминов группы В, антиноцицептивный и противовоспалитель-

ный эффекты которых подтверждены экспериментально на моделях химически и термически индуцируемой боли [22]. Витамин В<sub>1</sub> самостоятельно или в комбинации с витаминами В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов и таламуса [23]. Экспериментально обнаружено, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина – главных антиноцицептивных нейромедиаторов. Кроме того, за счет повышения синтеза протеинов под действием витаминов данной группы могут создаваться условия для более успешной регенерации нервных волокон [39]. Выдвинуто предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов. На лабораторных моделях боли показано, что витамины группы В способны потенцировать эффекты анальгетиков, что снижает необходимые для адекватного обезболивания дозы и длительность введения НПВП и делает лечение более безопасным [14].

Результаты клинических испытаний витаминов В при вертеброгенных болевых синдромах противоречивы. В одних исследованиях получен несомненный положительный эффект, выражающийся в более быстром купировании боли и усилении обезболивающего эффекта НПВП [3, 17]. В других – достоверных подтверждений эффективности витаминов В получено не было [20]. Одним из факторов, объясняющих противоречивые результаты, является гетерогенность групп, на которых испытывался препарат: в них включались пациенты с разными вариантами боли в спине. Другой недостаток проведенных исследований – их кратковременность, что оставляет нерешенным вопрос, способно ли применение витаминов влиять на долгосрочный исход радикулопатии.

В связи с этим мы провели исследование эффективности комплекса витаминов группы В (в форме препарата Мильгамма, производитель: Верваг Фарма, Германия) у относительно гомогенной группы пациентов с дискогенной ПКР [6]. Группа была выбрана исходя из наличия невропатического компонента боли, при котором витамины В, как свидетельствуют экспериментальные данные, могут быть особенно эффективными [14, 17]. Исследование носило проспективный характер и позволяло оценить как краткосрочный, так и долгосрочный эффекты препарата.

В исследование включались 38 пациентов с умеренной или выраженной болью [оценка по 10-балльной визуальной аналоговой шкале была не менее 4 баллов] с длительностью обострения не менее 1 мес. Они были разделены на 2 группы: в одной Мильгамма была назначена в комбинации с НПВП (диклофенаком), а в другой – проводилась лишь терапия диклофенаком. Между группами не было достоверных различий по возрасту, полу, длительности заболевания и обострения, интенсивности болевого синдрома. В 1-й группе Мильгамма в течение 10 дней применялась внутримышечно, по 1 ампуле в день (в 1 ампуле содержится 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20 мг лидокаина), а далее назначалась внутрь по 1 драже (1 драже Мильгамма композитум содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксина) 3 раза в день в течение 14 дней. Важно отметить что инъекция Мильгаммы за счет наличия в составе лидокаина и малого объема ампулы практически безболезненна, а драже покрыто гладкой оболочкой для более комфортного приема. Одновременно пациентам был назначен диклофенак, который в первые 10 дней вводился внутримышечно в фиксированной дозе (75 мг/сут), а затем назначался внутрь по потребности.

Во 2-й группе лечение ограничивалось применением диклофенака, который в первые 10 дней также вводился внутримышечно в фиксированной дозе (75 мг/сут), а далее – внутрь по потребности. Физиотерапевтические методы, рефлексотерапия, массаж или мануальная терапия в первые 24 дня исследования не назначались. Оценка состояния па-

циентов проводилась с помощью шкалы общего клинического впечатления (ШОКВ), шкалы боли в спине (ШБС), шкалы вертебрального синдрома, шкалы невропатической боли – 10 и 24-й дни. Через 3 и 6 мес состояние оценивалось с помощью разработанного опросника по телефону.

К концу 1-й фазы исследования (24-й день) отмечены достоверные различия в пользу комбинации Мильгаммы с диклофенаком (снижение суммарной оценки по ШБС по сравнению с исходным уровнем при комбинированной терапии составило 49 против 43% в группе сравнения, в которой вводился только диклофенак). На фоне комбинированной терапии, включавшей Мильгамму, отмечено более быстрое снижение по следующим пунктам ШБС: спонтанная боль в ногах, ограничение способности к передвижению и повседневная активность. Было показано, что только на фоне комбинированной терапии достоверно уменьшились по сравнению с исходным уровнем такие характеристики боли, как интенсивность, острота, переносимость. Кроме того, отмечено значительное увеличение угла подъема выпрямленной ноги, а также способности удерживать на весу обе ноги.

По данным ШОКВ, на фоне применения комбинированной терапии, включающей Мильгамму, значительный эффект отмечен у 25% пациентов (против 10% в группе сравнения), удовлетворительный (умеренный эффект) – у 41% пациентов (против 24%), минимальное улучшение – у 17% (против 41%), отсутствие улучшения – у 17% (против 25%). На эффективность терапии не влияли возраст, исходная интенсивность и длительность боли, наличие симптомов выпадения, выраженность вертебрального синдрома.

Как показало телефонное интервью, спустя 3 мес болевой синдром в пояснице и/или ноге отсутствовал или был минимальным у 63% пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, и лишь у 50% пациентов группы сравнения. У 19% пациентов 1-й и 36% пациентов 2-й группы сохранялись выраженный болевой синдром и ограничение двигательной активности. У 3 пациентов 1-й и 2 пациентов 2-й группы в связи со стойким интенсивным болевым синдромом проведено оперативное вмешательство. Опрос пациентов через 6 мес не выявил достоверных различий между группами ни по частоте, ни по средней интенсивности основных клинических проявлений радикулопатии. В ходе исследования отмечена высокая безопасность Мильгаммы.

Полученные результаты свидетельствуют, что комплекс высоких доз витаминов В (в составе препарата Мильгамма) может потенцировать обезболивающий эффект НПВП и способствовать более быстрому регрессу болевого синдрома при вертеброгенной радикулопатии, эффективно воздействуя на невропатический компонент боли. При этом добавление к 10-дневному курсу внутримышечного введения Мильгаммы 14-дневного курса перорального приема дряже Мильгамма композитум может способствовать более полному проявлению терапевтического потенциала препарата не только в краткосрочной, но и в среднесрочной перспективе. Таким образом, включение комплекса высоких доз витаминов группы В в виде препарата Мильгамма способно повышать эффективность консервативной терапии радикулопатии.

#### Литература

- Бразис ПУ, Мэздью ДК, Биллер Х. *Топическая диагностика в клинической неврологии*. Пер. с англ. М.: Медпресс-информ, 2009.
- Веселовский В.П. *Практическая вертеброневрология и мануальная терапия*. Рига, 1991; с. 30–145.
- Данилов АБ. *Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики?* Рус. мед. журн. 2008; 16: 35–9.
- Левин О.С. *Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника*. Consilium Medicum 2004; 6: 547–54.
- Левин О.С. *Современные подходы к диагностике и лечению боли в спине*. М., 2006.
- Левин О.С., Мосейкин ИА. *Комплекс витаминов группы В в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии*. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 2009.
- Подчуфарова Е.В. *Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика и лечение*. Рус. мед. журн. 2004; 10: 581–4.

- Осна АИ., Путищева Л.С., Атучина С.И. *Аутоиммунные реакции в патогенезе остеохондроза позвоночника*. Журн. невропатол. и психиатр. 1970; 11: 1621–5.
- Певзнер КБ, Гельфенбейн М.С., Васильев С.А. *Микродискэктомия в лечении дискогенного радикулита*. Нейрохирургия. 1999; 3: 59–64.
- Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. *Боли в шее, спине и конечностях. Болезни нервной системы*. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульман. М.: Медицина, 2001; с. 293–316.
- Попелянский Я.Ю. *Ортопедическая неврология*. Т. 1, 2. Казань, 1997.
- Armon C, Argoff C, Samuels J et al. *Use of epidural steroid injections to treat radicular lumbosacral pain*. Neurology 2007; 68: 723–9.
- Baron R, Binder A. *How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept*. Orthopade 2004; 33: 568–75.
- Bartoszyk GD, Wild A. *B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test*. Neurosci Lett 1989; 101: 95–100.
- Bogduk N, McGuirk B. *Medical management of acute and chronic low back pain*. Amsterdam: Elsevier, 2002.
- Brisby H, Olmarker K, Rosengren L et al. *Markers of nerve tissue injury in the cerebrospinal fluid in patients with lumbar disc herniation and sciatica*. Spine 1999; 24: 742–6.
- Bromm K, Herrmann WM, Schulz H. *Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled study*. Neuropsychobiology 1995; 31: 156–65.
- Chang V, Gonzalez P, Akutbota V. *Evidence-informed management of chronic low back pain with adjunctive analgetics*. The Spine J 2008; 8: 21–7.
- Cohen P, Wenzell D, Hurley R et al. *A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy*. Anesthesiology 2007; 107 (1): 99.
- Dordain G, Aumaitre O, Eschalier A, Decamps A. *Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature*. Acta Neurol Belg 1984; 84: 5–11.
- Eisenberg E, Damunni G, Hoffer E et al. *Lamotrigine for intractable sciatica: correlation between dose, plasma concentration and analgesia*. Eur J Pain 2003; 7 (6): 485–91.
- Franca DS, Souza AL, Almeida KR et al. *B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice*. Eur J Pharmacol 2001; 421: 157–64.
- Fu Q-G, Carstens E, Stelzer B, Zimmermann M. *B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat*. Neurosci Lett 1988; 95: 192–7.
- Johnson E, Fletcher FR. *Lumbosacral radiculopathy: review of 100 consecutive cases*. Arch Phys Med Rehabil 1981; 62: 321–3.
- Khan TA, Ahmad A, Haider IZ. *Treatment of acute lumbago: low dose diclofenac sodium with vitamin-B complex compared with diclofenac alone*. Professional Med J 2008; 15: 440–4.
- Khoromi S, Patsalides A, Parada S et al. *Topiramate in chronic lumbar radicular pain*. J Pain 2005; 6 (12): 829–36.
- Levin KH. *Electrodiagnostic approach to the patient with suspected radiculopathy*. Neurol Clin 2002; 20 (2): 397–421.
- Myers R, Olmarker K. *Pathogenesis of sciatic pain: role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion*. Pain 1998; 78: 99–105.
- Nygaard OP, Mellgren SI, Osterud B. *The inflammatory properties of contained and noncontained lumbar disc herniation*. Spine 1997; 22: 2484–8.
- Peul WC, van den Hout WB, Brand R et al. *Prolonged conservative care versus early surgery in patients with sciatica caused by lumbar disc herniation: two year results of a randomised controlled trial*. BMJ 2008; 336: 1355–8.
- Ratbwell J. *Rational use of interventional modalities for the treatment of pain of spinal origin*. Pain 2008-Updated review. IASP press, Seattle, 2008; p. 329–38.
- Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H. *The Effect of Gabapentin on Neuropathic Pain*. The Clinical Journal of Pain 1997; 13: 251–5.
- Saal JA. *Natural history and nonoperative treatment of lumbar disc herniation*. Spine 1996; 21 (24S): 2–9.
- Samartzis D, Shen FH, Perez-Cruet MJ. *Minimally Invasive Spine Surgery: A Historical Perspective*. Orthop Clin North Am 2007; 38 (3): 305–26.
- Stefford MA, Peng P, Hill DA. *Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management*. British Journal of Anaesthesia 2007; 99 (4): 461–73.
- Tarulli AW. *Lumbosacral radiculopathy*. Neurol Clin 2007; 25 (2): 387–405.
- Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN et al. *Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. Neurology 2008; 70: 1630–5.
- Waddell G. *The back pain revolution*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1998.
- Wang ZB, Gan Q, Rupert RL et al. *Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury*. Pain 2005; 116: 168–9.
- Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD et al. *Surgical vs Nonoperative Treatment for Lumbar Disk Herniation: The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): A Randomized Trial*. JAMA 2006; 296 (20): 2441–50.
- Zhang J-M, Mumir M. *Radicular Low Back Pain: What Have We Learned from Recent Animal Research?* Anesthesiology 2008; 108: 5–6.
- Zhou Y, Abdi S. *Diagnosis and minimally invasive treatment of lumbar discogenic pain—a review of the literature*. Clin J Pain 2006; 22 (5): 468–81.

# Флупиртин (Катадолон) – нестандартный подход в терапии боли

В.В.Алексеев<sup>1</sup>, А.П.Рачин<sup>2</sup>, Е.В.Подчуфарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова;

<sup>2</sup>Смоленская государственная медицинская академия

**Б**оль изначально является жизненно важным биологическим феноменом, играющим роль механизма защиты. Однако в естественной физиологически нормальной повседневной жизни человек пользуется дистантными и контактными формами чувствительности, не сопровождающимися ощущением боли. То есть в нормальных условиях существует гармоничное взаимоотношение между ноцицептивной и антиноцицептивной системами, которое нарушается либо за счет дополнительной афферентации с ноцицептивной системы, либо за счет недостаточной функции антиноцицептивной системы. Эти взаимоотношения могут изменяться в зависимости от характера и глубины тканевого повреждения, приобретая возможность их рубрикации с точки зрения временной характеристики.

**Острая боль** – необходимый биологический приспособительный сигнал о возможном (в случае наличия болевого опыта), начинающемся или уже произошедшем повреждении. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов или нарушением функции гладкой мускулатуры внутренних органов без повреждения тканей. Длительность острой боли ограничивается временем восстановления поврежденных тканей или продолжительностью дисфункции гладкой мускулатуры. Острую боль разделяют на поверхностную, глубокую, висцеральную и отраженную. Эти виды острой боли различаются по субъективным ощущениям, локализации, патогенезу и по причинам.

**Хроническая боль** – состояние, практически всегда требующее медицинского пособия. Его характеризует возможность ощущения боли, продолжающегося после периода заживления поврежденных тканей. На практике это занимает несколько недель или больше 6 мес. К хроническим болям можно отнести и повторяющиеся болевые состояния (невралгии, головные боли различного генеза и др.). Если острая боль всегда симптом, то хроническая может становиться, по существу, самостоятельной болезнью. Понятно, что адекватная терапия острой боли нередко предотвращает ее хронизацию.

## Типы боли

В основе временной трансформации боли лежат определенные патофизиологические механизмы. С точки зрения патофизиологической последовательности и глубины этих изменений выделяют ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль.

**Ноцицептивная боль** несет защитную функцию, возникает при любом повреждении ткани, вызывающем возбуждение периферических болевых рецепторов и специфических соматических или висцеральных афферентных волокон. Ноцицептивная боль, как правило, транзиторная или острая, болевой раздражитель очевиден, боль обычно четко локализована и хорошо описывается больными. Исключение составляют висцеральные и отраженные боли.

**Невропатическая боль** обусловлена повреждением или изменением состояния соматосенсорной (периферических и/или центральных отделов) системы. Невропатическая боль может развиваться и сохраняться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя, проявляется в виде ряда характерных признаков, часто плохо локализована, сопровождается различными нарушениями поверхностной чувствительности (гипералге-

Рис. 1. Динамика субъективной оценки болевого синдрома (ВАШ).

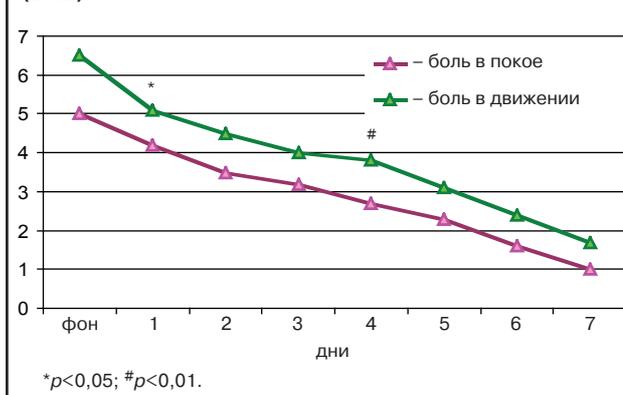
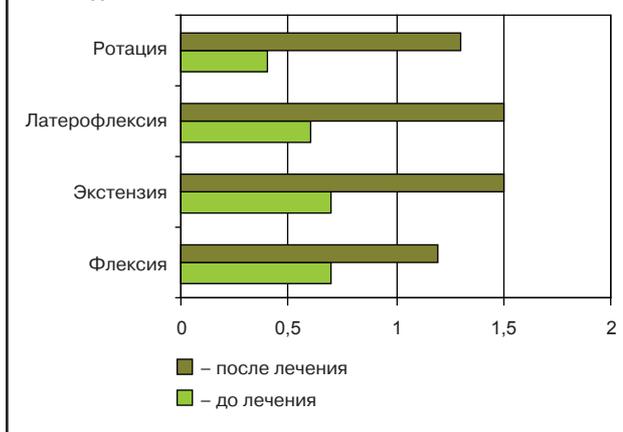


Рис. 2. Динамика функциональных характеристик поясничного отдела позвоночника.



зий, аллодинией, гиперпатией и др.) и не несет защитной функции.

**Психогенная боль** интерпретируется как боль, возникающая в отсутствие какого-либо органического поражения, которое позволило бы объяснить ее выраженность и связанные с ней функциональные нарушения. Вопрос о существовании болей исключительно психогенного происхождения является дискуссионным, однако те или иные особенности личности пациента могут влиять на формирование болевого ощущения. Психогенные боли бывают одним из множества нарушений, характерных для маскированной депрессии и соматоформных расстройств.

Есть основания полагать, что формирование типов боли, достигающих психогенного варианта, последовательно проходит перечисленные этапы, длительность и глубина которых в каждом конкретном случае значительно варьируют.

## Терапия боли

Терапия болевых синдромов предусматривает определение и устранение источника или причины, вызвавших боль, определение степени вовлечения различных отделов нервной системы в формирование болевого ощущения и снятие или подавление самой боли.

Общие принципы лечения боли предусматривают кли-

ническую оценку состояния ее нейрофизиологических и психологических компонентов, воздействие на все уровни организации этой системы и включают:

1. Устранение источника боли и восстановление поврежденных тканей.
2. Воздействие на периферические компоненты боли – соматические (устранение воспаления, отека и др.) и нейрохимические стимуляторы болевых рецепторов; наиболее отчетливый эффект при этом имеют препараты, влияющие на синтез простагландинов (ненаркотические анальгетики, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и обеспечивающие снижение концентрации вещества P в терминалах волокон, проводящих болевую импульсацию (препараты стручкового перца для наружного применения – капсаицин, капсин и др.).
3. Торможение проведения болевой импульсации по периферическим нервам (введение локальных анестетиков, алкогольная и феноловая денервация, перерезка периферических нервов, ганглиэктомия).
4. Воздействие на процессы, происходящие в задних рогах. Кроме аппликаций препаратов стручкового перца, снижающих концентрацию субстанции P в задних рогах, используют и другие способы терапии:
  - а) введение опиатов системно или локально (эпидурально или субдурально), что обеспечивает усиление энкефалинергического торможения болевой импульсации;
  - б) электростимуляцию и другие методы физической стимуляции (физиопроцедуры, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, массаж и др.), вызывающие торможение ноцицептивных нейронов заднего рога путем активации энкефалинергических нейронов;
  - в) применение препаратов, воздействующих на ГАМК-ергические структуры (баклофен, сирдалуд, габапентин);
  - г) применение противосудорожных препаратов (карбамазепин, вальпроаты, бензодиазепины и др.), тормозящих проведение нервных импульсов по чувствительным нервам и обладающих агонистическим действием на ГАМК-ергические рецепторы нейронов задних рогов и клеток ядра спинномозгового пути тройничного нерва;
  - д) применение препаратов – агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов: клофелина и др.;
  - е) использование блокаторов обратного захвата серотонина, повышающих концентрацию этого нейротрансмиттера в ядрах ретикулярной формации мозгового ствола, из которых исходят нисходящие тормозящие пути, воздействующие на интернейроны заднего рога (например амитриптилин).
5. Воздействие на психологические (и одновременно нейрохимические) компоненты боли с применением психотропных фармакологических препаратов (антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики); использование психотерапевтических методов.

#### **Флупиртин: клинко-фармакологические особенности**

Учет вышеперечисленных подходов в терапии боли как симптома, независимо от ее происхождения, практически невозможен из-за риска полипрагмазии. Поэтому на пути поиска оптимального препарата в 1970-х гг. Bebenburg и соавт. синтезировали препарат флупиртин малеат (Катадолон), а с 1986 г. он был разрешен для лечения в ФРГ. С тех пор препарат начал широко использоваться в клинической практике, а полученные при этом новые сведения о лечебном действии и особенных свойствах постоянно расширяли его применение.

Флупиртин – новый уникальный неопиоидный анальгетик центрального действия, избирательно действующий на уровне чувствительных нейронов задних рогов

# ФЛУПИРТИН Катадолон®

**Оригинальный анальгетик  
нового класса  
с уникальным механизмом  
действия SNEPCO**

(**S**elective **N**euronal **P**otassium **C**hannel **O**penner — селективный активатор калиевых каналов нейронов)

**Новые возможности  
обезболивания  
в клинической практике**



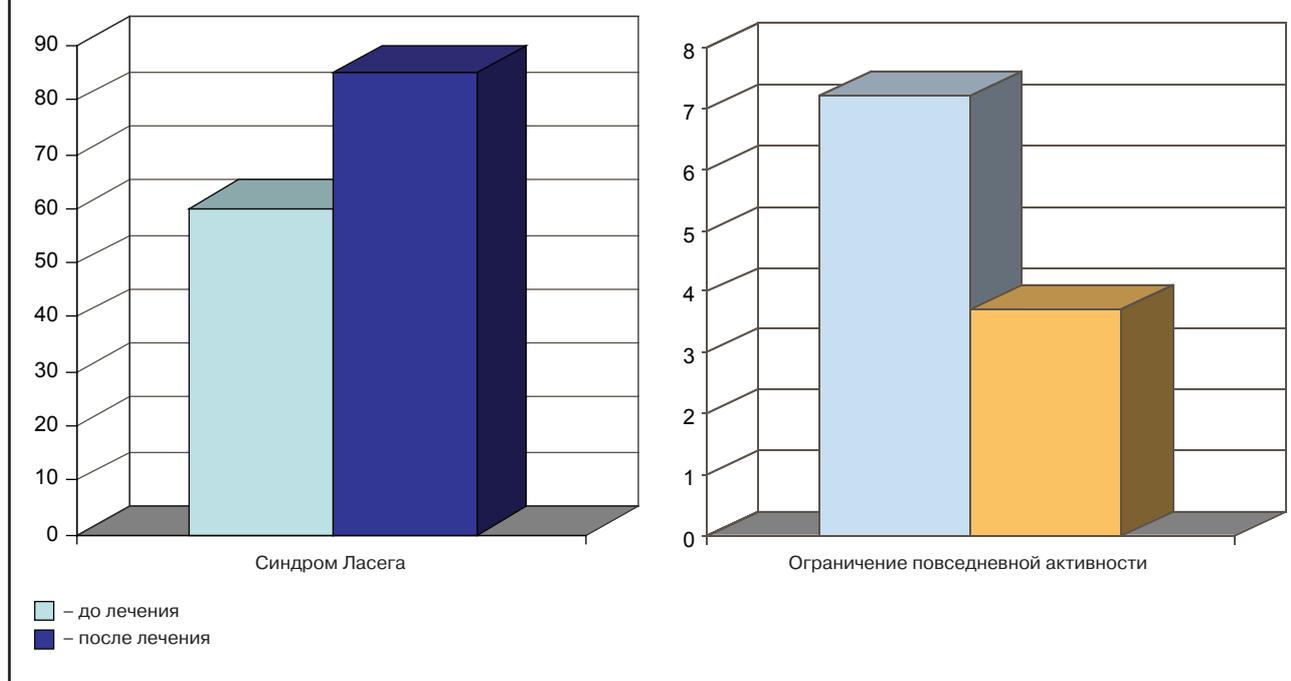
[www.katadolon.paininfo.ru](http://www.katadolon.paininfo.ru)

 **PLIVA**

**TEVA**

A member of the Teva Group

Рис. 3. Динамика клинических характеристик в процессе лечения Катадолоном.



спинного мозга. Обезболивающее действие флупиртина качественно отличается от всех препаратов, используемых в клинической практике.

Первым системным обзором по оценке эффективности и безопасности флупиртина при болях различной этиологии следует системный анализ, выполненный J.Heusinger в 1987 г. Он включал многоцентровые клинические исследования, в которых участвовали 1174 пациента, принимавшие в зависимости от показаний флупиртин или пентазоцин в течение 3–8 нед. Отмечено, что флупиртин обладал большей эффективностью и лучшей переносимостью в сравнении с Пентазоцином. Именно это исследование подтвердило дальнейшую целесообразность в оценке анальгетического эффекта флупиртина [1].

Механизм действия препарата установлен недавно. Флупиртин является прототипом нового класса обезболивающих веществ, и его особые свойства объясняются именно этим [5].

Выяснилось, что в терапевтических дозах флупиртин – избирательный открыватель ионных калиевых каналов нейронов. Он открывает  $K^+$ -каналы, помогающие нейрону вернуться в состояние покоя. Прекращается поступление ионов  $Ca^{2+}$  в клетку,  $Mg^{2+}$  вновь блокирует рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA). То есть опосредованно подавляется активация NMDA-рецепторов. Происходят стабилизация мембранного потенциала и снижение возбудимости нейронов. Передачи импульса в головной мозг и рефлекторного вовлечения мотонейронов не происходит. Все это обеспечивает фармакодинамическое действие флупиртина на афферентные процессы ноцицептивного нейрона, что вызывает соответствующие клинические проявления:

- подавление ноцицептивного возбуждения (обезболивающее действие);
- подавление ноцицептивной сенситизации;
- препятствие превращению острого болевого процесса в хронический;
- подавление сочетающегося с болью мышечного спазма;
- нейропротективное действие (защита от цитотоксического действия чрезмерно возросшей концентрации свободных ионов  $Ca^{2+}$ ).

Дальнейшие исследования флупиртина показали не-прямой функциональный антагонизм с NMDA-рецепто-

рами. Было также показано, что прямого влияния на эти рецепторы флупиртин не оказывает [10, 11]. Кроме того, установлено, что изменение болевого восприятия происходит и через нисходящую норадренергическую систему [12, 13].

Показано также, что флупиртин не влияет на  $K^+$ -каналы в сердечной мышце (отсутствие кардиальных побочных эффектов), не имеет сродства к NMDA-рецепторам (отсутствие психотропных побочных эффектов), не влияет на опиоидные механизмы (отсутствие зависимости и привыкания), не связывается с бензодиазепиновыми рецепторами (отсутствие зависимости и привыкания, седативного эффекта), не оказывает влияния на циклооксигеназу – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (отсутствие гастроинтестинальных побочных явлений).

Флупиртин обладает сочетанием болеутоляющих и миорелаксирующих свойств, что особенно важно при лечении болей опорно-двигательного аппарата и мышечных спазмов.

Экспериментально было установлено, что выраженность действия препарата можно поместить между парацетамолом, кодеином, петицином и трамадолом с одной стороны и морфином, метадоном и детроморамидом – с другой [3, 4, 12].

Всесторонние исследования, как экспериментальные, так и клинические, показали, что флупиртин обладает способностью снимать болезненный мышечный спазм [15].

Наиболее масштабным исследованием по оценке анальгетического действия и нормализации мышечного тонуса, а также переносимости флупиртина в лечении острой и хронической боли, ассоциированной с мышечным напряжением, является открытое многоцентровое исследование, выполненное G.Mueller-Schwefe в 2003 г. [6]. В исследовании приняли участие 7806 пациентов (43% составили мужчины и 57% – женщины), страдающих различными вариантами боли в спине, шее, головной болью напряжения и миофасциальным болевым синдромом. Лечение флупиртином проводилось 4 нед, по 200–300 мг/сут. Эффективность и переносимость оценивались как врачами, так и пациентами по 4-балльной шкале.

Результаты исследования показали, что спустя 4 нед лечения у пациентов, страдающих различными вариантами болевых синдромов, уменьшается выраженность болево-

го и мышечно-тонического синдрома, а качество жизни улучшается.

Большинство (более 90%) врачей и пациентов оценили переносимость флупиртина как очень хорошую и хорошую.

Многосторонние экспериментальные исследования дополнили эти сведения еще и данными о нейропротективном действии препарата [2, 7–9].

Все это указывает на то, что флупиртин обладает тройным действием: обезболивающим, миорелаксирующим и нейропротективным, которое основано на прямом антагонизме к NMDA-рецепторам с усилением эндогенных нисходящих механизмов модуляции болевого ощущения [5].

С целью оценки аналгетического и миорелаксирующего эффекта флупиртина в сравнении с плацебо и хлормезанолом R. Wozz и соавт. [15] в 1996 г. выполнили плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 184 пациента, страдающие хроническими болями в нижней части спины. Результаты исследования показали, что позитивно отреагировали на терапию флупиртином 60,9%, хлормезанолом – 47,8%, а на плацебо эффект был получен у 43,8%. По мнению врачей-исследователей, оценка очень хорошая/хорошая в группе больных, принимавших флупиртин, соответствовала состоянию 47,8% пациентов, а удовлетворительная – 37,0%. При приеме хлормезанона у 45,6% больных лечение было оценено как очень хорошее/хорошее, в то время как удовлетворительная оценка была дана лишь 17,4% больных. Исследователи констатировали, что флупиртин обладает адекватным профилем эффективности и безопасности у больных, страдающих хроническими болями в нижней части спины.

Подтверждением целесообразности применения флупиртина при болях в нижней части спины являются рекомендации группы экспертов, возглавляемых M. van Tulder, которая в 2004 г. разработала руководство по купированию острой боли в нижней части спины [14]. В качестве возможных альтернатив терапии, в том числе в комбинации с НПВП, флупиртин рекомендуется для уменьшения боли и мышечного тонуса.

### **Флупиртин (Катадолон) в терапии люмбоишиалгического синдрома**

Опираясь на результаты представленных в литературе клинических исследований эффективности Катадолона, нами были обследованы 48 пациентов (26 женщин, 22 мужчины) в возрасте 26–55 лет (средний возраст – 42,6 года) с неспецифическими болями в нижней части спины, клинически представляющими люмбоишиалгический синдром. Пациенты получали начальную дозу 200 мг на ночь, далее по 100 мг 3 раза в день через равные промежутки времени в течение 7 дней. Оценивалась интенсивность боли в покое и движении, повседневная ак-

тивность по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), выраженность симптома Ласега (в градусах), объем флексии, экстензии, латерофлексии и ротации (максимальное ограничение по всем направлениям суммарно составляло 10 баллов).

Снижение выраженности болевого синдрома отмечалось уже к концу 1-го дня терапии (рис. 1) и явно обозначилось к 5-му дню. Это сопровождалось положительной динамикой функциональных характеристик двигательной активности поясничного отдела позвоночника (рис. 2), увеличением угла подъема ноги и повседневной активности (рис. 3). При этом за период наблюдения побочных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, отмечено не было.

Таким образом, совершенно очевидно, что Катадолон обладает как обезболивающим, так и миорелаксирующим действием при острых и хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата, а с учетом особенностей его фармакологических характеристик может комбинироваться с достаточно с разнообразным набором препаратов этиопатогенетического действия [6, 15].

### *Литература*

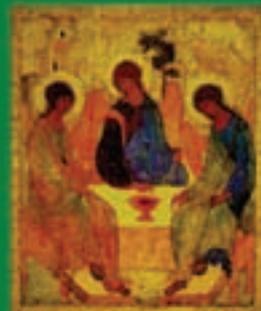
1. Рачин А.П. Десять доказательств успешного применения флупиртина (Катадолон) при болях в нижней части спины. *Лечение нервных болезней*. 2007; 8, 2 (21): 35–9.
2. Block F, Pergande G, Schwarz M. Flupirtine reduced functional deficits and neuronal damage after global ischaemia in rats. *Brain Res* 1997; 754: 279–84.
3. Engel J. Flupirtine – a new centrally acting analgesic with unique chemical structure. *Postgrad Med J* 1987; 63 (Suppl. 3): 15–7.
4. Friedel HA, Fitton A. Flupirtine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain states. *Drugs* 1993; 45: 548–69.
5. Komuber J et al. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg<sup>2+</sup> block via activation of voltage independent potassium channels. *J Neural Transm* 1999; 106: 857–67.
6. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in Acute and Chronic Pain. *Associated with Muscle Tension. Results of a Postmarketing Surveillance Study*. *Fortschr Med* 2003; 121: 3–10.
7. Muller WEG et al. Protection of flupirtine on p-amyloid-induced apoptosis in neuronal cells in vitro. *J Neurochem* 1997; 68: 2371–7.
8. Osborne NN et al. Protection of rabbit retina from ischemic injury by flupirtine. *Invest. Ophthalmol* 1996; 37: 274–80.
9. Schuster G, Schwarz M et al. Flupirtine: A review of its neuroprotective and behavioral properties. *CNS Drug Review* 1998; 4: 149–64.
10. Schwarz M, Block F, Pergande G. NMDA-mediated muscle relaxant action of flupirtine in rats. *NeuroReport* 1994; 5: 1981–4.
11. Schwarz M, Schmitt T, Pergande G, Block F. NMDA and α2-adrenergic mechanisms are involved in the depressant action of flupirtine on spinal reflex in rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 276: 247–55.
12. Szelenyi I et al. Mode of antinociceptive action of flupirtine in the rat. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 835–42.
13. Szelenyi I et al. Pharmacological profile of flupirtine, a novel centrally acting non-opioid analgesic drug. *Agents and Actions* 1991; 32 (Suppl): 119–23.
14. Van Tulder M. *European Guidelines For the Management Of Acute Nonspecific Low Back Pain In Primary Care*, 2004.
15. Wozz R et al. Flupirtine in comparison with chlormezanone in chronic musculoskeletal back pain. *Results of a multicenter randomized double-blind study*. *Fortschr Med* 1996; 114 (35–36): 500–4.

— \* —



# XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

12–16 апреля 2010 года • Москва



## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Министерство образования и науки Российской Федерации  
Российская академия наук  
Российская академия медицинских наук  
Российская медицинская академия последиplomного образования  
Фонд «Здоровье»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи  
■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и пожилые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, авторские лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (атеросклероз)
- Клиническая фармакология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Пульмонология
- Дерматология
- Педиатрия (кардиология)
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Педиатрия (гепатология)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Неврология
- Внутренние болезни
- Клиническая фармакология
- Инфекционные болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 09	30. 12. 09
Тезисы	01. 09. 09	15. 12. 09
Конкурсные работы	01. 09. 09	18. 01. 10
Регистрационные карты	01. 09. 09	05. 04. 10
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 09	12. 03. 10

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)  
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)  
E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)  
[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)  
[trnd@medlife.ru](mailto:trnd@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)  
[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

# Лечение расстройств сна у людей пожилого возраста с нарушением когнитивных функций

С.П.Маркин

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

В последние годы в России отмечаются отрицательные тенденции в показателях здоровья населения, прежде всего за счет ухудшения демографической ситуации (показатели смертности превышают показатели рождаемости в 1,4 раза). Вследствие этого происходит сокращение численности населения (с одновременным ростом количества пожилых людей). Так, по прогностическим данным Госкомстата России, ожидаемая численность населения Российской Федерации за период 1998–2015 гг. уменьшится на 8,6 млн человек. При этом сокращение населения ожидается в 68 из 89 субъектов РФ. Показателем изменения возрастной структуры населения является коэффициент демографической нагрузки (соотношение численности лиц нетрудоспособного и трудоспособного возраста) и ожидаемая продолжительность жизни. Согласно расчетам Госкомстата России в 2015 г. коэффициент демографической нагрузки (на 1000 человек) в РФ составит 696, а ожидаемая продолжительность жизни – 69,9 года. По образному выражению В.Коняхина: «Молодые приходят и уходят, а старики остаются».

## Основные проблемы

В настоящее время в нашей стране проживают 46 772 524 человека пожилого возраста. Особенность данного возраста – наличие множественной сочетанной патологии (от англ. clustering – множественные сочетания). Так, на 1 больного в возрасте 50 лет и старше приходится от 1,7 до 3,6 заболеваний (в то время как для лиц 70 лет и старше – 5–7 заболеваний).

Среди гериатрических проблем наибольшее значение имеют нарушения когнитивных функций и сна. Из когнитивных функций в первую очередь страдает память. Ниже представлена распространенность нарушений памяти с возрастом:

- 50–59 лет – 39%;
- 60–69 лет – 50%;
- 70–79 лет – 63%;
- 80 лет и старше – 82%.

## Болезнь Альцгеймера

Прогрессирующее снижение когнитивных функций в пожилом возрасте, в первую очередь памяти, наблюдается при болезни Альцгеймера (БА).

Деменция альцгеймеровского типа составляет 50–60% среди всех деменций. Современная классификация БА основана на ее возрастном принципе. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра выделяются:

- БА с ранним, т.е. до 65 лет, началом (пресенильная деменция альцгеймеровского типа), соответствует классической БА («чистая»);
- БА с поздним, т.е. после 65 лет, началом (сенильная деменция альцгеймеровского типа).

Рис. 1. Частота встречаемости БА среди населения различных возрастных групп.

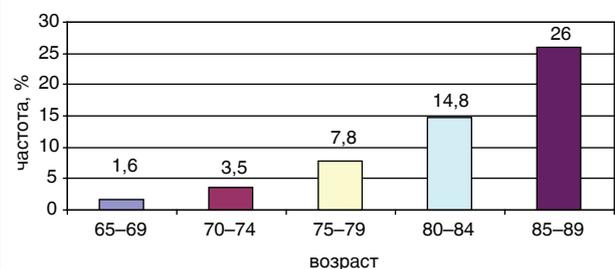


Рис. 2. Морфологические изменения в ткани головного мозга при БА (отложение β-амилоида).

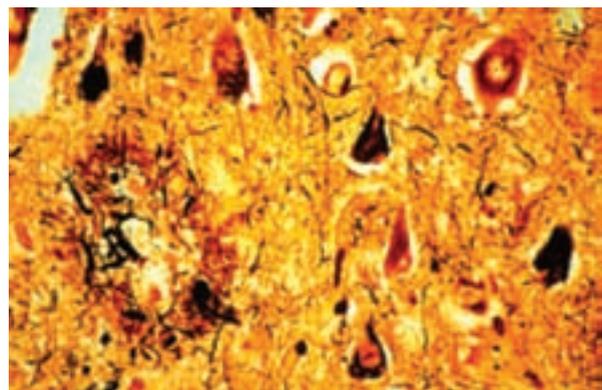


Рис. 3. Стадии развития БА.

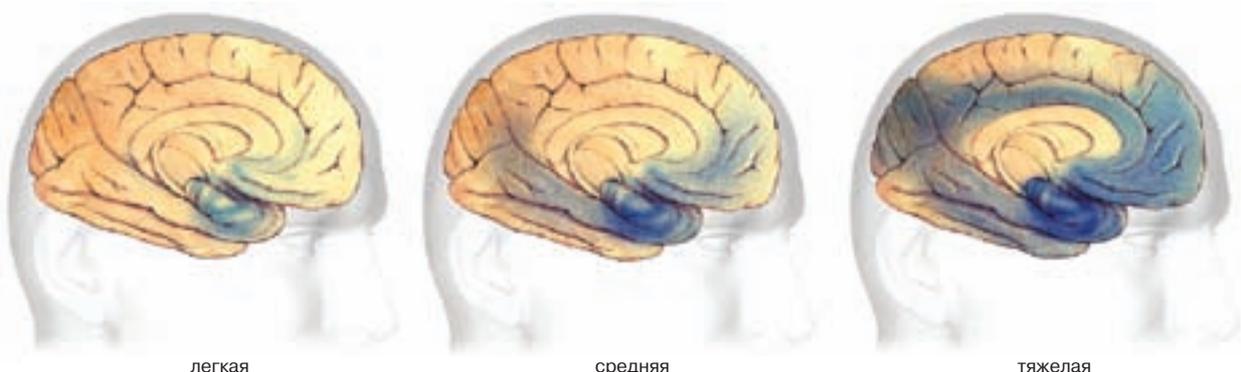


Рис. 4. Ранние работы художника.



Рис. 5. Carolus Horn: «наивное искусство».



При этом количество больных с деменцией Альцгеймера увеличивается с возрастом (рис. 1).

БА гетерогенна по своему происхождению:

- в одних случаях заболевание носит наследственный характер [наличие мутаций в хромосоме 21 (ген белка – предшественника  $\beta$ -амилоида) и, возможно, в хромосомах 14 (пресенилин-1) и 1 (пресенилин-2) – риск заболеть в возрасте до 60 лет], в хромосоме 19 (ген АПОЕ-4) – риск заболеть после 60 лет;
- в других является спорадическим.

Ключевыми нейроморфологическими феноменами заболевания являются сенильные бляшки (состоящие из  $\beta$ -амилоида) и нейрофибрилярные клубки (рис. 2). Начальные симптомы БА, как правило, неспецифичны и заключаются в снижении инициативности, ограничения интересов, возрастания зависимости от окружающих, апатии (V.Horn, 1987). Вследствие этого нередко начальные проявления болезни рассматриваются как симптомы депрессии.

Первые признаки БА:

- трудности обучения и усвоения новой информации;
- трудности выполнения сложных бытовых задач;
- трудности ориентировки в пространстве;
- ослабление и/или ухудшение мыслительных процессов;
- речевые (дисфазические) расстройства;
- изменения настроения или поведения.

В отличие от других деменций при БА наблюдается прогрессирующее нарушение памяти в соответствии с законом Рибо: «Вначале забываются события ближайшего прошлого, затем по мере прогрессирования заболевания амнезия распространяется на более отдаленные события». Так, Дж.Форд писал про встречу с Р.Рейганом, который страдал БА: «Это было печально. Я пробыл с ним полчаса. Попытался напомнить ему различные эпизоды нашей

дружбы, но, к сожалению, из этого ничего не вышло». По мере прогрессирования отложения  $\beta$ -амилоида в головном мозге (рис. 3) появляются:

- грубые мнестические расстройства;
- апраксия;
- агнозия;
- речевые расстройства (афазия) и нарушения других когнитивных функций.

При этом значительно страдает качество жизни не только самих пациентов, но и их родственников. По мере прогрессирования заболевания нарушается активность в повседневной жизни и появляется необходимость в постоянном обслуживании. В 1998 г. Reisberg и соавт. предложили концепцию (теорию) ретрогенеза, согласно которой пациент с деменцией проходит как бы обратное развитие. Данная теория весьма показательна на анализе работ художников, страдавших БА. Наиболее известным является немецкий художник Carolus Horn (1921–1992). На рис. 4 представлены его ранние работы.

В середине 1980-х гг. мастер работает в стиле «наивного искусства», что совпадает с началом его болезни. Как будто картины рисовал ребенок (рис. 5).

Течение БА может осложниться возникновением различных психических нарушений.

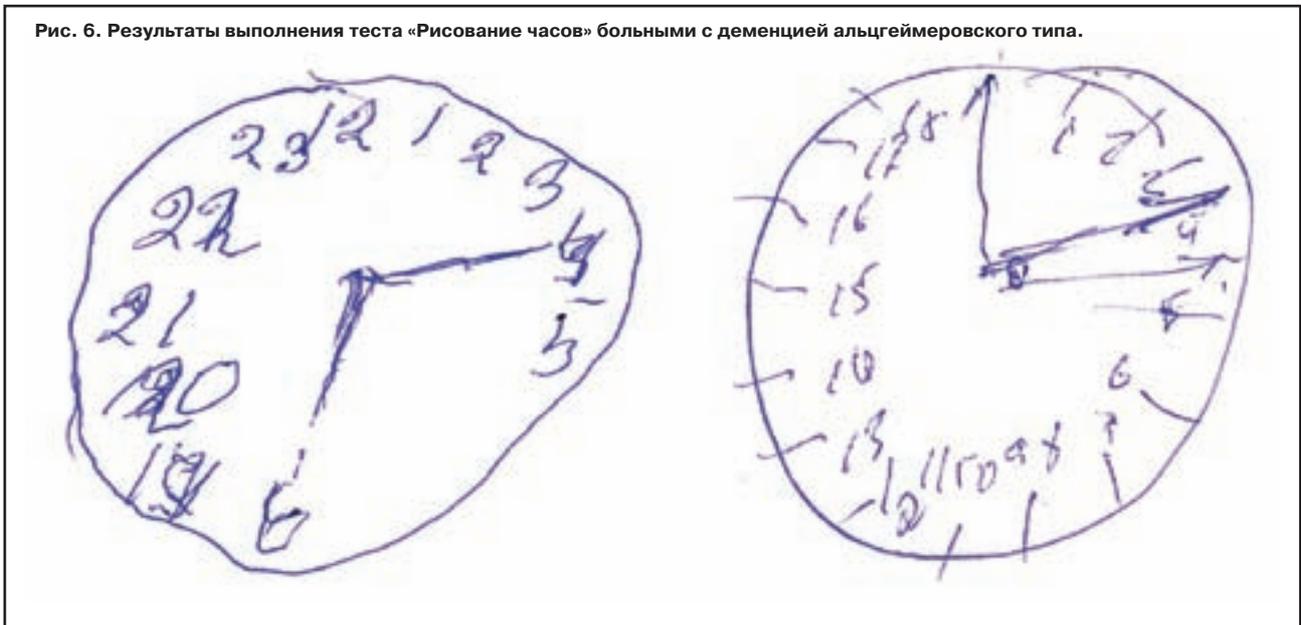
*Психопатологические расстройства:*

- аффективные расстройства (чаще депрессивные);
- галлюцинации и бред;
- тревога и страхи;
- состояние спутанности.

*Поведенческие расстройства:*

- аспонтанность;
- агрессивность;
- возбудимость;
- нарушение ритма сон–бодрствование.

Рис. 6. Результаты выполнения теста «Рисование часов» больными с деменцией альцгеймеровского типа.



Диагностика БА базируется на субъективных жалобах пациента, опросе его родственников, оценке неврологического статуса, результатах нейропсихологического тестирования и данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Среди нейропсихологических тестов важное диагностическое значение имеет тест «5 слов» и тест «Рисование часов». На рис. 6 приведены результаты выполнения пациентами с БА теста «Рисование часов».

### Нарушения сна

Другая важная проблема у пожилых людей – нарушение сна. Потребность во сне взрослого человека в среднем составляет 7–8 ч в сутки. Сон является неоднородным процессом. Он представляет собой последовательность функциональных состояний головного мозга – 1, 2, 3 и 4-й стадии фазы медленного сна (ФМС) и фазы быстрого сна (ФБС). Нормальный 8-часовой сон состоит из 4–6 волнообразных циклов (стадии ФМС и ФБС), каждый из которых длится около 90–110 мин. При этом в целом за ночь ФМС занимает 75–85% от всего времени сна, а ФБС – лишь 15–25% [1]. ФМС выполняет анаболическую функцию: в организме вырабатываются пролактин, мелатонин, соматотропный гормон, идет накопление фосфатергических соединений, происходит загрузка долговременной памяти. Нарушение этой фазы приводит к развитию депрессии, снижению памяти и внимания, ухудшению запоминания информации. В ФБС происходит переработка полученной за день информации, построение программы на будущее, адаптация к стрессам, психологическая защита. Нарушение этой фазы сна сопровождается развитием неврозов.

С возрастом увеличивается число людей с малой продолжительностью сна (менее 6 ч): 18–25 лет – 12%, 26–35 – 20,8%, 46–60 – 61%. Исследование, проведенное в Калифорнии, показало, что среди лиц, длительность сна которых 6 и менее часов в сутки, уровень смертности был выше, чем среди тех, кто спал 7–8 ч. По данным ряда эпидемиологических исследований, от 25 до 48% людей старше 65 лет (чаще женщины, чем мужчины) испытывают разнообразные нарушения сна. При этом более 25% пациентов позднего возраста регулярно употребляют снотворные средства. Так, например, в США люди старше 65 лет, составляющие около 12% населения, получают свыше 40% всех прописываемых гипнотических препаратов в стране.

### Клинические проявления нарушений сна

В клинической картине нарушений сна (инсомнии) выделяют пресомнические, интрасомнические и пост-

сомнические расстройства. Пресомнические расстройства – трудности начала сна. В норме процесс засыпания составляет в среднем 10 мин. Однако при развитии инсомнии данный процесс может затягиваться до 2 ч и более. Интрасомнические расстройства проявляются в виде частых ночных пробуждений, после которых пациент долго не может вновь заснуть. Постсомнические расстройства возникают в ближайшее время после пробуждения [2]. У различных возрастных категорий больных характер инсомнии различается. Если в среднем возрасте преобладают интрасомнические расстройства (94,1%), то в пожилом – пресомнические (70%), интрасомнические встречаются в 60,3%, а постсомнические – в 32,1% случаев, что объясняется изменением структуры сна.

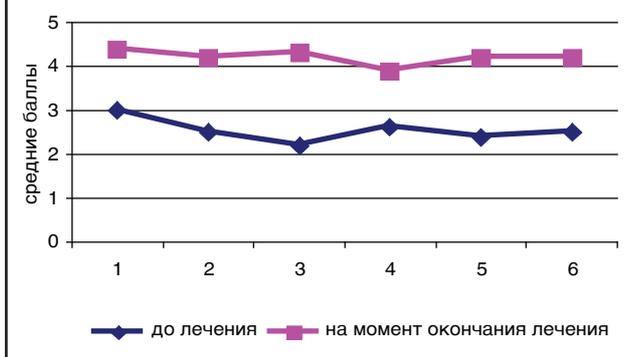
При старении снижается общая длительность сна, увеличивается продолжительность поверхностных стадий, а также время засыпания и бодрствования внутри сна. Вследствие этого лицам пожилого возраста требуется больше времени, чтобы заснуть и достичь стадии глубокого сна, который приносит отдых. При такой структуре сна могут быть жалобы типа «всю ночь не сомкнул глаз». Если таких людей случайно разбудить, они могут потом долго не заснуть. Связанное с возрастом увеличение времени бодрствования среди ночи и ухудшение качества ночного сна вызывают соответственно дневную сонливость и потребность во сне в дневное время [9].

В зависимости от длительности нарушений сна выделяют острые (менее 3 нед) и хронические (более 3 нед) инсомнии. Хронические инсомнии, в свою очередь, подразделяются на первичные и вторичные. К первичным нарушениям сна у пожилых относятся ночной миоклонус, ночное беспокойство ног и ночное апноэ (с задержкой дыхания во сне и последующим пробуждением) [5]. Следует отметить, что ночное апноэ вообще более характерно для позднего возраста или учащается с возрастом. Обычно этому предшествует длительный период храпа во сне, а затем присоединяется апноэ. Вторичные нарушения сна обусловлены соматическими заболеваниями, неврологическими поражениями, психическими расстройствами, при которых расстройства сна являются симптомом этих заболеваний [3].

### Расстройства сна и психические заболевания

Среди всех вторичных нарушений сна в позднем возрасте 2/3 приходится на психические заболевания, в том числе деменцию. У больных с деменцией расстройством сна обусловлены нарушением суточного ритма в виде инверсии сна с бодрствованием в ночное время и сонливостью днем [4]. Как правило, эти состояния сопровождаются

**Рис. 7. Параметры сна до и после лечения.** 1 – время засыпания, 2 – продолжительность сна, 3 – количество ночных пробуждений, 4 – количество сновидений, 5 – качество сна, 6 – качество пробуждений.



ся дезориентированностью, беспокойным поведением, суетливостью, «сборами в дорогу», вязанием узлов из постельного белья, извлечением вещей из шкафов, т.е. проявлениями поведенческих расстройств, характерных для деменций позднего возраста.

Кроме того, недостаток сна сам существенно может повысить риск развития деменции у людей пожилого возраста. Исследователи из Медицинской школы Вашингтонского университета в Сент-Луисе (США) провели эксперимент на грызунах и выявили связь между сном и деменцией. Ими разработан метод, который позволяет отслеживать уровень амилоидного белка посредством непрерывного анализа цереброспинальной жидкости (ликвора), забираемой через катетер. В результате экспериментов с мышами оказалось, что во время сна концентрация белка понижается. А если подопытным животным не давали спать, то уровень амилоида, из которого образуются бляшки, значительно вырастал. По мнению ученых, содержание амилоидного белка может быть связано с мозговой активностью, которая выше в период бодрствования. Исследователи предупреждают, что связь между нехваткой сна и деменцией может наблюдаться и у людей. Это наиболее опасно в среднем возрасте, когда бляшки в мозге уже начинают образовываться, но симптомы заболевания проявятся лишь через несколько лет, поэтому ученые рекомендуют людям больше спать.

### Фармакотерапия

Показанием к фармакотерапии нарушений сна является стойкость и длительность этих расстройств, существенно ухудшающих качество жизни, даже если расстройства сна являются симптомом соматических и психических заболеваний [6]. Лекарственная терапия проводится при неэффективности рекомендаций по соблюдению режима, общегигиенических мероприятий.

Основные принципы медикаментозной терапии бессонницы:

- наличие показаний к лекарственной терапии;
- назначение низких эффективных доз;
- выбор препарата с оптимальными фармакокинетическими свойствами;
- прерывистая терапия (2–3 раза в нед);
- кратковременное применение лекарственных препаратов (3–4 нед);
- постепенная отмена гипнотиков;
- мониторинг больных во время лечения и после прекращения приема гипнотика [8].

### Риск развития когнитивных расстройств

В гериатрической практике встает еще один вопрос – о воздействии приема транквилизаторов со снотворным действием (например феназепам) на когнитивные функции стареющих пациентов. Известно, что эти лекарственные средства могут снижать концентрацию внимания, а по некоторым данным, и влиять на память. Риск

### Результаты тестирования когнитивных функций на фоне лечения Донормилом (M±m)

Тест	До лечения	После лечения	p
Воспроизведение 5 слов – непосредственное	3,9±0,3	4,1±0,3	>0,05
– отсроченное	3,4±0,2	3,7±0,2	>0,05
Проба Шульце (сек)	63,9±8,7	40,3±7,7*	<0,05
Тест «Рисование часов» (баллы)	7,5±0,3	7,7±0,4	>0,05

\*p<0,05 (по отношению к исходным значениям).

развития когнитивного снижения возрастает при длительном применении данных препаратов.

Для лечения инсомний у людей пожилого возраста применяют снотворный препарат, производное этаноламина – **Донормил** (доксиламин) – блокатор гистаминовых H1-рецепторов, оказывающий наиболее физиологическое действие на организм [7]. Донормил по эффективности сравним с бензодиазепинами. Но при его применении не выявлено признаков апноэ во сне и синдрома отмены. Препарат не влияет на память и другие когнитивные функции, не изменяет скорость реакций. Отмечено выраженное терапевтическое действие Донормила на больных с грубой дезорганизацией сна.

### Особенности влияния препарата Донормил на сон и когнитивные функции

Целью исследования было изучение расстройства сна у людей пожилого возраста с нарушением когнитивных функций и возможности их коррекции с помощью препарата Донормил. Всего обследованы 59 пациентов в возрасте 67,5±3,6 года. Количественная оценка сна проводилась с использованием стандартной анкеты субъективной оценки сна, разработанной в сомнологическом центре Министерства здравоохранения РФ. Максимальная суммарная оценка по всем показателям составляет 30 баллов. Сумма 22 балла и более – сон не нарушен, 19–21 балл – пограничные состояния функции сна и 0–18 баллов – сон нарушен. Степень нарушения когнитивных функций оценивалась с помощью теста «5 слов», пробы Шульце и теста «Рисование часов».

Как показали результаты нейропсихологического тестирования, только 17 (28,8%) человек имели нормальные показатели тестов. В то время как 42 (71,2%) человека – нарушения когнитивных функций различной степени выраженности. Тест «5 слов»: непосредственное воспроизведение – 3,9±0,3 и отсроченное воспроизведение – 3,4±0,2 слова; проба Шульце – 63,9±8,7 с; тест «Рисование часов» – 7,5±0,3 балла. Одновременно все пациенты жаловались на нарушение сна от 5 до 7 раз в нед. Так, согласно анкеты субъективной оценки сна, нарушения сна (11,2±0,16 балла) выявлены у 39 (66,1%) человек и пограничные значения функции сна (19,8±0,15 балла) – у 20 (33,9%) человек. В среднем суммарная балльная оценка составила 15,2±0,15. При этом время засыпания было оценено в 3,0±0,13 балла, продолжительность сна – 2,5±0,12, ночные пробуждения – 2,2±0,14, сновидения – 2,6±0,17, качество сна – 2,4±0,17 и качество пробуждения – 2,5±0,19 балла.

В дальнейшем все пациенты (и с нарушением когнитивных функций) принимали Донормил в дозе 15 мг (1 таблетка) за 15–30 мин до сна на протяжении 14 дней.

### Результаты

Как показали результаты исследования, применение Донормила способствовало достоверному улучшению сна (включая сон по всем его характеристикам) среди всех пациентов (рис. 7).

Время засыпания составило 4,4±0,15 балла, продолжительность сна – 4,2±0,14, ночные пробуждения – 4,3±0,15, сновидения – 3,9±0,11, качество сна – 4,2±0,13, качество

# ДОНОРМИЛ

## При расстройствах сна

- ☾ Сохраняет физиологическую структуру сна<sup>1</sup>
- ☾ Не отмечено признаков синдрома отмены или влияния на функцию дыхания<sup>2,3</sup>
- ☾ Рекомендован при острой и хронической инсомнии, в том числе как препарат первой линии терапии<sup>3,4</sup>



РЕКЛАМА

Пер. уд. ПН№008683/01 от 07.10.2005

#### Литература:

1. Hausser-Hauw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine in healthy volunteers Sep Hop Paris 1995; 71: no 23-24, 742-750.
2. V.SCHADECK, M.CHELLY et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. Sep Hop Paris 1996; 72: no 13-14, 428-439.
3. Левин Я.И., Стрыгин К.Н.. Применение Донормила в терапии инсомнии// Лечение нервных болезней. Т.6. 2(16). 2005; 2; с.23-26
4. Левин Я.И., Вейн А.М.. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов//Кремлёвская медицина. Клинический вестник. Доп. номер, 1998 №5; с.56-59

 **UPSA**  
Bristol-Myers Squibb\*

пробуждения –  $4,2 \pm 0,17$  и суммарная оценка качества сна –  $25,2 \pm 0,14$  балла ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными данными. Одновременно в группе больных с нарушением когнитивных функций не было отмечено ухудшения состояния (см. таблицу). Кроме того, при нормализации сна отмечалось улучшение внимания у пациентов, что подтверждалось результатами пробы Шульце. Донормил не давал побочных эффектов и хорошо переносился больными.

Таким образом, применение Донормила при лечении инсомнии у больных с нарушением когнитивных функций способствует не только нормализации сна, но и предупреждению осложнений, связанных с приемом бензодиазепинов (в первую очередь развитие деменции).

#### Выводы

1. Среди гериатрических проблем наибольшее значение имеют нарушения когнитивных функций и сна.
2. Нередко нарушения сна обусловлены психическими расстройствами, в том числе и деменцией.
3. Недостаток сна существенно может повысить риск развития деменции у людей пожилого возраста.
4. Наиболее физиологическое действие на организм при лечении инсомнии у пожилых оказывает препарат Донормил.

5. Применение Донормила не влияет на память, а в ряде случаев может способствовать улучшению внимания.

#### Литература

1. Вейн А.М. Медицина сна. Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л.Голубева. М.: Эйдос Медиа, 2006; с. 12–20.
2. Вейн А.М. Медицина сна: проблемы и перспективы. Сб. клинических лекций «Медицина сна: новые возможности терапии». Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2002; Прил.: 3–16.
3. Ковров Г.В., Воробьева О.В. Нарушение сна: от жалобы к диагностике и лечению. Рос. мед. журн. 2006; 14 (6): 3–6.
4. Ковров Г.В., Левин Я.М. Инсомния и ее лечение. Качество жизни. Медицина, 2004; 4 (7): 54–7.
5. Левин Я.И. Инсомния. Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л.Голубева. М.: Эйдос Медиа, 2006; с. 338–56.
6. Левин Я.И. Современная терапия нарушений сна: мировой и российский опыт. Сб. клинических лекций «Медицина сна: новые возможности терапии». Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2002; Прил.: 17–27.
7. Левин Я.И. Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. Рос. мед. журн. 2006; 14 (9): 704–9.
8. Рачин А.П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы. Справочник поликлинич. врача. 2007; 6: 64–9.
9. Соколова Л.П., Кислый Н.Д. Нарушения сна у пожилых: особенности терапии. Consilium Medicum 2007; 9 (2): 133–7.

## Блокаторы кальциевых каналов в лечении когнитивных нарушений и деменции

В.В.Захаров  
Кафедра нервных болезней ММА им. И.М.Сеченова

**Н**арушения памяти, интеллекта и других высших мозговых функций представляют собой одну из наиболее актуальных проблем неврологии, психиатрии и клинической медицины в целом. Крайним выражением когнитивной недостаточности является синдром деменции. Деменция – это состояние, характеризующееся выраженными полифункциональными когнитивными расстройствами, захватывающими память и другие высшие мозговые функции в результате органического поражения головного мозга. При синдроме деменции наблюдается частичная или полная утрата независимости и самостоятельности пациента в профессиональной, социальной сфере и в быту. Пациент нуждается в посторонней помощи, что влечет за собой немалые расходы общества в связи с необходимостью ухода и проведения реабилитационных мероприятий. Возрастающее социально-экономическое значение деменций обусловлено широкой распространенностью этой патологии среди населения. По статистике от 5 до 10% лиц старше 65 лет имеют деменцию. Смертность и частота инвалидности среди этих пациентов значительно превышают данные показатели в популяции пожилых лиц без деменции [3, 4, 13].

Деменция обычно развивается в результате длительного течения церебрального патологического процесса. Как правило, формированию зависимости пациентов от посторонней помощи предшествует относительно длительный период менее значительных (легких и умеренных) когнитивных нарушений. Пациенты с когнитивными нарушениями, не достигающими стадии деменции, не утрачивают профессиональной, социальной и бытовой компетентности, но, испытывают значительный дискомфорт в повседневной жизни, связанный с необходимостью приспособиваться к изменен-

ному состоянию когнитивных способностей. Все это влечет за собой хронический эмоциональный дистресс и снижает качество жизни. Важно учитывать, что легкие и особенно умеренные когнитивные нарушения свидетельствуют о высоком риске наступления деменции в ближайшем будущем. Распространенность недементных когнитивных расстройств, по эпидемиологическим данным, в 2–3 раза превышает частоту встречаемости деменции [3–5].

Актуальность изучения проблемы когнитивных нарушений и деменции связана также с известной ограниченностью терапевтических возможностей по отношению к церебральным заболеваниям, вызывающим деменцию. Доказанным считается эффективность симптоматической терапии болезни Альцгеймера (БА) и смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции, а также деменции при болезни Паркинсона ингибиторами ацетилхолинэстеразы и глутаматергическими препаратами. На фоне указанной терапии отмечается уменьшение выраженности когнитивных, поведенческих и адаптационных расстройств, и на некоторое время откладывается наступление тяжелой социальной и бытовой дезадаптации. Однако данный эффект значительно варьирует у разных пациентов – от выраженного до весьма скромного. Симптоматическая терапия оказывает относительно небольшое влияние на темпы прогрессирования когнитивных нарушений. Противоречивы данные об использовании симптоматической терапии на стадии легких или умеренных когнитивных нарушений. Все это делает чрезвычайно важным внимательное изучение и использование в клинической практике также иных подходов к лечению когнитивных нарушений различной степени выраженности [3, 13].

**Роль кальция в патогенезе сосудистых и дегенеративных заболеваний головного мозга**

Ионы кальция играют важную роль в жизнедеятельности нервной и мышечной тканей. Кальций наряду с ионами натрия, калия и хлора участвует в поддержании трансмембранного электрического потенциала, что обеспечивает физиологические реакции торможения и возбуждения. Ионы кальция являются вторичным мессенджером возбуждающих нейромедиаторов, в том числе глутамата и катехоламинов. Воздействуя на протеинкиназную систему, ионы кальция способны повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата. Последний активирует катаболические процессы, в том числе гликолиз и окисление липидов. Кроме того, внутриклеточные ионы кальция опосредованно через регуляцию синтеза мембранных белков влияют на рост дендритов и образование новых синапсов, что модифицирует функциональную активность нейронов в соответствии с меняющимися условиями внешней среды. Указанный феномен лежит в основе так называемой нейропластичности, необходимой для осуществления высшей нервной деятельности и репаративных процессов головного мозга.

Транспорт ионов кальция через клеточную мембрану обеспечивается так называемыми медленными каналами (в отличие от быстрых каналов, через которые транспортируются ионы калия и натрия). В норме концентрация кальция больше во внеклеточной среде. Открытие медленных каналов приводит к перемещению ионов кальция внутрь клетки. Другой источник кальция – внутриклеточные резервуары (кальциосомы) и белок кальмодулин. Открытие медленных каналов на внешней мембране нейронов и увеличение концентрации внутриклеточного кальция активирует каскад биохимических реакций, в результате которых ионы кальция выходят из указанных выше внутриклеточных резервуаров в цитоплазму.

Различают 2 типа медленных кальциевых каналов: потенциалзависимые рецепторы, открытые под влиянием деполяризации мембраны, и N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы, которые активируются возбуждающими медиаторами, в том числе глутаматом. Активация NMDA-рецепторов под влиянием возбуждающих медиаторов может вызывать патологический феномен эксайтотоксичности (англ. excite – возбуждать), связанный с повышенным входом кальция в клетку со следующей за этим гибелью нейронов. Феномен эксайтотоксичности играет важную роль в патогенезе ряда неврологиче-

ских заболеваний, при этом собственно смерть клетки может быть как следствием некроза (ишемия головного мозга), так и апоптоза (программированная смерть клетки, характерная для нейродегенеративных заболеваний).

Патологическое увеличение концентрации ионов кальция во внутриклеточной среде отмечается при различных состояниях, в том числе при ишемии и гипоксии, нейродегенеративных процессах, естественных инволютивных возрастных изменениях. В многочисленных экспериментальных наблюдениях показано, что повышенная концентрация ионов кальция в цитоплазме делает нейроны более уязвимыми, способствует преждевременной гибели нервных клеток, уменьшает пластичность нейронов и репаративные возможности головного мозга после ишемического или иного повреждения. На-

личие повышенного внутриклеточного содержания кальция как при нейродегенеративном процессе, так и при церебральной ишемии и гипоксии, позволило сформулировать гипотезу «единого конечного пути» повреждения нейронов. Согласно гипотезе независимо от пускового механизма на конечном этапе гибель нейронов опосредуется общими механизмами, в том числе внутриклеточным повышением содержания ионов кальция. Исходя из этого блокада кальциевых каналов и уменьшение внутриклеточного накопления кальция теоретически может оказывать универсальный нейропротективный эффект.

**Блокаторы кальциевых каналов в неврологической практике**

С конца 1960-х гг. в клинической практике применяются средства, способные тормозить прохождение



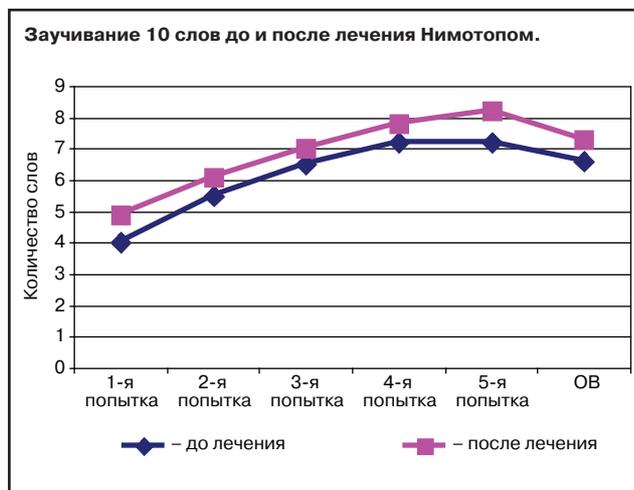
**Нимотоп®**  
**И впереди целая жизнь!**

- Уникальное сочетание нейропротекторных и вазоактивных свойств
- Благоприятное воздействие при расстройствах памяти и концентрации внимания
- Достоверное улучшение когнитивных функций по результатам клинических исследований у 2492 пациентов\*

Влияет на проведение кальция через каналы (L-тип). Действие: расширяет сосуды, улучшает кровообращение, снижает артериальное давление, улучшает мозговое кровообращение. Показания: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, субарахноидальное кровоизлияние, спазм сосудов. Противопоказания: артериальная гипотензия, брадикардия, блокада сердца, беременность, кормление грудью. Побочные эффекты: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, запор, снижение артериального давления, одышка, отеки. Лекарственное взаимодействие: усиливает действие нитратов, снижает действие диуретиков. Фармакологическая группа: блокаторы кальциевых каналов. Торговое наименование: Нимотоп. Состав: активное вещество – нимодипин. Упаковка: 10 таблеток по 30 мг, 30 таблеток по 30 мг, 30 таблеток по 60 мг. Срок годности: 3 года. Условия хранения: в сухом месте при температуре не выше 25°C. Производитель: Bayer HealthCare. Адрес: 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Контактный телефон: (495) 231-1200. Интернет-адрес: www.bayersheringpharma.ru.



3АО «БАЙЕР»  
107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.  
БЦ «Буревестник», тел.: (495) 231-1200  
www.bayersheringpharma.ru



ионов кальция через медленные каналы. Первыми препаратами из группы блокаторов кальциевых каналов (другое название – антагонисты ионов кальция) были дилтиазем и верапамил. К настоящему времени синтезировано еще более 10 препаратов данной группы (табл. 1). Большинство из них применяется, главным образом, в кардиологической практике, так как не проходит или мало проходит через гематоэнцефалический барьер. Исключение составляют нимодипин, циннаризин и флунаризин. Однако эффективность 2 последних препаратов связана в основном с их нейролептической, антигистаминной и седативной активностью. Поэтому циннаризин и флунаризин относят к «нетипичным» антагонистам ионов кальция [1].

Нимодипин – вещество класса 1,4-дигидропиридинов, является блокатором потенциалзависимых кальциевых каналов, воздействует преимущественно на церебральные сосуды, минимально влияя на сердечную мышцу и периферические сосуды. В экспериментальных условиях показано свойство нимодипина предотвращать тоническое сокращение гладкой мускулатуры артерий головного мозга и расширять артерии мягкой мозговой оболочки [6, 7, 15], способствовать восстановлению ауторегуляции мозгового кровотока при субарахноидальном кровоизлиянии [10]. Нимодипин также оказывает непосредственное влияние на нейрональные структуры и обладает способностью уменьшать возрастные изменения кальциевого гомеостаза в нейронах гиппокампа и ствола мозга. В результате улучшаются процессы запоминания и обучения, отмечается регресс связанных с возрастом когнитивных и поведенческих расстройств.

В клинической неврологической практике нимодипин применяется прежде всего у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием для профилактики рефлекторного артериального спазма и связанного с ним ишемического инсульта. Однако имеются весьма интересные данные об использовании этого препарата у пациентов с когнитивными нарушениями вследствие сосудистого или нейродегенеративного заболевания головного мозга.

### Сосудистые когнитивные нарушения

Инсульт и хронические формы недостаточности мозгового кровообращения являются одной из наиболее частых причин развития когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Клинические особенности сосудистых когнитивных нарушений зависят от локализации сосудистого поражения головного мозга. Однако в большинстве случаев в клинической картине доминируют когнитивные симптомы лобной дисфункции: уменьшение темпа мнестико-интеллектуальных процессов (брадифрения), снижение концентрации внимания, повышенная отвлекаемость и персеверации. Обычно сосудистые когнитивные расстройства сочетаются с эмоциональной лабиль-

**Таблица 1. Классификация блокаторов кальциевых каналов**

Группа	Препараты
Дигидропиридины	Нифедипин
	Фелодипин
	Никардипин
	Исрадипин
	Нимодипин
	Нисолдипин
	Нитрендипин
	Амлодипин
	Лацидипин
	Дилтиазем
Бензотиазепины	Клентиазем
	Верапамил
	Анипимил
Фенилалкиламины	Галлопамил
	Циннаризин
Дифенилпиперазины	Флунаризин

**Таблица 2. Дифференциальный диагноз сосудистых когнитивных нарушений и БА**

	Сосудистая деменция	БА
Начало	Варибельное	Постепенное
Когнитивные нарушения	Лобная дисфункция	Нарушения памяти
Двигательные нарушения	Нарушения походки, псевдобульбарный синдром	Отсутствуют
Тазовые нарушения	Рано	Поздно
Магнитно-резонансная томография	Очаговые изменения, лейкоареоз	Атрофия гиппокампа

ностью и снижением фона настроения, а на этапе сосудистой деменции – со снижением активности и инициативы, апатико-абулическим синдромом. Важным дифференциально-диагностическим отличием сосудистых когнитивных нарушений от дегенеративных является наличие сопутствующих двигательных расстройств, псевдобульбарного синдрома, раннее развитие тазовых нарушений (табл. 2).

### Особенности фармакотерапевтического подхода

Лечение сосудистых когнитивных расстройств должно быть направлено в первую очередь на основное сердечно-сосудистое заболевание, приведшее к сосудистому поражению головного мозга. Необходимо достичь контроля артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и других сосудистых факторов риска. У пациентов с атеросклерозом церебральных артерий целесообразно назначение антитромбоцитарных препаратов. Большое значение имеет отказ от курения и злоупотребления алкоголем, умеренные физические нагрузки, нормализация индекса массы тела. Указанные мероприятия позволяют приблизительно на 50% уменьшить риск повторных нарушений мозгового кровообращения, остановить или замедлить темпы прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии.

С патогенетических позиций оправдано назначение вазоактивных и нейрометаболических препаратов. В отечественной практике данные лекарственные средства назначаются курсами по 2–3 мес 1–2 курса в год, однако обсуждается и более продолжительное применение. При этом благоприятное влияние на когнитивные функции более ожидаемо у пациентов без деменции. При сосудистой деменции имеется положительный опыт применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина. Клиническая эффективность данных препаратов при сосудистой деменции менее значительна, чем при БА. Следует, однако, учитывать высокую коморбидность сосудистого и нейродегенеративного процесса в пожилом возрасте. По данным клинико-морфологических сопоставлений, не менее чем в 70% случаев прижизненного диагноза «сосудистая деменция» при аутопсии выявляются

морфологические признаки нейродегенеративного процесса. В сочетанных случаях эффективность ацетилхолинэргических и глутаматэргических препаратов не вызывает сомнений.

Применение кальциевых блокаторов, действующих преимущественно на церебральные сосуды, занимает важное место в ведении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. На фоне использования данных препаратов отмечается как оптимизация церебральной перфузии, так и непосредственный нейропротективный эффект вследствие воздействия на кальциевый гомеостаз нейронов головного мозга.

### Клинический опыт

Имеющийся клинический опыт подтверждает эффективность нимодипина при дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции. Так, T.Van и соавт. [8] изучали эффективность нимодипина у пациентов с деменцией различной этиологии: сосудистой, дегенеративной и смешанной. Исследование проводилось на базе нескольких центров с применением двойного слепого метода. Оценка когнитивных нарушений осуществлялась на основе нейропсихологического тестирования, а также психометрических шкал, оценивающих эмоциональные и поведенческие расстройства. Выяснилось, что терапия нимодипином способствует улучшению памяти и других когнитивных функций, благоприятно влияет на поведение и настроение больных. Эффективность терапии не зависела от этиологии и тяжести деменции.

Благоприятное влияние нимодипина на когнитивные и поведенческие нарушения при сосудистой деменции было показано также в двойном слепом исследовании P.Fishhof и соавт. [9]. D.Komprf и соавт. помимо психометрического исследования изучали также динамику показателей зрительных и слуховых потенциалов под влиянием терапии нимодипином. Как показали полученные данные, курс лечения способствовал нормализации параметров вызванных потенциалов. Статистически значимых изменений по психометрическим тестам не было получено, однако родственники больных отметили, что пациенты стали более активными [12].

Исследование, проведенное в клинике нервных болезней им. А.Я.Кожевникова ММА им. И.М.Сеченова, также подтвердило положительный эффект нимодипина при сосудистой деменции. Препарат Нимотоп (нимодипин) назначался по 30 мг 3 раза в день в течение 1 мес. Исследование было открытым, в нем принимали участие 10 пациентов с диагнозом «сосудистая деменция». Эффективность препарата оценивалась с помощью нейропсихологических тестов и динамики двигательных расстройств по клиническим шкалам и методу стабิโลграфии. После лечения была отмечена положительная динамика когнитивных способностей, прежде всего в сферах слухоречевой памяти и внимания. Также уменьшилась тяжесть двигательных расстройств и поструральных нарушений, неустойчивости при ходьбе [2].

Об эффективности нимодипина при сосудистой деменции сообщают и другие авторы. В обзоре N.Shmadge и соавт. (1989 г.) анализируются результаты 11 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в 9 из которых удалось отметить положительное влияние нимодипина на когнитивные функции. В этих исследованиях принимали участие 789 пациентов как с сосудистой деменцией, так и с первично-дегенеративной деменцией [14].

Нимодипин используется не только у пациентов с уже развившейся деменцией. В клинике нервных болезней им. А.Я.Кожевникова было проведено исследование эффективности препарата при легких и умеренных проявлениях сосудистой мозговой недостаточности с применением нейропсихологических и электрофизиологических методов исследования. В исследовании участвовали 22 пациента, средний возраст  $62,9 \pm 7,8$  года, с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия II стадии». Пациенты

получали Нимотоп (нимодипин) в дозе 30 мг 3 раза в день в течение 3 мес. Результаты лечения показали, что препарат благоприятно влияет на когнитивные способности больных. Эффект препарата нимодипина у пациентов без деменции был сходен с таковым у пациентов с деменцией в нашем предыдущем исследовании. После лечения было отмечено статистически значимое увеличение объема памяти, повышение устойчивости следа памяти к интерферирующим воздействиям, увеличение скорости выполнения двигательных программ и интеллектуальных операций. Лечение препаратом Нимотоп благоприятно сказалось на самочувствии больных: уменьшились частота и выраженность головных болей, головокружения, шума в голове, нарушения сна и утомляемости. Лечение способствовало и оптимизации биоэлектрической активности головного мозга, по данным количественного анализа электроэнцефалографии. При этом в сфере памяти были зафиксированы более значимые изменения, чем в сфере внимания (см. рисунок).

Таким образом, Нимотоп (нимодипин), вероятно, влияет на первичные мнестические нарушения, что согласуется с данными об эффективности этого препарата при БА. По нашим наблюдениям, Нимотоп более эффективен у пожилых больных без выраженной артериальной гипертензии. Напротив, более резистентными к терапии оказались пациенты среднего возраста с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациенты с неоднократными инсультами в анамнезе.

### БА: терапевтические возможности

БА является самым распространенным в популяции дегенеративным заболеванием нервной системы и одним из наиболее частых неврологических заболеваний у пациентов пожилого возраста. Исследование различных аспектов этиологии, патогенеза и разработка новых терапевтических подходов к этому заболеванию по-прежнему остаются в центре внимания современной неврологии. Клиническая картина БА характеризуется плавным и относительно быстро прогрессирующим расстройством памяти и других высших психических функций (речи, праксиса, гнозиса, интеллекта) в отсутствии первичных двигательных, чувствительных и вегетативных нарушений.

Существующее лечение БА направлено на восполнение имеющегося при данном заболевании ацетилхолинэргического дефицита и нормализацию паттерна глутаматэргической передачи. Активно проводятся также попытки воздействия на более ранние этапы патогенеза данного заболевания. Многочисленные экспериментальные работы посвящены изучению патологических реакций, приводящих к отложению в паренхиме головного мозга патологического нейротоксического белка –  $\beta$ -амилоида. Предполагается, что церебральный амилоидоз является пусковым механизмом нейродегенерации, который через активацию процессов перекисного окисления липидов, медиаторов тканевого воспаления и глутаматэргическую эксайтотоксичность приводит к повреждению нейронов. Будущая антиамилоидная терапия при использовании ее на начальных этапах патологического процесса потенциально способна остановить прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с БА [13].

Создание концепции «единого конечного пути» сосудистых и дегенеративных заболеваний головного мозга в конце 1980-х гг. побудило исследователей к активному изучению эффективности кальциевых блокаторов при БА. Уменьшая накопление внутриклеточного кальция, данные препараты также могут обладать нейропротективным эффектом и способствовать регрессу выраженности имеющейся симптоматики. В европейских странах и США было проведено более 10 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований нимодипина, в которых участвовали в общей сложности около 2000 пациентов. Эффективность терапии оценива-

лась с помощью формализованных клинических шкал, нейропсихологических методов исследования и в ряде работ – электрофизиологических методик.

В большинстве исследований по окончании курса лечения отмечены достоверные различия оценки когнитивных способностей у пациентов, принимавших препарат, по сравнению с плацебо. Данные различия были зафиксированы как с помощью простых нейропсихологических методик, таких как Краткая шкала оценки психического статуса, так и с помощью более сложных тестов (Векслеровского набора тестов и др.). Улучшение отмечалось, главным образом, в сферах кратковременной памяти, внимания, ориентировки во времени и пространстве, а также на фоне терапии увеличивалась скорость обработки информации. В некоторых работах лечение нимодипином сочеталось с программой тренировки памяти и внимания. Было показано, что исследуемый препарат достоверно улучшает обучаемость пациентов с БА.

Во многих работах отмечено уменьшение поведенческих нарушений по сравнению с плацебо. Так, по данным S.Kanowski и соавт., терапия нимодипином способствовала уменьшению выраженности эмоционально-аффективных расстройств, таких как депрессия, апатия, тревожность, нарушение сна и эпизоды ночной спутанности [11]. T.Van и соавт. также сообщают об уменьшении выраженности депрессивных расстройств по сравнению с плацебо [8].

D.Komprf и соавт. помимо выполнения нейропсихологических тестов оценивали слуховые и зрительные вызванные потенциалы у пациентов с БА до и после лечения нимодипином. После курса лечения была отмечена тенденция к нормализации параметров вызванных потенциалов. Достоверного улучшения выполнения нейропсихологических тестов в данном исследовании получено не было. Однако родственники больных положительно оценили эффект нимодипина. Последнее имеет весьма важное значение, так как нагрузка на родственников, осуществляющих уход, – важный показатель степени дезадаптации больных, который зависит от тяжести как когнитивных, так и поведенческих симптомов [12].

В клинике нервных болезней им. А.Я.Кожевникова проводилось лечение 10 пациентов с БА, средний возраст 64,6 года. Нимотоп (нимодипин) назначался по 30 мг 3 раза в день в течение 1 мес. Эффективность препарата оценивалась с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса, Векслеровского набора тестов, метода А.Р.Лурия. После лечения было отмечено увеличение объема слухоречевой памяти, уменьшилась тормозимость следа памяти интерферирующими воздействиями и увеличилась избирательность воспроизведения. После лечения также достоверно улучшились нейродинамические показатели, что проявилось уменьшением среднего времени выполнения пробы Шульце и увеличением оценки в субтестах счета цифр и кодирования Векслеровской батареи тестов [2].

## Выводы

Таким образом, когнитивные нарушения являются сегодня частично курабельным состоянием. На всех стади-

ях эволюции когнитивного дефицита существуют возможности эффективной помощи пациентам. Безусловно, более перспективно лечение легких и умеренных когнитивных расстройств. Однако даже на стадии развившейся деменции с помощью современной медикаментозной терапии можно уменьшить выраженность имеющихся симптомов, продлить время относительной самостоятельности пациентов и, следовательно, уменьшить социально-экономическое и эмоциональное бремя, которое ложится на родственников пациентов. Лечение должно быть комплексным и направлено на основное заболевание, приведшее к когнитивным нарушениям, сопутствующие патологические состояния и факторы риска церебральной ишемии. Большое значение имеет восполнение характерного для деменций различного этиологии нейротрансмиттерного дефицита, оптимизация микроциркуляции и нейрометаболических процессов, осуществление нейропротекции. Задача контроля над прогрессированием когнитивных расстройств остается весьма непростой, особенно при деменциях нейродегенеративной этиологии. Возможно, разработка антиамилоидной терапии, воздействующей на пусковые механизмы нейродегенерации, позволит приблизиться к решению этой задачи.

## Литература

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. М.: Фармединфо, 1995.
2. Дамулин И.В., Левин О.С., Захаров В.В. и др. Использование нимодипина у пожилых пациентов с деменцией. Тер. архив. 1995; 67 (10): 77–9.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР–Мед. 2003; с. 150.
4. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований этиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте «Прометей». Невролог. журн. 2006; 11: 27–32.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Невролог. журн. 2004; 9 (1): 4–8.
6. Alborch E, Salom JB, Torregrosa G. Calcium channels in cerebral arteries. *Pharmacol-Ther* 1995; 68: 1–34.
7. Auer LM. Pial Arterial vasodilatation by intravenous nimodipine in cats. *Drugs Res* 1981; 31: 1423–5.
8. Ban TA, Morey L, Aguglia E et al. Nimodipine in the treatment of old age dementias. *Prog Neuropsychol Pharmacol Biol Psych* 1990; 14: 350–9.
9. Fischhof PK, Wagner G, Littschbauer L et al. Therapeutic results with nimodipine in primary degenerative dementia and MID. In: Bergenes and Reisberg (eds): *Diagnosis and treatment of senile dementia*. Berlin, Springer-Verlag, 1989.
10. Hauerberg J, Rasmussen G, Jubler M, Gjerris F. The effect of nimodipine on autoregulation of cerebral blood flow after subarachnoid haemorrhage in rat. *Acta Neurochir Wien* 1995; 132: 98–103.
11. Kanowski S, Fischhof P, Hiersemenzel R et al. Therapeutic efficacy of nootropic drugs – a discussion of clinical phase studies with nimodipine as the model. In: Bergenes and Reisberg (eds): *Diagnosis and treatment of senile dementia*. Berlin, Springer-Verlag, 1989; p. 339–49.
12. Komprf D, Wascher E, Verleger E. Positive effects of medication on event related EEG potentials in dementia. *J Neurology* 1994; 241 (Suppl. 1): S51.
13. Lovestone S, Gautbier S. *Management of dementia*. London: Martin Dunitz, 2001.
14. Schmage H, Boebme K, Dycka J, Schmitz H. Nimodipine for psychogeriatric use: Methods, strategies, and considerations based on experience with clinical trials. In: *Diagnosis and treatment of senile dementia*. M.Bergener, H.Reisberg (eds). Berlin, Springer-Verlag, 1989; p. 374–81.
15. Tanaka K, Gotob F, Muramatsu F et al. Effect of nimodipine (Bay e9736) on cerebral circulation in cats. *Drugs Res* 1980; 30: 1494–7.

\_\_\_\_\_ \*

# \\ Вейновские Чтения \\

6-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ  
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

«Не просто смотреть,  
но видеть»  
А.М. Вейн

# 4-5

ФЕВРАЛЯ  
2010

г.Москва, ул.Пречистенка,16  
Дом Ученых РАН

[VEIN.PAININFO.RU](http://VEIN.PAININFO.RU)





# МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ» ПЛАН КОНФЕРЕНЦИЙ И ВЫСТАВОК НА 2010 ГОД

## 6-10 апреля

IX Всероссийская научно-практическая конференция

«Поленовские чтения»

Организаторы:

- Министерство здравоохранения и Социального развития РФ,
- Ассоциация нейрохирургов России,
- ФГУ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова,
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
- МОО «Человек и его здоровье»

Место проведения: Санкт-Петербург, гостиница «PARK INN PULKOVSKAYA»

В рамках конференции пройдет специализированная выставка

## 22-23 апреля

Российская научно-практическая конференция

«Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (к 70-летию кафедры военно-морской госпитальной терапии Военно-медицинской академии)

Организаторы:

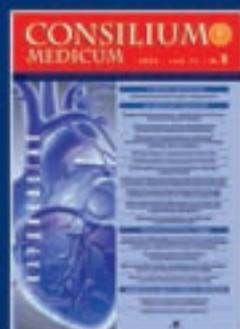
- Главное военно-медицинское управление МО РФ,
- Северо-западное отделение РАМН,
- Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
- Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П.Павлова,
- ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»,
- Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
- Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова,
- Санкт-Петербургское кардиологическое общество им. Г.Ф. Ланга,
- Дом Ученых Российской академии наук им. М. Горького,
- МОО «Человек и его здоровье»

Место проведения: Санкт-Петербург, Клуб Военно-медицинской академии

В рамках конференции пройдет специализированная выставка

ПРИГЛАШАЕМ ФИРМЫ К УЧАСТИЮ!

# Издательство «Медиа Медика»



**«Consilium Medicum»**  
 • для практикующих врачей  
 • 12 номеров в год  
 • каждый номер посвящен различным разделам медицины  
 • тираж 55 000 экз.



**«Справочник  
 Полыклинического Врача»**  
 • для врачей поликлиник  
 • 15 номеров в год  
 • тираж 45 000 экз.



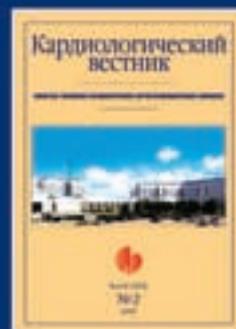
**«Гинекология»**  
 • для акушеров-гинекологов  
 • 4 номера в год  
 • гл. редактор В.И.Привеская  
 • тираж 15 000 экз.



**«Современная Онкология»**  
 • для онкологов  
 • 4 номера в год  
 • гл. редактор И.В.Поддубная  
 • тираж 5 000 экз.



**«Болезни сердца и сосудов»**  
 • для кардиологов, терапевтов, неврологов, эндокринологов и ангиохирургов  
 • 4 номера в год  
 • тираж 15 000 экз.



**«Кардиологический вестник»**  
 • для кардиологов  
 • 2 номера в год  
 • гл. редактор Е.И.Чазова  
 • тираж 3 000 экз.



Хирургия – 2 номера



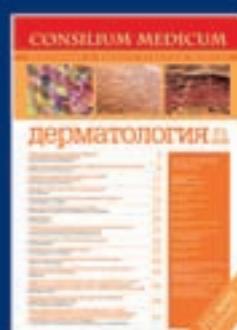
Педиатрия – 4 номера



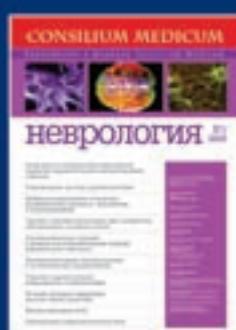
Болезни органов дыхания – 1 номер



Гастроэнтерология – 2 номера



Дерматология – 4 номера



Неврология – 2 номера

Приложения к журналу «Consilium Medicum». Ежегодно выходит приложения по следующим темам:

Тираж приложений – 20 000 экз., аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



**«Психиатрия и  
 Психофармакотерапия»**  
 • для психиатров  
 и психофармакологов  
 • 6 номеров в год  
 • гл. редактор П.В.Морозов  
 • тираж 35 000 экз.



**«Обзорные психиатрии и медпсихологии им. Бехтерева»**  
 • для психиатров и неврологов  
 • 4 номера в год  
 • самый старый журнал по психиатрии (с 1896 г.)  
 • тираж 30 000 экз.



**«Психические расстройства в общей медицине»**  
 • для психиатров и терапевтов  
 • 4 номера в год  
 • гл. редактор проф. А.С.Скулевич  
 • тираж 10 000 экз.



**«Системные гипертензии»**  
 • для кардиологов  
 • 4 номера в год  
 • гл. редактор И.Е.Чазова  
 • тираж 20 000 экз.



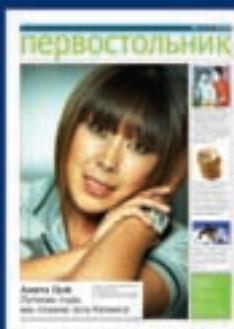
**«Участковый Терапевт»**  
 • для терапевтов поликлиник  
 • 8 номеров в год  
 • тираж 35 000 экз.



**«Участковый Педиатр»**  
 • для педиатров  
 • 4 номера в год  
 • тираж 35 000 экз.



**«Consilium Provizorum»**  
 • для провизоров, ассистента по аптекам России  
 • 6 номеров в год  
 • тираж 15 000 экз.



**«Первостольник» (газета)**  
 • для провизоров и фармацевтов  
 • 12 номеров в год  
 • тираж 50 000 экз.



**SPA&Salon**  
 • для специалистов Beauty-сервиса, SPA-салонов и т.д.  
 • 4 номера в год  
 • 10 000 экз.



**«Массаж. Эстетика тела»**  
 • для профессиональных массажистов  
 • 4 номера в год  
 • тираж 15 000 экз.



**Dental Tribune**  
 Стожологическая газета (лицензионный проект)  
 • для стоматологов  
 • 6 номеров в год  
 • гл. редактор З.А.Базанов  
 • тираж 15 000 экз.



**DATA**  
 Газета, приуроченная к крупным медицинским выставкам и конференциям  
 • для врачей различных специальностей

# Мощная защита от повторного инсульта

пациентов, перенесших  
ишемический инсульт  
или транзиторную  
ишемическую атаку



**ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
В ПРОФИЛАКТИКЕ  
ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА**



Представительство компании Берингер Ингельхайм:  
117049 Москва, ул.Донская, 29/9, стр.1  
Тел.: +7 (495) 411-78-01, факс: +7 (495)411-78-02

**Агренокс®**

КАПСУЛЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Ацетилсалициловая кислота (25 мг) + дипиридамола замедленного высвобождения (200 мг)

Регистрационный номер: ЛСР-001959/07 от 07.08.07  
Подробная инструкция о препарате изложена в инструкции по применению.  
Имеются противопоказания.