

НЕВРОЛОГИЯ

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

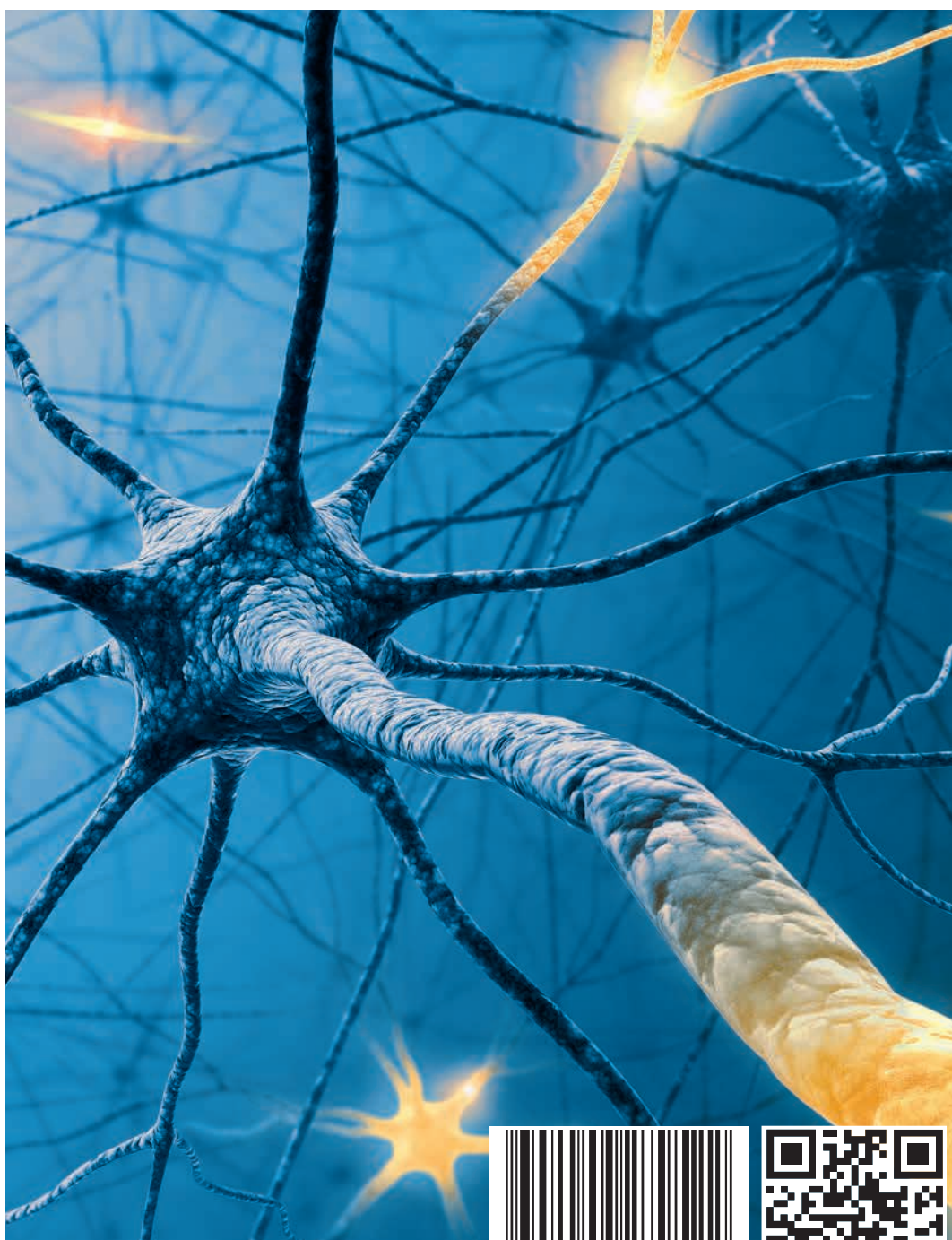
Необходимость своевременного выявления, дифференциальная диагностика, рекомендации по назначению патогенетически обоснованной терапии, принципиальные возможности профилактики дальнейшего прогрессирования

ТРЕВОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Влияние тревожных расстройств на течение онкологического процесса, особенности диагностики психических расстройств у онкологических больных, возможности лекарственной и немедикаментозной коррекции

ТРАВМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Патоморфологические особенности травмы нерва, организационные и методические подходы, совершенствование хирургической техники, применение современных материалов для хирургического лечения



XV

Вейновские Чтения

15-я ежегодная конференция,
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

 **28** февраля 2019г. - **2** марта 2019г.



Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр.6



РМЖ

№ 12(1), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23-41
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтыпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 246911

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,738

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

31.10.2018

Содержание

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Умеренное когнитивное расстройство
при цереброваскулярных заболеваниях:
возможности профилактики дальнейшего
прогрессирования**

О.В. Колоколов, А.Ю. Малеина, Е.В. Лукина 3

**Рациональная фармакотерапия депрессии,
осложненной неврологической симптоматикой:
хронической болью и инсомнией**

А.В. Кучаева, М.Л. Максимов 10

**Роль цереброваскулярной патологии
в развитии деменции смешанного генеза**

Г.Р. Табеева 16

**Актуальные проблемы
травмы периферических нервов**

А.В. Маргасов 21

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Тревожные нарушения у больных с онкологическими
заболеваниями: влияние на течение онкологического
процесса и возможности коррекции**

О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова, А.П. Арефьева 25

**Когнитивные нарушения —
актуальная междисциплинарная проблема**

Е.В. Екушева 32

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Возможности применения пирибедила
с точки зрения доказательной медицины**

А.А. Пилипович, В.Л. Голубев 39

**Применение ипидакрина у пациентов
с заболеваниями периферической нервной системы**

П.Р. Камчатнов, Ф.К. Дзугаева, А.В. Чугунов, А.Ю. Казаков 44

Эффективность теноксикама в терапии дорсалгии

О.А. Шавловская 49

**Терапевтический потенциал ацетил-L-карнитина
в лечении когнитивных и депрессивных расстройств
у пациентов пожилого возраста**

С.И. Гаврилова 54

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

**Физиологические основы восприятия
и воспроизведения ритма в неврологии**

А.В. Ковалева 61

**Современный взгляд на патогенетические
механизмы прогрессирования болезни Паркинсона**

Д.О. Гапонов, Е.В. Пригодина, Т.В. Грудина, А.Е. Доросевич 66

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подразделы внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.А., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ФБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Умеренное когнитивное расстройство при цереброваскулярных заболеваниях: возможности профилактики дальнейшего прогрессирования

Д.м.н. О.В. Колоколов, А.Ю. Малеина, к.м.н. Е.В. Лукина

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается актуальная проблема своевременного выявления и адекватного лечения умеренного когнитивного расстройства (УКР) и нарушения сна, дебютирующих в молодом и среднем возрасте у пациентов с артериальной гипертензией и другими заболеваниями системы кровообращения. Перечислены критерии клинической диагностики, нейропсихологические подходы, методы нейровизуализации и биомаркеры, позволяющие определить тип УКР и этиологию заболевания. Особое внимание уделено когнитивному расстройству, ассоциированному с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) — сосудистому когнитивному расстройству. Приведены сведения о взаимосвязи расстройства сна, депрессии и УКР. Авторы обсуждают возможность восстановления когнитивных функций в результате купирования нарушения сна и депрессивного расстройства. Представлены сведения о зависимости эффективности лечения УКР, дебютирующего в молодом и среднем возрасте, от этиологии заболевания. Приведены собственные данные о применении препарата Диваза у пациентов в возрасте моложе 65 лет, страдающих ЦВЗ. Применение препарата Диваза, обладающего антигипоксантным, антиоксидантным, ноотропным и ангиопротективным действием, в сочетании с базисной терапией позволяет добиться восстановления качества ночного сна и уменьшения выраженности УКР.

Ключевые слова: когнитивные функции, деменция, когнитивное расстройство, цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, нейровизуализация, биомаркеры, белок S-100, Диваза.
Для цитирования: Колоколов О.В., Малеина А.Ю., Лукина Е.В. Умеренное когнитивное расстройство при цереброваскулярных заболеваниях: возможности профилактики дальнейшего прогрессирования // РМЖ. 2018. № 12(1). С. 3–9.

ABSTRACT

Moderate cognitive disorder in cerebrovascular diseases: ways to prevent further progression

O.V. Kolokolov, A.Yu. Maleina, E.V. Lukina

Saratov Razumovsky State Medical University

The article discusses the actual problem of the timely detection and adequate therapy of a moderate cognitive disorder (MCD) and a sleep disorder, which onset impinge on patients of young and middle age with hypertension and other circulatory system diseases. Criteria for clinical diagnosis, neuropsychological approaches, neuroimaging methods and biomarkers are listed to determine the type of MCD and etiology of the disease. Special attention is paid to cognitive disorder associated with cerebrovascular diseases (CVD) — vascular cognitive disorder. There are data on the relationship between the sleep disorders, depression and MCD. It was emphasized that the correction of sleep disorders and depression in some cases allows achieving the recovery of cognitive functions. It was stated that the treatment of MCD, which onset is in young- and middle-aged patients, largely depends on the etiology of the disease. The data on the use of the drug Divaza in patients younger than 65 years old with CVD are presented. The use of the drug Divaza, which has an antihypoxant, antioxidant, nootropic and angioprotective effect, in combination with basic therapy allows to restore the quality of night sleep and reduce the severity of MCD.

Key words: cognitive functions, dementia, cognitive disorder, cerebrovascular disease, chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy, neuroimaging, biomarkers, protein S-100, Divaza.

For citation: Kolokolov O.V., Maleina A.Yu., Lukina E.V. Moderate cognitive disorder in cerebrovascular diseases: ways to prevent further progression // RMJ. 2018. № 12(1). P. 3–9.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно прогнозу ВОЗ, число людей в возрасте 60 лет и старше, составляющее, по данным 2015 г., около 900 млн (12% общей численности мирового населения), к 2050 г. возрастет до 2 млрд (22%). Очевидно, что в целом пожилые люди испытывают больше проблем со здоровьем, нежели лица молодого и среднего возраста. Но вместе с тем извест-

но, что между процессом биологического старения и возрастом человека нет линейной зависимости: у одних людей умственные и физические способности сохраняются на высоком уровне даже в возрасте старше 80 лет, у других — деградация происходит на более ранних стадиях. Геронтологи полагают, что в пожилом возрасте здоровье не следует определять как отсутствие болезней и предлагают исполь-

зовать термин «здоровое старение», который обозначает процесс, позволяющий людям пожилого возраста сохранять возможность заниматься делами, которые представляются им важными. Имеющиеся различия в здоровье пожилых людей отчасти генетически детерминированы, однако большей частью они связаны с окружающей средой. Физическая и социальная среда начинает влиять на процесс биологического старения уже с детства. Но независимо от места проживания основными причинами смерти пожилых людей являются болезни системы кровообращения и хронические заболевания легких. Среди основных причин инвалидности — сенсорные нарушения, депрессивные и когнитивные расстройства, остеоартрит и боль в спине, падения, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких [1].

Когнитивные расстройства

Уровень развития когнитивных функций (КФ) в значительной степени зависит от полученного образования и может широко варьировать у разных людей. В норме восприятие, обработка и анализ, запоминание и хранение информации, экспрессивные и исполнительные КФ обеспечивают процесс рационального познания и осознанного взаимодействия индивида с окружающим миром [2].

Нарушением КФ называют снижение познавательных способностей человека по сравнению с исходным уровнем или индивидуальной нормой. Многие КФ могут ухудшиться уже в относительно молодом возрасте, причем этот процесс носит гетерогенный характер. Пожилые люди наиболее часто испытывают сложности со скоростью обработки информации, предъявляя жалобы на снижение памяти. Снижается способность к выполнению сложных задач, которые требуют переключения внимания, однако это не всегда приводит к утрате способности сосредоточиться. Старение ассоциируется со снижением способности к обучению, однако память на фактологическую информацию, языковые функции (включая словарный запас), память о личном прошлом и приобретенный праксис нередко остаются стабильными на протяжении всей жизни. Снижение КФ носит индивидуальный характер и определяется многими факторами, такими как социально-экономическое положение, образ жизни, наличие хронических заболеваний, применение лекарственных средств (ЛС) и др.

Таким образом, в норме снижение КФ в пожилом возрасте частично компенсируется за счет приобретенных практических навыков и опыта. Деменцию, которой в настоящее время (по данным 2017 г.) страдают более 47 млн жителей Земли, нельзя считать типичным для физиологического старения проявлением, несмотря на то, что она наиболее распространена среди лиц пожилого возраста [3].

В МКБ-10 выделяют не только деменцию (F00-F03), но и умеренное когнитивное расстройство (УКР) (F06.7), которое диагностируют при наличии снижения памяти и способности концентрироваться на выполнении какой-либо задачи, трудности обучения и значительной психической утомляемости при попытке решить умственную задачу.

Более точными критериями УКР считают: жалобы на снижение КФ со стороны окружающих и (или) самого пациента; снижение КФ на протяжении 1 года; отсутствие влияния снижения КФ на повседневную активность; умеренное снижение КФ по данным нейропсихологического исследования; сохраненный уровень интеллекта в целом; отсутствие признаков деменции [4].

Большое внимание в современной медицинской литературе уделено сосудистому когнитивному расстройству (СКР) — гетерогенной группе когнитивных расстройств (КР), патогенетически связанных с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), которые либо способствуют, либо непосредственно проявляются нарушением КФ. Многие авторы дают определение СКР как клиническому, радиологическому и патологическому синдрому, имея в виду, что СКР не следует считать отдельной нозологической формой, но этот термин может служить для описания любого нарушения КФ, возникшего вследствие ЦВЗ [5].

В настоящее время в мире почти 36 млн человек страдают деменцией, к 2030 г. это число может достигнуть 66 млн, к 2050 г. — 115 млн. В развитых странах распространенность деменции среди лиц старше 65 лет составляет от 5% до 10%. Сосудистая деменция (СД), вторая по распространенности после болезни Альцгеймера (БА) в структуре деменции, составляет по меньшей мере 20% случаев. Распространенность как СД, так и БА с возрастом возрастает экспоненциально и удваивается каждые 5,3 года [6–8].

Вполне возможно, что вклад ЦВЗ в развитие деменции недооценивают, особенно в тех случаях, когда не проводится оценка нервной системы путем неврологического осмотра и визуализации по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) — вероятность «пропустить» СКР в таких случаях весьма высока. Если иметь в виду, что, по данным аутопсий, у 33% больных деменцией обнаруживают признаки ЦВЗ, то число людей, страдающих СКР, может достигать 15 млн [9].

Известно, что современные ЛС недостаточно эффективны в отношении полифункциональных КР тяжелой степени у пожилых пациентов. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка алгоритмов диагностики и совершенствование тактики лечения КР, не достигающих степени деменции, возникающих в молодом и среднем возрасте.

Тяжелые КР, которые развиваются у людей моложе 65 лет, обозначают термином «деменция с дебютом в молодом возрасте» (ДДМ). Частота ее увеличивается с возрастом: в 30 лет — 44 года ДДМ страдает 1 из 1500 человек, а в 45–64 — уже 1 из 750 [10].

В структуре ДДМ доля случаев, обусловленных БА и иными дегенеративными заболеваниями нервной системы, существенно меньше (15–40%), чем в структуре деменции с поздним началом (50–70%). Большинство случаев ДДМ, обусловленной БА, генетически детерминированы. Болезнь Гентингтона и лобно-височная деменция наиболее часто наблюдаются именно среди людей молодого и среднего возраста. Напротив, болезнь Паркинсона и болезнь телец Леви среди лиц моложе 65 лет наблюдаются относительно редко. Доля СКР в разных возрастных группах примерно одинакова [11–13].

Основные факторы риска развития СКР тождественны факторам риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК): артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение, возраст [14].

Этиология СКР определяется фоновым ЦВЗ, связанным с поражением сердца, крупных или мелких церебральных артерий (МЦА). Вполне возможно, что болезни МЦА, наличие которых визуализируется по данным МРТ и выявляется при аутопсии (небольшие инфаркты, микрокровоизлияния и лейкоареоз), являются наиболее частой причиной СКР. Выделяют два класса болезней МЦА: атеросклероз (в связи с АГ и иными причинами повреждения сосудов) и церебральную амилоидную ангиопатию [15–17].

Среди причин вторичных ДДМ (около 20% случаев), не связанных с ЦВЗ, преобладают злоупотребление алкоголем (5–10% случаев), черепно-мозговая травма, рассеянный склероз, ВИЧ-ассоциированные и иные инфекционные заболевания, метаболические, аутоиммунные и неопластические процессы (некоторые из них детерминированы генетически) [10–13].

В более молодом возрасте помимо КР в клинической картине заболевания нередко выявляются нарушение поведения, депрессия и очаговая неврологическая симптоматика [12, 13]. Неврологические и нейропсихологические проявления СКР хорошо распознаются [18] и зависят от тяжести и локализации поражения того или иного «сосудистого бассейна». Наиболее часто обнаруживают нарушение исполнительных функций. Могут быть выявлены признаки моторной и сенсорной дисфункции, связанной с болезнью МЦА. При повреждении подкорковых структур головного мозга наблюдают повышение тонуса мышц, пирамидные знаки, синдром лобной доли. При ЦВЗ может быть нарушена любая КФ, поэтому во многих случаях окончательно подтвердить сосудистую причину КР удается только путем визуализации при МРТ [16, 18, 19].

К числу клинических ситуаций, когда у лиц моложе 65 лет требуется тщательная оценка КФ, относятся:

- депрессия и (или) тревога, резистентные к лечению, при наличии жалоб на снижение КФ;
- указание на аналогичные заболевания у родственников;
- озабоченность членов семьи по поводу снижения КФ у пациента;
- необъяснимое изменение личности пациента;
- злоупотребление алкоголем и (или) аналогичными веществами на протяжении более 5 лет;
- ВИЧ-инфекция;
- необъяснимое нарастание неврологического дефицита;
- развитие деменции в молодом возрасте среди членов семьи;
- хронические системные заболевания.

В случаях, когда у лиц моложе 65 лет развиваются легкие и умеренные КР, диагностический поиск может затягиваться на несколько лет. Но, по мнению большинства специалистов, даже при длительном наблюдении превентивное назначение ингибиторов холинэстеразы не является целесообразным.

При подозрении на ДДМ необходимы детальный анализ истории заболевания и оценка неврологического статуса, применение широкого спектра тестов для оценки КФ, оценка поведения и психологического статуса, использование нейровизуализации и методов функциональной диагностики, по показаниям проводится медико-генетическое консультирование [20].

Среди основных инструментов когнитивного скрининга наиболее популярны краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment — MoCA). Многие специалисты полагают, что MoCA более чувствительна, нежели MMSE, в отношении СКР, но при этом менее специфична [21–23].

Нарушение исполнительных функций считают характерной чертой СКР. Поражение МЦА приводит к ухудшению скорости обработки информации, более низким результатам тестов, связанных с запоминанием слов. Замедление

скорости обработки информации и значительное нарушение исполнительных функций, пропорциональные выраженности других КР, повышают вероятность диагностики СКР [24, 25].

В дифференциальной диагностике СКР и БА могут быть полезны опросники: The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE), Cambridge Cognition Examination (CAMCOG), Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX), тест рисования часов и др. [26, 27]. Однако в повседневной клинической практике применение углубленного нейропсихологического тестирования может быть затруднено из-за высокой стоимости, значительных затрат времени и отсутствия необходимых специалистов. В таких случаях могут быть полезны простые диагностические алгоритмы (рис. 1).

Многие авторы различают СКР, возникшее после перенесенного инсульта и не связанное с таковым [16, 28, 29]. Однако эти различия условны, современные методы нейро-

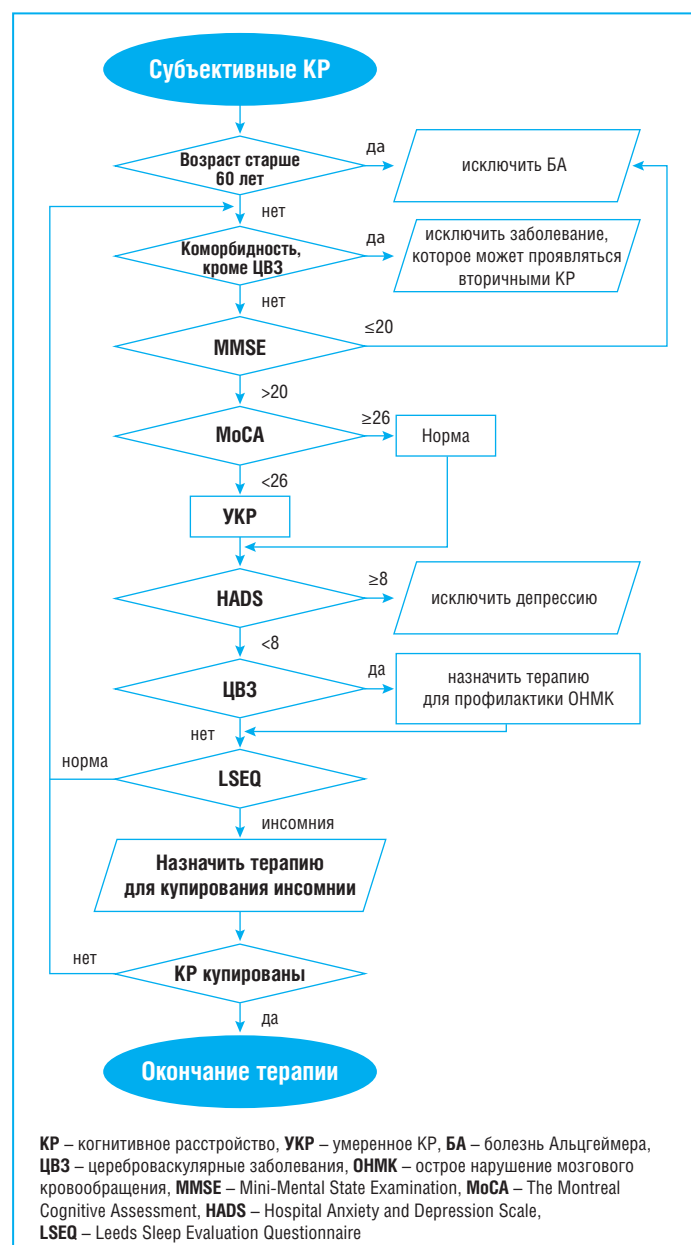


Рис. 1. Алгоритм ведения больных молодого и среднего возраста, предъявляющих жалобы на когнитивные расстройства

визуализации позволяют обнаружить у больных с СКР морфологические изменения, характерные для ЦВЗ, даже при отсутствии каких-либо клинических проявлений [30]. По данным аутопсий, поражение церебральных артерий, преимущественно мелких, наблюдают в 80% случаев деменции [31]. Микроинфаркты, представляющие собой субмиллиметровые дефекты, при жизни пациента можно визуализировать лишь при помощи МРТ со сверхвысоким магнитным полем (7,0 Т) [32].

Другие авторы выделяют СКР, вызванное симптомным инсультом или асимптомным сосудистым повреждением головного мозга, которое можно обнаружить только при нейровизуализации или при аутопсии [33]. Поскольку СКР часто сочетается с другой патологией головного мозга (чаще всего с БА), фактически наиболее распространенной среди лиц пожилого возраста является смешанная деменция, вызванная сочетанными причинами — ЦВЗ и БА [34].

Современные критерии классификации СКР были предложены Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association — АНА) в 2011 г. [28], Международным обществом по изучению сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders — Vas-Cog) в 2014 г. [16] и отражены в DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам) в 2013 г. [29]. Общим для них является то, что диагностика СКР базируется на сведениях о наличии ЦВЗ и их патогенетической связи с развитием КР на основании данных анамнеза, оценки состояния больного и КФ, результатов диагностических тестов и визуализации [16, 28, 29]. В зависимости от полноты диагностических сведений СКР классифицируют, как «возможное» или «вероятное». Vas-Cog учитывает критерии диагностики СКР в зависимости от причин ЦВЗ [16], что важно для разработки адекватного плана лечения.

РАССТРОЙСТВА СНА

Как было указано выше, «здоровое старение» не сопровождается нарушением КФ. Однако для пожилых людей характерно нарушение консолидации сна и бодрствования. Частота расстройства сна в популяциях США достигает 6–10%, а при заболеваниях нервной системы — 40–83% [1].

Для здорового человека характерно ежедневное чередование периодов бодрствования и сна [35] с наличием фаз медленного (ФМС) и быстрого сна (ФБС). С возрастом происходит атрофия серого вещества префронтальных отделов головного мозга, изменяется работа сомногенных систем, что приводит к уменьшению продолжительности сна в целом (до 6 ч в сутки), увеличению поверхностных стадий, времени засыпания и периода бодрствования. Это влечет за собой нарушение консолидации памяти, увеличивая риск развития КР. Физиологическое изменение сна у людей пожилого возраста проявляется микрозасыпаниями в дневное время, фрагментацией и формированием полифазного сна, смещением цикла «сон — бодрствование» на более раннее время суток [36].

В настоящее время накоплено достаточно доказательств взаимосвязи нарушения сна и КР [37]. Наиболее часто у пациентов с УКР выявляют инсомнию, повышенную дневную сонливость, расстройство циркадного ритма сна и бодрствования с вечерней спутанностью, нарушение дыхания во сне, включая обструктивные апноэ во сне (ОАС),

синдром первичного центрального апноэ сна, синдром центрального апноэ сна при дыхании Чейна — Стокса, синдром гиповентиляции/гипоксемии во сне при патологии легких, парасомнии (нарушение поведения во время быстрого сна, синдром беспокойных ног). Установлена взаимосвязь КР и расстройств дыхания во сне. Наиболее часто (в 40% случаев) у больных деменцией регистрируются ОАС, которые ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ишемической болезни сердца и инсульта). Наряду с нарушением сна у пациентов с УКР часто диагностируют астенические и тревожно-депрессивные расстройства [38].

Международная классификация нарушений сна ICSD-2 содержит 11 рубрик инсомний: адаптационная; психофизиологическая; парадоксальная; идиопатическая; обусловленная психическим расстройством; в связи с неадекватной гигиеной сна; поведенческая (детского возраста); на фоне органической патологии; обусловленная приемом ЛС или других веществ; неклассифицированная неорганического или органического характера. Многие из них могут приводить к развитию КР.

Причины инсомнии могут иметь сочетанный характер, наиболее часто отмечают: стресс; заболевания (психические, неврологические и пограничные, соматические и эндокринные); воздействие алкоголя, психотропных препаратов или иные интоксикации; синдром апноэ и двигательные расстройства во сне; боль; неблагоприятные внешние условия, сменная работа, перемена часовых поясов, нарушенная гигиена сна; конституциональные особенности.

Жалобы на нарушение сна в пожилом возрасте могут быть обусловлены изменением привычного распорядка и гигиены сна, сопутствующими болезнями, злоупотреблением ЛС (снотворными, психотропными, ноотропами, кортикостероидами, бронходилататорами, β-блокаторами и др.) [39].

Факторами риска расстройства сна помимо пожилого возраста считают женский пол; продолжительность сна менее 5 ч; низкий уровень образования; отсутствие работы; разрывы межличностных отношений; психологические, психические и соматические заболевания.

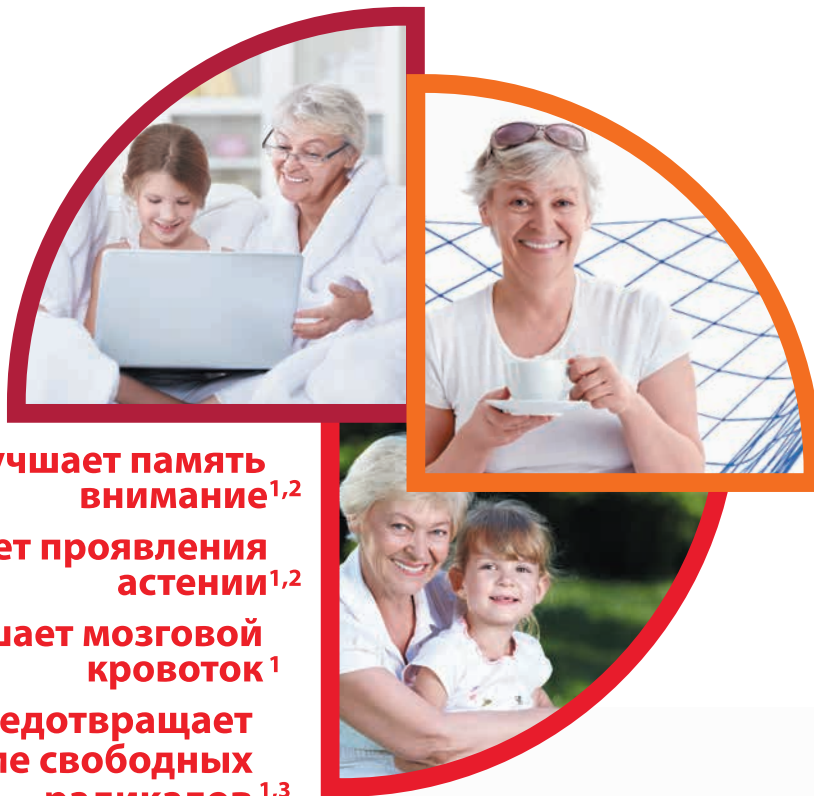
Диагностика нарушения сна обычно базируется на субъективных данных. О патологии свидетельствуют апноэ во сне (храп, затрудненное дыхание, кратковременные апноэ во время сна при наличии короткой толстой шеи, избыточного веса, увеличенных миндалин) или синдром беспокойных ног. Определить характер и выраженность расстройств сна, направление терапевтического воздействия можно с помощью специализированных шкал оценки сонливости.

К лабораторным и инструментальным методам, подтверждающим наличие расстройств сна, относят электрокардиографию, определение сатурации, электроэнцефалографию, электромиографию, электроокулографию, исследование нозофарингеального потока, торакоабдоминальных движений, регистрацию храпа, актографию, МРТ головного мозга. Для определения коморбидных нарушений используют шкалу сонливости Epworth и дневник, отражающий особенности ритма сна и бодрствования и его изменения на протяжении 2 нед.

Для своевременной диагностики и адекватного лечения нарушения сна у пациентов с УКР важно оценить данные объективного осмотра: особенности строения

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат
с антиоксидантными свойствами для лечения хронических нарушений
мозгового кровообращения



- улучшает память
внимание^{1,2}
- устраняет проявления
астении^{1,2}
- улучшает мозговой
кровоток¹
- предотвращает
действие свободных
радикалов^{1,3}

**Голова ясная –
жизнь прекрасна!**

рекомендуется курсовой прием



горячая линия: 8 (495) 681 93 00
www.materiamedica.ru



РУ ЛСР-006646/10-090710

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Диваза.

² Парфенов В.А., Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Густов А.В., Глушков К.С., Доронина О.Б. Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения препарата диваза при астенических и легких или умеренных когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 9: 43-50.

³ Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Воропаев А.А., Тарасова Л.Ю., Рачин С.А., Смирнова Д.В. Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга. Лечащий врач. 2018; 3: 89-95.

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЛОР-органов, шеи, функцию легких, неврологический статус. Выявление соматических и психических расстройств, в т. ч. тревоги и депрессии, требует специализированного обследования и лечения [39].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ИНСОМНИИ

По мнению специалистов, успешное лечение АГ, стеноза каротидных артерий, фибрилляции предсердий и сахарного диабета служит не только первичной профилактике ОНМК, но и предотвращает прогрессирование СКР от умеренного до степени деменции. Но, поскольку многие пациенты все же испытывают дальнейшее снижение КФ, есть основания полагать, что сосудистое УКР не является доброкачественным, а скорость прогрессирования СКР от умеренного до деменции не уступает патологическим процессам при БА [40, 41].

Поскольку СКР не считается нозологической формой, для определения плана лечения необходимо не просто констатировать наличие СКР, но и определить этиологию — доказать наличие одного или более ЦВЗ, которые являются причиной нарушения КФ у конкретного пациента [42].

Выделяют несколько направлений лечения СКР (включая смешанные формы): первичная профилактика ОНМК и прогрессирования СКР путем устранения факторов риска; своевременное назначение препаратов, предназначенных для лечения деменции при обнаружении признаков БА; медикаментозная и немедикаментозная реабилитация, направленная на восстановление функций, не связанных с познавательной деятельностью; симптоматическая терапия, направленная на устранение отдельных проблем, коморбидных СКР (депрессии и др.); лечение сопутствующей патологии.

Лечение нарушения сна, в соответствии с рекомендациями ASSAM, должно быть нацелено на улучшение качества сна и минимизацию последствий расстройств, связанных с периодом бодрствования: устранение внешних и внутренних факторов, негативно влияющих на сон; воздействие на способность к засыпанию; восстановление структуры сна. У пациентов старше 65 лет начальным этапом коррекции нарушения сна принято считать немедикаментозную поведенческую модификацию. Соблюдение правил гигиены сна, ведение дневника сна, соблюдение правил здорового питания, поведенческая терапия с помощью исключения дневного сна, увеличения физической активности, а также социальная адаптация позволяют в значительной степени уменьшить выраженность расстройств сна и риск их возобновления [43]. В основе коррекции нарушения сна лежит адекватный контроль состояний, вызвавших его расстройство.

Основными принципами подбора снотворного препарата считают: стартовую терапию минимально низкой эффективной дозой; ситуационное применение ЛС; кратковременность курсов непрерывного приема препарата (не более 2–4 нед.); достижение продолжительности сна не более 8 ч в сутки; использование препаратов с быстрым началом действия; при расстройстве процесса засыпания — применение препаратов с замедленным метаболизмом; «лекарственные каникулы».

Назначение снотворных препаратов пациентам, особенно пожилого возраста, страдающим СКР, ограничено высоким риском нежелательных явлений, в т. ч. в связи

с полипрагмазией, обусловленной необходимостью проводить базисную терапию [44]. Таким образом, проблема выбора эффективного и безопасного препарата для лечения пациентов с СКР остается актуальной.

Диваза — ноотропный препарат с вазоактивным, антигипоксантичным, антиоксидантным и эндотелиопротективным действием для восстановления интегративной деятельности мозга при широком спектре расстройств ЦНС, в т. ч. ЦВЗ. Активные компоненты этого препарата — аффинно очищенные релиз-активные антитела к белку S-100 (РА АТ S-100) и аффинно очищенные релиз-активные антитела к эндотелиальной NO-синтазе (РА АТ eNOS). Получение РА АТ осуществляется с применением технологии, обеспечивающей способность оказывать модифицирующее действие на исходное вещество, использованное при производстве РА АТ, посредством изменения его пространственной структуры, с изменением физических, химических и биологических свойств [45]. Препарат Диваза не вызывает привыкания, не оказывает миорелаксанта действия и сочетается с приемом базисной терапии [46].

Ранее были опубликованы результаты открытого сравнительного исследования, проведенного с целью оценки клинико-лабораторной эффективности и безопасности применения препарата Диваза (прием по 2 таблетки 3 р./сут на протяжении 12 нед. дополнительно к базисной терапии) в сравнении с базисной терапией у пациентов ($n=80$) в возрасте моложе 65 лет, страдающих хроническими ЦВЗ, основными клиническими проявлениями которых были КР [47]. Исходно у большинства (77%) пациентов были выявлены УКР (23–25 баллов по результатам теста МоСА). У подавляющего большинства (93%) пациентов обнаружено расстройство сна (суммарный балл по опроснику Leeds Sleep Evaluation Questionnaire — LSEQ <300).

На фоне приема Дивазы произошло заметное улучшение КФ, о чем свидетельствовало уменьшение доли больных с УКР. В начале исследования их было 77%, через 12 нед. лечения — лишь 3%. У подавляющего большинства (97%) больных результат МоСА-теста составил 26–28 баллов. Улучшение КФ, согласно оценке средних, было статистически значимым ($p<0,05$) — увеличение среднего балла по МоСА-тесту от $24,67\pm 0,25$ до $26,30\pm 0,15$.

Важно, что в результате терапии Дивазой произошло восстановление ночного сна у большинства пациентов. По данным анализа балльной оценки субъективных характеристик сна при использовании опросника LSEQ, через 12 нед. после начала лечения значимое расстройство сна (суммарный балл LSEQ <300) сохранилось лишь у незначительной (17%) части больных. При этом доля пациентов с нарушением сна средней степени выраженности значительно уменьшилась только в группе, получавших Дивазу: при оценке параметра GTS (трудность засыпания) — с 67 до 10%; QOS (качество сна) — с 57 до 3%; AFS (трудность пробуждения) — с 63 до 17% и BFW (целостность поведения после пробуждения) — с 57 до 0%. Отмечена значимая корреляция ($r=0,60$) между купированием тревоги и восстановлением ночного сна. Особо следует отметить хорошую переносимость Дивазы. Нежелательные явления за период 12 нед. были отмечены лишь у 2 пациентов. При этом связь с приемом препарата сомнительна. Нежелательные явления проявлялись аллергическими реакциями, которые регрессировали самопроизвольно и не потребовали назначения дополнительных ЛС или отмены препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать, что проблема профилактики прогрессирования УКР, дебютировавшего в молодом и среднем возрасте, так же далека от решения, как и проблема лечения деменции у лиц пожилого возраста.

Своевременная диагностика КР, не достигающих степени деменции, дебютирующих в молодом и среднем возрасте, в значительной степени затруднена из-за отсутствия согласованной позиции специалистов в отношении дифференциальной диагностики КР, ассоциированных с БА и СКР. Наиболее адекватным подходом является направление таких пациентов в клиники, специализирующиеся на диагностике КР, или обращение к докторам, работающим в специализированных кабинетах и имеющим собственный опыт в области диагностики и лечения деменции.

Во многих исследованиях доказана взаимосвязь нарушения сна, депрессии и КР. Причем коррекция расстройства сна и депрессии нередко позволяет добиться восстановления КФ и улучшения качества жизни.

Лечение КР, не достигающих степени деменции, дебютирующих в молодом и среднем возрасте, во многом зависит от этиологии заболевания. Успешное лечение АГ, стеноза каротидных артерий, фибрилляции предсердий и сахарного диабета служит не только первичной профилактике ОНМК, но и способствует предотвращению прогрессирования СКР от умеренного до степени деменции.

Использование препарата Диваза, обладающего ноотропным, вазоактивным, антигипоксантичным, антиоксидантным и ангиопротективным действием, у пациентов, страдающих хроническими ЦВЗ, в сочетании с базисной терапией позволяет уменьшить выраженность основного клинического проявления заболевания — когнитивной дисфункции. Восстановление качества сна при приеме препарата Диваза, доказанное в исследовании, позволяет избежать назначения снотворных средств и связанных с их приемом нежелательных явлений. Высокая эффективность, безопасность и отсутствие негативного лекарственного взаимодействия с базисной терапией позволяют активно использовать препарат Диваза в терапии СКР.

Литература

1. Всемирный доклад о старении и здоровье. ВОЗ, 2016 [Vsemirnyy doklad o starenii i zdorov'ye. VOZ, 2016 (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf;jsessionid=69BBD2B3087BD5BE331FEFC60BB58D60?sequence=10 (дата обращения: 04.10.2018).
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с. [Zakharov V.V., Yakhno N.N. Kognitivnyye rasstroystva v pozhilom i starcheskom vozraste. Metodicheskoye posobiye dlya vrachev. M., 2005. 71 s. (in Russian)].
3. Деменция. ВОЗ, 2012 [Dementsiya. VOZ, 2012 (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/resource/dementia_q6.pdf?ua=1 (дата обращения: 04.10.2018).
4. Artero S., Petersen R., Touchon J., Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study // Dement Geriatr Cogn Disord. 2006. Vol. 22 (5–6). P. 465–470.
5. Moorhouse P., Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. P. 246–255.
6. Dichgans M., Leys D. Vascular cognitive impairment // Circulation research. 2017. Vol. 120 (3). P. 573–591.
7. Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // Neurology. 2000. Vol. 54 (11, Suppl. 5). P. S4–S9.
8. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment // Neurology. 2000. Vol. 54 (2). P. 447–451.
9. Matthews F.E., Brayne C., Lowe J. et al. Epidemiological pathology of dementia: attributable risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study // PLoS Med. 2009. Vol. 6. e.1000180.
10. Withall A., Draper B., Seeher K., Brodaty H. The prevalence and causes of younger onset dementia in Eastern Sydney, Australia // Int Psychogeriatrics. 2014. Vol. 26. P. 1955–1965.

11. Vieira R.T., Caixeta L., Machado S. et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature // Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013. Vol. 9. P. 88–95.
12. Rossor M.N., Fox N.C., Mummery C.J. et al. The diagnosis of young-onset dementia // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 793–806.
13. Masellis M., Sherborn K., Neto P.R. et al. Early-onset dementias: diagnostic and aetiological considerations // Alzheimers Res Ther. 2013. Vol. 5. P. S7.
14. Hebert R., Lindsay J., Verreault R. et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging // Stroke. 2000. Vol. 31. P. 1487–1493.
15. Makin S., Turpin S., Dennis M., Wardlaw J. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke sub-types // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013. Vol. 84. P. 893–900.
16. Sachdev P., Kalara R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG Statement // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2014. Vol. 28. P. 206–218.
17. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts // Int. J. Stroke. 2016. Vol. 11. P. 6–18.
18. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients // Neurology. 2004. Vol. 62. P. 912–919.
19. Van der Holst H.M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: The RUN DMC study // Neurology. 2015. Vol. 85. P. 1569–1577.
20. Brodaty H., Connors M., Pond D. et al. Dementia: 14 essentials of assessment and care planning // Medicine Today. 2013. Vol. 14. P. 18–27.
21. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. 1975. Vol. 12. P. 189–198.
22. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. 2005. Vol. 53. P. 695–699.
23. Stolwyk R.J., O'Neill M.H., McKay A.J., Wong, D.K. Are cognitive screening tools sensitive and specific enough for use after stroke? A systematic literature review // Stroke. 2014. Vol. 45. P. 3129–3134.
24. De Groot J.C., de Leeuw F.E., Oudkerk M. et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study // Ann. Neurol. 2000. Vol. 47. P. 145–151.
25. Smith E.E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia // Clin Sci. 2017. Vol. 131 (11). P. 1059–1068.
26. Jorm A.F., Jacomb P.A. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms // Psychol. Med. 1989. Vol. 19. P. 1015–1022.
27. Ladeira R.B., Diniz B.S., Nunes P.V., Forlenza O.V. Combining cognitive screening tests for the evaluation of mild cognitive impairment in the elderly // Clinics (Sao Paulo). 2009. Vol. 64. P. 967–973.
28. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 2672–2713.
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn, American Psychiatric Publishing, Arlington, VA. 2013.
30. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory // Brain. 2005. Vol. 128. P. 2034–2041.
31. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre // Brain. 2013. Vol. 136. P. 2697–2706.
32. Raman M.R., Preboske G.M., Przybelski S.A. et al. Antemortem MRI findings associated with microinfarcts at autopsy // Neurology. 2014. Vol. 82. P. 1951–1958.
33. Smith E. Vascular cognitive impairment // Continuum. 2016. Vol. 22. P. 490–509.
34. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W., Bennett D.A. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons // Neurology. 2007. Vol. 69. P. 2197–2204.
35. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в практике невролога // Научная библиотека КибераЛенинка. Неврология, нейropsychiатрия, психосоматика. 2012. № 4 [Poluektov M.G. Narusheniya sna v praktike nevrologa // Nauchnaya biblioteka KiberLeninka. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2012. № 4 (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-sna-v-praktike-nevrologa> (дата обращения: 04.10.2018).
36. Saper C.B., Fuller P.M., Pedersen N.P. et al. Sleep state switching // Neuron. 2010. Vol. 68. P. 1023–1042.
37. Da Silva R.A. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review // Sleep Science. 2015. Vol. 8 (1). P. P. 36–41.
38. Chen P.L., Lee W.J., Sun W.Z. et al. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study // PLoS One. 2012. Vol. 7. e. 49113.
39. Левин Я.И. Депрессия и сон // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 29–32 [Levin Ya.I. Depressiya i son // Lechashchiy vrach. 2008. № 8. S. 29–32 (in Russian)].
40. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистая деменция у пожилых // РМЖ. 1997. Т. 5 (20). С. 45–56 [Yakhno N.N., Damulin I.V. Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistaya dementsiya u pozhilykh // RMZh. 1997. T. 5 (20). S. 45–56 (in Russian)].
41. Levine D.A., Galecki A.T., Langa K.M. et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke // J. Am. Med. Assoc. 2015. Vol. 314. P. 41–51.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Рациональная фармакотерапия депрессии, осложненной неврологической симптоматикой: хронической болью и инсомнией

К.м.н. А.В. Кучаева, д.м.н. М.Л. Максимов

КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние психолептиков на пациентов с депрессией, осложненной неврологической симптоматикой, для оптимизации психофармакотерапии.

Материал и методы: в ретроспективном исследовании приняли участие 50 пациентов с диагнозом «непсихотическое рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести, с неврологическими симптомами» (F33.11 по МКБ-10), находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань, 2018 г). Дозирование психолептиков проанализировано с использованием установленных суточных доз (Defined Daily Dose, DDD-УСД), определенных анатомо-терапевтическо-химической классификацией. Пациенты получали лечение: антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, бромиды, нестероидные противовоспалительные средства или их комбинации. Для оценки тяжести депрессии в динамике использовали шкалу Гамильтона (HDRS), для измерения интенсивности боли — визуальную шкалу интенсивности боли Вонг — Бейкер, для оценки качества сна — опросник Лидса LSEQ (Leeds Sleep Questionnaire), для оценки лечения депрессии с хронической болью и инсомнией — метод минимизации затрат.

Результаты и обсуждение: комбинация амитриптилина, сульпирида и бромкамфоры (Доброкам) в указанных дозах-единицах (DDD-УСД), по мнению врачей-неврологов, наиболее эффективна при депрессии с хроническим болевым синдромом и инсомнией.

Стационарное лечение больных инсомнией амитриптилином, феназепамом и бромкамфорой (Доброкам) сокращало среднюю длительность госпитализации, улучшало качество жизни больных, снижало частоту обращений за неврологической помощью. Частота сердечных сокращений при применении бромкамфоры снижалась в лечении инсомнии у пациентов с изучаемой нами депрессией, при применении других изучаемых нами лекарственных средств — амитриптилина, сульпирида, феназепама — увеличивалась.

Монолечение инсомнии бромкамфорой (Доброкам) оказалась дешевле, чем другими психолептиками, при изучаемой нами депрессии с неврологическими симптомами.

Выводы: результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать изученные нами лекарственные средства — амитриптилин, сульпирид, феназепам, бромкамфору (Доброкам) — в лечении депрессии, осложненной неврологическими симптомами.

Ключевые слова: депрессия, хроническая боль, возраст, профессиональная адаптация, инсомния, седативные средства, рациональная фармакотерапия.

Для цитирования: Кучаева А.В., Максимов М.Л. Рациональная фармакотерапия депрессии, осложненной неврологической симптоматикой: хронической болью и инсомнией // ПМЖ. 2018. № 12(1). С. 10–15.

ABSTRACT

Rational pharmacotherapy of depression, complicated by neurological symptoms: chronic pain syndrome and insomnia

A.V. Kuchaeva, M.L. Maximov

Kazan State Medical Academy

Aim: to study the effect of psycholeptics in patients with depression complicated by neurological symptoms for psychopharmacotherapy optimization.

Patients and Methods: 50 patients were involved in the retrospective study with a diagnosis of non-psychotic recurrent depressive disorder, current episode of moderate severity, with neurological symptoms (F33.11 ICD-10), hospitalized in SAHI (State Autonomous Healthcare Institution) «Behterev Republican Clinical Psychiatric Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan» (Kazan), 2018. Dosing of neuroleptics was analyzed using Defined Daily Doses (DDD), certain Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. Patients received the following treatment: antidepressant drugs, tranquilizers, neuroleptics, bromides, non-steroidal anti-inflammatory drugs or combinations thereof. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was used to determine the severity of depression in follow-up, to measure pain intensity — Wong-Baker Faces Pain Scale, to evaluate sleep quality — Leeds Sleep Questionnaire, to assess the treatment of depression with chronic pain syndrome and insomnia — Cost Minimization Method.

Results: the most effective in depression, with chronic pain syndrome and insomnia, is the combination of amitriptyline, sulpiride and bromkamphora (Dobrocam) at the Defined Daily Doses (DDD) according to neurologists.

Hospital treatment of patients with chronic insomnia with amitriptyline, phenazepamum and bromkamphora (Dobrocum) reduced the average time duration of hospitalization, improved the quality of patients' life, reduced frequency of seeking neurological care. Administering of bromocamphora reduced the heart rate in the treatment of insomnia in patients with the studied depression, while with the use of other studied sedatives (amitriptyline, sulpiride, phenazepamum) it was increasing. Monotherapy of insomnia with bromkamphora (Dobrocum) was cheaper than other drugs in studied depression with neurological symptoms.

Conclusion: the results of the study allow us to recommend the following studied drugs: amitriptyline, sulpiride, phenazepamum, bromkamphora (Dobrocum) in the treatment of depression, complicated by neurological symptoms.

Key words: depression, chronic pain, age, occupational adaptation, insomnia, sedatives, rational pharmacotherapy.

For citation: Kuchaeva A.V., Maximov M.L. Rational pharmacotherapy of depression, complicated by neurological symptoms: chronic pain syndrome and insomnia // RMJ. 2018. № 12(1). P. 10–15.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, среди пациентов, страдающих хроническими болями с инсомнией, депрессивные расстройства встречаются в 4 раза чаще [1–4].

Инсомния (бессонница) при депрессии, осложненной болью, представляет собой клинический синдром, который характеризуется расстройством ночного сна и связанными с этим нарушениями в период дневного бодрствования, возникающими, даже когда времени и условий для сна достаточно [5]. В таком понимании распространенность инсомнии в общей популяции оценивается в 9–15%, при депрессии с хронической болью — в 16–25% [6]. Кроме высокой распространенности, клиническое значение инсомнии при депрессии, осложненной болью, определяется негативным влиянием, которое она оказывает на социальные аспекты, показатели экономической деятельности и состояние здоровья человека. Снижение производительности труда у больных депрессией с неврологической симптоматикой связано не столько с отсутствием на рабочем месте, сколько со снижением производительности труда при продолжении работы во время болезни. При этом экономические потери во втором случае у пациентов с депрессией с неврологической симптоматикой оказываются даже более высокими: они составляют 79% от всех экономических потерь [7, 8]. Показано, что ежегодные расходы на медицинскую помощь у пациентов с депрессией, осложненной болью и инсомнией, на 26% превышают таковые у пациентов без инсомнии. Как само это состояние, так и лечение психолептиками повышает риск дорожно-транспортных происшествий в 3 раза [9]. Для проведения рациональной фармакотерапии у пациентов с депрессией, осложненной неврологической симптоматикой, необходимы дополнительные исследования.

Цель: изучить влияние психолептиков на пациентов с депрессией, осложненной неврологической симптоматикой, для оптимизации психофармакотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании приняли участие 50 пациентов с диагнозом «непсихотическое рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести, с неврологическими симптомами» (МКБ-10 F33.11), находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань, 2018 г.). Из 50 пациентов женщин было 37, мужчин — 13, возраст — 16–90 лет, средний возраст — 53 года. Пациенты получали лечение

антидепрессантами, транквилизаторами, нейролептиками, бромидами, нестероидными противовоспалительными средствами или их комбинациями. Основным методом исследования был клиничко-психопатологический с использованием анкетирования, анализа анамнестических сведений, для оценки частоты сердечных сокращений использовали пульсометр. Изучена структура назначения психолептических лекарственных средств при рекуррентной депрессии с болью и инсомнией. Дозирование психолептиков проанализировано с использованием установленных суточных доз (Defined Daily Dose, DDD-УСД), определенных анатомо-терапевтическо-химической классификацией. Для оценки тяжести депрессии в динамике использовали шкалу Гамильтона (HDRS), для измерения интенсивности боли — визуальную шкалу интенсивности боли Вонг — Бейкер, для оценки качества сна — опросник Лидса LSEQ (Leeds Sleep Questionnaire), для оценки лечения депрессии с хронической болью и инсомнией — метод минимизации затрат. Диагнозы заболеваний соответствовали принятой в Российской Федерации Международной классификации болезней — МКБ-10. Статистическая обработка материалов проведена с использованием стандартного пакета программ Statistica 6 for Windows с параметрическими показателями оценки сравниваемых величин (критерий Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По статистическим данным, из 50 обследуемых нами пациентов с депрессивными расстройствами у 78% (39 пациентов) была выявлена: головная боль (R51) — у 58%, боль, не классифицированная в других рубриках (R52) — у 42%, с бессонницей (F51.0) — у 100%, что позволяет нам предположить наличие связи между депрессией, болью и инсомнией. Отмечена высокая коморбидность депрессии и инсомнии с различными заболеваниями: частота выявления ишемической болезни сердца у больных с инсомнией выше в 2 раза, болезней урогенитальной сферы — в 3 раза, неврологических заболеваний — в 4,6 раза [10]. Из 39 пациентов с хронической болью и инсомнией, страдающих депрессией: 32 женщины (82%), 7 мужчин (18%) ($p \leq 0,05$). Количественное преобладание женщин над мужчинами свидетельствует о том, что принадлежность к женскому полу у больных депрессией является значимым фактором для развития хронической боли с инсомнией. Большая ассоциированность развития хронической боли с инсомнией у больных депрессией, по-видимому, связана с цикличностью гормональных влияний у женщин [11].

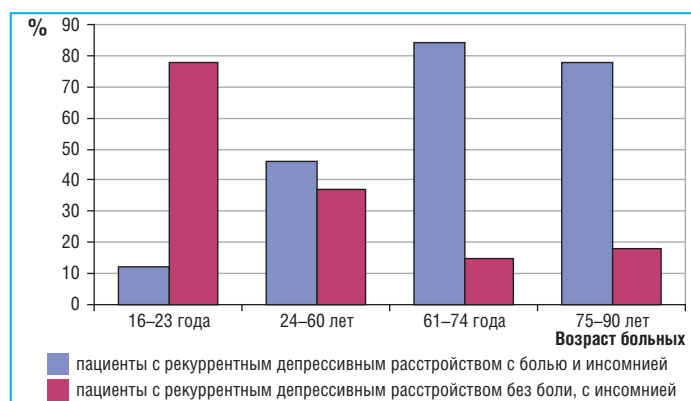


Рис. 1. Возрастная характеристика больных с депрессивным расстройством с болью и без боли с инсомнией ($p < 0,05$)

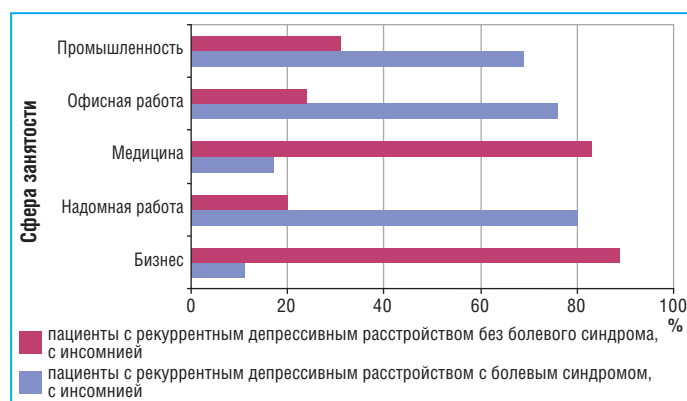


Рис. 2. Распределение пациентов с рекуррентной депрессией с болевым синдромом и без болевого синдрома с инсомнией по занятости в различных сферах деятельности

Нами было изучено распределение больных по возрасту (рис. 1). Выявлено, что в выборке больных с депрессивным расстройством без боли с инсомнией самая низкая их частота приходится на юношескую возрастную группу (16–23 года) ($p < 0,05$). По-видимому, это объясняется наибольшей сохранностью биологических ресурсов у пациентов этого возраста, а также отсутствием сопутствующих соматических и неврологических заболеваний, которые чаще всего становятся источником депрессивных расстройств. В инволюционном возрасте у пациентов с депрессивным расстройством большая частота развития хронического болевого синдрома связана с выраженными функциональными ограничениями, недостаточной социализацией, наличием соматической и неврологической патологии [12].

Изучены взаимосвязи между рассматриваемым нами типом депрессии в наших выборках больных с родом их занятий и профессиональной деятельностью (рис. 2). Анализ данных свидетельствует о том, что с наибольшей частотой (72%) в общей выборке больных с рекуррентной депрессией, осложненной болью и инсомнией, доминируют профессионально не занятые пациенты ($p < 0,05$). При расспросах больных о связи «незанятости» с состоянием их здоровья было выявлено несколько вариантов причинно-следственных отношений: недостаточность биологических ресурсов для трудовой деятельности, отказ от трудовой деятельности, увеличивающей нагрузку на организм.

При сравнительном анализе распределения вариантов депрессивных расстройств по видам профессиональной деятельности видно, что в группе больных с изучаемым нами депрессивным расстройством без хронической боли с инсомнией с наибольшей частотой представлены работники сферы бизнеса, медицины, промышленности. Данное явление закономерно, поскольку известно, что работа в этих областях сопряжена со значительной степенью нервного напряжения ($p < 0,05$). В группе больных депрессией, осложненной хроническим болевым синдромом и инсомнией, в значительном количестве представлены офисные и надомные работники, которые отмечали, что сокращение «времени длительного пребывания на ногах» способствует меньшему проявлению хронической боли и инсомнии (см. рис. 2).

Изучаемая нами депрессия с хроническим болевым синдромом, осложненная инсомнией, является непосредственным показанием к назначению зарегистрированных

в Российской Федерации таких лекарственных средств, как антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, бромиды и нестероидные противовоспалительные средства. Традиционно при лечении депрессий с инсомнией как с хронической болью, так и без нее применяются антидепрессанты. Трициклический антидепрессант амитриптилин применяют в психиатрической и неврологической практике более 45 лет, благодаря чему получены обширные сведения о его эффективности [13, 14]. Наиболее эффективна с позиции редукции депрессивной и болевой симптоматики (шкала Гамильтона — 6 баллов; шкала интенсивности боли Вонг — Бейкер — 2 балла) была монотерапия антидепрессантом амитриптилином 300 мг/сут. С позиции рациональной фармакотерапии лечение ибупрофеном (производным пропионовой кислоты) в дозе не более 1 г/сут в течение не более 1,5–2,0 нед. является наиболее эффективным, безопасным и оптимальным по стоимости для пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с болевым синдромом и инсомнией. Сопутствующими нежелательными лекарственными реакциями у пациентов на фоне терапии амитриптилином были: запоры — у 42%, сухость во рту — у 35%, головокружение — у 27% ($p < 0,05$); на фоне лечения ибупрофеном: боль в эпигастриальной области — у 43% ($p < 0,05$).

Обнаружено, что наиболее эффективной при депрессивной рекуррентной депрессии с неврологической симптоматикой, с точки зрения врача-невролога, была комбинация: антидепрессант амитриптилин + нейролептик сульпирид + бромид бромкамфора (Доброкам). Нарушения сна не входят в показания к назначению нейролептиков сульпирида, но в опубликованных рандомизированных клинических исследованиях был получен положительный эффект этого препарата со стороны показателей сна при первичной инсомнии. При этом пациенты высказывали жалобы на скованность (41%), акатизию (24%), беспокойство (23%), усиление тревоги (12%) — побочные эффекты, вызванные приемом нейролептиков ($p < 0,05$). Пациентам с депрессивным расстройством, осложненным болевым синдромом и инсомнией, требовались большие суточные дозы препаратов в единицах DDD-УСД, что говорит о повышенной потребности пациентов с сопутствующей неврологической патологией в психолептических лекарственных средствах (табл. 1).

В норме частота сердечных сокращений должна составлять от 60 до 90 ударов в минуту. У всех изучаемых нами пациентов отмечали увеличение частоты сердечных

Таблица 1. Средние суточные дозы психолептиков у пациентов с непсихотической рекуррентной депрессией, осложненной болевым синдромом и без болевого синдрома, с инсомнией

Психолептические лекарственные средства	Непсихотическое рекуррентное депрессивное расстройство с инсомнией, DDD-УСД (M±m)	
	без болевого синдрома	с болевым синдромом
Амитриптилин	2,31±0,2*	2,86±0,23
Сульпирид	1,52±0,12*	2,77±0,17
Феназепам	1,94±0,03*	2,04±0,15
Бромкамфора (Доброкам)	0,78±0,01*	0,86±0,01
Нимесулид	1,09±0,02*	1,44±0,11

* $p < 0,05$

сокращений. 76% пациентов, отмечали снижение частоты сердечных сокращений при приеме бромкамфоры с 120 до 85 уд./мин ($p < 0,05$). Бромкамфору (Доброкам) применяли не только как седативное средство, но и как средство, способствующее наступлению естественного сна. Можно также отметить, что для достижения седативного эффекта врачи-неврологи назначали бромкамфору в дозах, меньших 1 DDD-УСД, что говорит о недостаточном дозировании данного лекарственного средства и соответственно меньшем клиническом эффекте. Применение бромкамфоры необходимо начинать с минимальной суточной дозы по 250 мг 2 раза в день, постепенно повышая дозу.

Антидепрессанты и нейролептики (в нашем случае амитриптилин и сульпирид) обладали также анальгетическим эффектом, потенцируя действие снотворного средства — бромкамфоры (Доброкам).

Для оценки качества сна из 50 пациентов были выделены две группы: 24 пациента получали амитриптилин и бромкамфору (Доброкам) и 26 пациентов получали феназепам и сульпирид. Согласно Питтсбургскому опроснику сна балл LSEQ «засыпание» был достоверно лучше в группе амитриптилина ($76,4 \pm 10,2$ мм) и бромкамфоры ($70,5 \pm 9,8$ мм), чем в группе феназепама ($64,1 \pm 4,2$ мм) и сульпирида ($60,1 \pm 3,1$ мм); различия между терапевтическими группами по этому показателю составили 6,36 мм ($p = 0,001$). Дополнительные показатели сна, включая такие пункты LSEQ, как качество сна ($p = 0,021$), пробуждения во время сна ($p = 0,040$), целостность поведения ($p = 0,024$), суммарный балл по пунктам 4, 5 и 6 (балл инсомнии), также улучшались в достоверно большей степени при терапии амитриптилином и бромкамфорой в сравнении с группой феназепама и сульпирида.

Нами была оценена фармакотерапия психолептическими средствами пациентов с изучаемой нами депрессией с неврологической симптоматикой. Анализируя стоимость лечения психолептиками, мы вычислили суммарные дозы препаратов на каждый случай, потребовавшиеся для купирования инсомнии у пациентов с изучаемой нами депрессией. В расчетах не была учтена стоимость терапии нежелательных лекарственных реакций, наблюдавшихся при применении психолептиков.

ДОБРОКАМ®

Добрый Сон

Безрецептурный препарат для нормализации сна

- ✓ Облегчает наступление естественного сна
- ✓ Помогает в борьбе с бессонницей
- ✓ Короткий курсовой прием – всего 10 дней



Р.У. ЛП-000141

Реклама

Таблица 2. Экономический анализ наиболее часто используемых психолептических средств для купирования инсомнии у пациентов с депрессией с хронической болью и без боли в моно- и комплексной терапии

Психолептики	Стоимость 1 DDD-УСД, руб.	Средние суточные дозы седативных средств в единицах DDD-УСД ($M \pm m$)	Средняя стоимость 10-дневного курса лечения, руб.	Суммарная стоимость курса лечения, руб.
Амитриптилин + сульпирид + феназепам + бромкамфора	1,8 5,7 2,6 2,3	2,86 $\pm$ 0,23 2,77 $\pm$ 0,17 2,04 $\pm$ 0,15 0,86 $\pm$ 0,01	144,7 178,6 150,8 83,3	558,3
Амитриптилин + сульпирид + бромкамфора	1,8 5,7 2,3	2,86 $\pm$ 0,23 2,77 $\pm$ 0,17 0,86 $\pm$ 0,01	144,7 178,6 83,3	407,2
Амитриптилин	1,8	2,86 $\pm$ 0,23	144,7	144,7
Феназепам	2,6	2,04 $\pm$ 0,15	150,8	150,8
Бромкамфора	2,3	0,86 $\pm$ 0,01	83,3	83,3

Все изучаемые лекарственные средства чаще всего применяли в комбинированной терапии с другими психолептиками и в дозах в 1,5–2 раза больше DDD-УСД, что значительно увеличивало стоимость курса терапии.

Наиболее часто встречаемые комбинации психолептиков, применяемых для купирования инсомнии у 25 пациентов с депрессией с хронической болью и без боли, представлены в таблице 2.

Купирование инсомнии у пациентов с депрессией с хронической болью и без боли психолептиками, такими как амитриптилин, феназепам, бромкамфора, происходит в более короткие сроки. Бромкамфору (Доброкам) для лечения инсомнии у пациентов с изучаемой нами депрессией применяли для усиления седативного эффекта. Монотерапия психолептиками обходится дешевле, чем комплексная терапия. Монотерапия инсомнии бромкамфорой дешевле, чем другими психолептическими средствами при изучаемой нами депрессии с неврологическими симптомами (см. табл. 2).

В монотерапии при лечении инсомнии у пациентов с изучаемой нами депрессией 8 пациентов получали терапию амитриптилином, 5 — сульпиридом, 6 — феназепамом и 6 — бромкамфорой (табл. 3).

Средняя длительность госпитализации при лечении инсомнии у пациентов с депрессией транквилизатором феназепамом составила в среднем 31 $\pm$ 2 дня, а средняя длительность госпитализации при лечении атипичным ней-

ролептиком сульпиридом — в среднем 41 $\pm$ 3 дня. Соответственно можно было раньше переходить к режиму частичной госпитализации (домашним отпускам).

Качество ремиссии у принимавших амитриптилин, феназепам и бромкамфору было более высоким, и домашние отпуска назначали на большее число дней. Стационарное лечение больных инсомнией амитриптилином, феназепамом и бромкамфорой сокращало среднюю длительность госпитализации, улучшало качество жизни больных, снижало частоту обращения за неврологической помощью. Частота сердечных сокращений при применении бромкамфоры снижалась в лечении инсомнии у пациентов с изучаемой нами депрессией, в отличие от других изучаемых нами психолептиков — амитриптилина, сульпирида, феназепамы, которые увеличивали частоту сердечных сокращений (см. табл. 3).

Место психолептических лекарственных средств в неврологической практике до конца не определено, и различия между ними носят неоднозначный характер. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать изученные нами психолептики для лечения депрессии, осложненной неврологической симптоматикой.

Таким образом, высокая распространенность пациентов с депрессией, осложненной неврологической симптоматикой, крайнее разнообразие и противоречивость оценок и мнений в отношении фармакотерапии этой патологии указывают на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Таблица 3. Показатели стационарного этапа лечения психолептиками инсомнии у пациентов с депрессией и хронической болью и без боли при монотерапии

Показатель	Амитриптилин	Сульпирид	Феназепам	Бромкамфора
Частота обращения за неврологической помощью	1 р./год — 54%, 1 раз в 0,5 года — 26%	1 р./год — 25%, 1 раз в 0,5 года — 31%, 1 раз в 3 мес. — 12%	1 р./год — 41%, 1 раз в 0,5 года — 34%	1 р./год — 37%, 1 раз в 0,5 года — 38%
Средняя длительность госпитализации, дней	35 $\pm$ 3	41 $\pm$ 3	31 $\pm$ 2	37 $\pm$ 2
Средняя суточная доза нейролептика для купирования одного приступа, мг	300	600	5	500
Показания к назначению	эффективен в качестве седативного средства, купирует депрессивную симптоматику	неэффективен в качестве седативного средства, не всегда купирует депрессивную симптоматику	эффективен в качестве седативного средства, не купирует депрессивную симптоматику	эффективен в качестве седативной терапии
Частота сердечных сокращений	увеличивает	увеличивает	увеличивает	уменьшает
Число домашних отпусков, дней	3 $\pm$ 1	6 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1

Выводы

1. Значимость факторов и частота их проявления у изучаемых нами пациентов с депрессией, осложненной неврологической симптоматикой:
 - выявлено преобладание женщин (82%) в сравнении с мужчинами по общей группе F33 ($p < 0,05$);
 - в возрасте 61–90 лет пациенты наиболее подвержены депрессии, сопряженной с неврологическими симптомами;
 - профессиональная принадлежность, связанная с социально напряженной работой в сфере обслуживания — бизнесе, промышленности, медицине, является predisposing фактором в частоте развития депрессивных расстройств, не осложненных хронической болью; в группе больных с депрессией с хронической болью и инсомнией с наибольшей частотой представлены работники офиса и надомной работы ($p < 0,05$).
2. Стационарное лечение пациентов с инсомнией амитриптином, феназепамом и бромкамфорой (Доброкам) сокращало среднюю длительность госпитализации, улучшало качество жизни больных, снижало частоту обращения за неврологической помощью. Частота сердечных сокращений при применении бромкамфоры снижалась в лечении инсомнии у пациентов с изучаемой нами депрессией, при применении других изучаемых нами психолептиков — амитриптилина, сульпирида, феназепама — увеличивалась.
3. Монотерапия инсомнии бромкамфорой (Доброкам) оказалась дешевле, чем другими психолептиками, при изучаемой нами депрессии с неврологическими симптомами.

Литература

1. Аведисова А.С., Бородин В.И. От некомплаенса к отказу от психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2015. Т.7. №6. С.316–318 [Avedisova A.S., Borodin V.I. Ot nonkomplaensa k otkazu ot psihofarmakoterapii // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2015. T.7. №6. S.316–318 (in Russian)].
2. Brower K.J., McCammon R.J., Wojnar M. et al. Prescription sleeping pills, insomnia, and suicidality in the National Comorbidity Survey Replication // J Clin Psychiatry. 2015. Vol. 72. №4. P.515–521.
3. Katzung B.G. Ed. Basic and Clinical Pharmacology. 7th ed. — Appleton and Lange, Stamford, CT, 2002. 1151 p.
4. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб., 1995. 565 с. [Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. SPb., 1995. 565 s. (in Russian)].
5. Полуэктов М.Г. Клинический алгоритм диагностического и лечебного выбора при инсомнии // Эффективная фармакотерапия. 2016. №12. С.22–28 [Poluektov M.G. Klinicheskii algoritm diagnosticheskogo i lechnogo vybora pri insomnii // Effektivnaya farmakoterapiya. 2016. №12. S.22–28 (in Russian)].
6. Бородин В.И., Пучков И.И. Отказы от психофармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами // Российский психиатрический журнал. 2013. №6. С.44–50 [Borodin V.I., Puchkov I.I. Otkazy ot psihofarmakoterapii u bol'nykh s depressivnymi rasstrojstvami // Rossijskij psichiatricheskij zhurnal. 2013. №6. S.44–50 (in Russian)].
7. Robinson D., Barker E. Tricyclic antidepressant cardiotoxicity // JAMA. 1976. Vol. 236(18). P.2089–2090.
8. Смулевич А.Б., Гиндикин В.Я., Аведисова А.С. и др. Применение психотропных средств в общесоматической сети // Журнал невропатол. и психиатр. 1985. Вып. 4. С.594–599 [Smulevich A.B., Gindikin V.Ya., Avedisova A.S. i dr. Primenenie psihotropnykh sredstv v obshchesomaticheskoy seti // Zhurnal nevropatol. i psichiatri. 1985. Vyp. 4. S.594–599 (in Russian)].
9. Сtryгин К.Н., Левин Я.И. Современная терапия инсомнии: роль зопиклона // Неврология и ревматология. 2010. №1. С.48–52 [Strygin K.N., Levin Ya.I. Sovremennaya terapiya insomnii: rol' zopiklona. Nevrologiya i revmatologiya. 2010. №1. S.48–52 (in Russian)].
10. Freemantle N., Anderson I.M., Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis // Br. J. Psychiatry. 2013. Vol. 177. P. 292–302.
11. Spielman A., Caruso L., Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment // Psychiatric Clinic of North America. 2015. Vol. 10. P. 541–553.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям всех органов и систем у детей и взрослых.
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Роль цереброваскулярной патологии в развитии деменции смешанного генеза

Профессор Г.Р. Табеева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Распространенность тяжелых когнитивных расстройств в популяции достаточно высока и увеличивается с каждым годом. Нередко возникают трудности классификации данных нарушений, что связано с высоким разнообразием клинической картины и сложным генезом нейропатологических форм угнетения когнитивных функций. В настоящее время деменция смешанного типа занимает 3-е место среди наиболее распространенных причин когнитивных нарушений. Цереброваскулярная дисфункция играет важную и неотъемлемую роль в развитии деменции не только сосудистого, но и нейродегенеративного генеза, подчеркивая общность обоих процессов и высокую значимость учета васкулярного фактора в практическом ведении больных. Помимо патоморфологических изменений, лежащих в основе различного типа когнитивных расстройств, неоднократно указывалось на схожесть факторов риска развития различных видов деменции. Контроль этих факторов риска остается ключевой стратегией профилактики всех типов слабоумия. В связи с отсутствием клинических рекомендаций по ведению пациентов с деменцией смешанного генеза представляется целесообразным использование лекарственных препаратов, доказавших высокий уровень эффективности у пациентов с различными нарушениями когнитивных функций.

Ключевые слова: деменция, сосудисто-дегенеративная деменция, когнитивные нарушения, факторы риска, Церебролизин.

Для цитирования: Табеева Г.Р. Роль цереброваскулярной патологии в развитии деменции смешанного генеза // РМЖ. 2018. № 12(1). С. 16–20.

ABSTRACT

Role of cerebrovascular disease in the development of mixed dementia

G.R. Tabeeva

Sechenov University, Moscow

The prevalence of severe cognitive impairment in the population is quite high and is increasing every year. Ordinary, it is difficult to classify these disorders, which is associated with a high diversity of the clinical performance and the complex genesis of neuropathological forms of inhibition of cognitive functions. Currently, dementia of mixed type ranks third among the most common causes of cognitive impairment. Cerebrovascular dysfunction plays an important and integral role in the development of not only vascular dementia, but neurodegenerative genesis, emphasizing the common of both processes and the high importance of registration of vascular factor in the practical management of patients. In addition to the pathomorphological changes that underlie various types of cognitive disorders, the similarity of risk factors for the development of various dementia types has been repeatedly pointed out. Control of these risk factors remains the key strategy for the prevention of all dementia types. In the absence of clinical guidelines for the management of patients with mixed dementia, it seems reasonable to use medications that have proven a high level of effectiveness in patients with various disorders of cognitive functions.

Key words: dementia, vascular-degenerative dementia, cognitive impairment, risk factors, Cerebrolysin.

For citation: Tabeeva G.R. Role of cerebrovascular disease in the development of mixed dementia // RMJ. 2018. № 12(1). P. 16–20.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время деменция представляет собой одну из основных причин утраты самостоятельности, повседневной активности, профессиональных навыков и нередко служит причиной выраженной инвалидизации, приводя к серьезным социально-экономическим последствиям в обществе и государстве в целом. Распространенность тяжелых когнитивных расстройств в популяции достаточно высока и увеличивается с каждым годом. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2010 г. в мире насчитыва-

лось около 35,6 млн человек, страдающих деменцией, и к 2050 г. прогнозируется трехкратное увеличение количества этих больных, что составит более 100 млн человек [1]. Нередко возникают трудности классификации данных нарушений, что связано с высоким разнообразием клинической картины и сложным генезом нейропатологических форм угнетения когнитивных функций. Заболевания, сопровождающиеся развитием деменции, можно условно разделить на 4 основные группы (табл. 1) [2].

Наиболее частыми формами деменции являются выраженные интеллектуально-мнестические расстройства при болезни Альцгеймера (БА), болезни диффузных телец Леви (БДТЛ), лобно-височной, сосудистой и смешанной формах деменции. Несмотря на уникальность патогенетических механизмов, приводящих к выраженным когнитивным расстройствам при различных формах деменции, все они связаны с наличием цереброваскулярной дисфункции, которая развивается на различных этапах течения и прогрессирования когнитивных нарушений.

Сосудисто-дегенеративные процессы в развитии деменции

Исторические представления о деменции оставались относительно скудными до начала XIX в. В течение длительного времени ученые последовательно описывали взаимосвязь между дементными нарушениями у пожилых людей и атеросклеротическим поражением мелких сосудов головного мозга, ассоциируя выраженные когнитивные расстройства с цереброваскулярной патологией. Данные расстройства получили название «артериосклеротическая деменция» [3]. После описания в 1907 г. Алоисом Альцгеймером гистопатологических изменений ткани мозга у пациентов со специфическими признаками когнитивных нарушений в виде накопления амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков (НФК) болезнь, позднее названную его именем, признавали формой первичной дегенеративной деменции. Однако изучение сосудистых изменений продолжалось, закладывая фундаментальные представления концепции сосудистой деменции. В 1974 г. V.C. Nachinski et al. [4] предложили рассматривать множественные инфаркты в мелких сосудах головного мозга как один из вариантов артериосклеротической деменции и в последующие годы мультиинфарктная деменция стала рассматриваться как самая частая цереброваскулярная причина слабоумия в пожилом возрасте. Появление

современных методов нейровизуализации и увеличение числа программ, используемых в МРТ-диагностике, позволило значительно расширить возможности верификации ишемических изменений головного мозга. Так, по данным нейровизуализационных исследований даже у когнитивно-сохранных пациентов можно было обнаружить наличие очагов лейкоареоза, которые коррелировали с когнитивной дисфункцией.

Сосудистые изменения в головном мозге являются универсальными у пожилых лиц с когнитивными нарушениями различного генеза. Хронические изменения стенок мелких сосудов при цереброваскулярных заболеваниях включают в себя липогиалиноз, артериолосклероз и церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА). Артериолосклероз, характеризующийся пролиферацией эндотелия, бляшкоподобными скоплениями белков плазмы, лимфоцитов и макрофагов, приводит к утолщению стенок сосудов, сужению их просвета, задержке кровоснабжения с гипоперфузией соседней паренхимы, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитию когнитивных расстройств [5, 6].

Высокая встречаемость данных морфологических изменений при различных формах дегенеративной патологии способствовала пересмотру некоторых представлений о патогенезе их развития и формированию концепции смешанной деменции как одной из наиболее частых причин когнитивного дефицита у лиц пожилого возраста.

Общность сосудистого и первично-дегенеративного процессов была продемонстрирована в ряде научно-исследовательских работ. Так, в патологоанатомическом исследовании, проведенном D. Zekry et al., у 50% больных с БА были выявлены сосудистые нарушения, в то время как в группе пациентов с диагнозом «сосудистая деменция» изменения, типичные для БА, наблюдались у 80% обследуемых [7].

В 1997 г. результаты исследования Nun Study продемонстрировали кумулятивный эффект влияния сосудистого и нейродегенеративного процессов поражения головного мозга на риск развития деменции в позднем возрасте [8]. В этом и последующих исследованиях распространенность смешанных сосудисто-дегенеративных форм нейропатологии среди случаев с деменцией колебалась от 14 до 44% [9, 10].

Y.S. Shim et al. провели исследование с целью изучения точности клинической диагностики БА [11]. На материале базы данных Национального центра по борьбе с БА сведения о 553 пациентах, подвергшихся аутопсии, были проанализированы ретроспективно. Выявлено, что 119 пациентов не соответствовали критериям БА. Из них 35 (29%) человек страдали БДТЛ, у 15 (13%) была диагностирована сосудистая деменция, у 14 (12%) – лобно-височная деменция.

В связи с тесными взаимоотношениями сосудистой и нейродегенеративной патологий, способных оказывать влияние друг на друга, а также в связи с наличием широкого спектра симптомов «перекрытия» рубрификация различных типов деменции является сложной задачей и представляет диагностические трудности [12]. Клинические исследования последних лет показывают важность сосудистой патологии в развитии снижения когнитивных функций различного генеза и высокую значимость учета этого фактора в практическом ведении данных больных [11].

Таблица 1. Нозологическая классификация деменции

Группа	Заболевания
Первичная деменция	Болезнь Альцгеймера. Лобно-височные дегенерации. Задняя корковая атрофия
Деменция при мультисистемных дегенерациях ЦНС («деменция-плюс»)	Деменция с диффузными тельцами Леви. Болезнь Паркинсона с деменцией. Кортикобазальная дегенерация. Прогрессирующий надъядерный паралич. Гепатолентикулярная дегенерация. Лобно-височная деменция с паркинсонизмом, с боковым амиотрофическим склерозом. Болезнь Гентингтона. Спиноцеребеллярные дегенерации
Вторичная деменция	Деменция при цереброваскулярных заболеваниях (сосудистая деменция). Метаболические/токсические энцефалопатии. Нормотензивная гидроцефалия. Посттравматическая энцефалопатия. Демиелинизирующие заболевания. Деменция при инфекционных заболеваниях. Аутоиммунные воспалительные энцефалопатии
Смешанная деменция	Болезнь Альцгеймера + цереброваскулярное заболевание. Болезнь Альцгеймера + деменция с тельцами Леви

ФАКТОРЫ РИСКА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИИ

Многие авторы отмечают общность факторов риска развития БА и сосудистой деменции (рис. 1).

В наибольшей степени изучено влияние артериальной гипертензии при БА и сосудистой деменции, которая сопровождается грубыми когнитивными расстройствами в пожилом возрасте. Длительно существующее повышенное артериальное давление приводит к ремоделированию сосудов головного мозга, изменению макро- и микроциркуляции, нарушению целостности кровеносных сосудов, развитию церебральной гипоперфузии и структурным и функциональным повреждениям головного мозга. Кроме того, происходят и морфологические изменения мелких артериол, кровоснабжающих наиболее уязвимые отделы головного мозга, отвечающие за когнитивные функции [13].

В проспективном клинико-морфологическом исследовании The Honolulu Asia Aging study было показано, что хроническая артериальная гипертензия может приводить к нарушению целостности сосудистой системы мозга и способствовать формированию ЦАА и нарушению клиренса β -амилоида ($A\beta$), положительно коррелирующего с ухудшением познавательных функций [14]. Пусковыми факторами для аккумуляции амилоидного белка являются снижение энергетического потенциала клетки, гипоперфузия ткани мозга и развитие оксидативного стресса.

В настоящее время также активно обсуждается влияние воспаления на развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов в головном мозге и когнитивных нарушений при БА. Было показано, что хроническая активация микроглии, осуществляющей макрофагальные функции в мозге, формирует кластеры активированных микроглиальных и астроцитарных конгломератов и активность этих реакций коррелирует с повышением уровней воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-1, IL-6) и фактор некроза опухоли [15], которые могли бы способствовать нейродегенеративному процессу. Клинические испытания на модели животных с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) показывают, что эти препараты могут снизить риск развития БА и, по-видимому, уменьшить осаждение $A\beta$.

В формировании нейропатологии при деменции смешанного типа огромное значение имеет ГЭБ, главной функцией которого является защитный физиологический барьер между центральной нервной системой и кровеносной системой. Ряд факторов риска (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет и пр.) вместе с патофизиологическими изменениями, сопровождающими процессы сосудисто-дегенеративной трансформации вещества головного мозга, приводят к нарушению функционирования ГЭБ, ускоряя снижение когнитивных функций [16, 17].

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенная форма деменции, являющаяся генетически детерминированным нейродегенеративным заболеванием, нейропатологическими признаками которого являются накопление амилоидных бляшек, состоящих из пептида $A\beta$, и НФК, представляющих собой нити гиперфосфорилированного τ -белка. Отложение токсического $A\beta$ связано с мутациями в гене, кодирующем белок APP (amyloid



Рис. 1. Факторы риска развития смешанной деменции

precursor protein – предшественник $A\beta$), генах преселина 1 и преселина 2, а также с аллельным носительством E4 гена APOE. Данные патологические маркеры положительно коррелируют с процессами дегенерации нейронов, нейровоспаления, активации микроглии, дисфункцией ГЭБ и прогрессированием когнитивных расстройств [18]. Однако накопление $A\beta$ происходит не только в паренхиме головного мозга, но и в церебральных сосудах, провоцируя тем самым развитие амилоидной ангиопатии, наличие которой может приводить к острой церебральной недостаточности [19–21]. Одновременно с этим патоморфологические данные выявляют такие изменения кровеносных сосудов, как снижение плотности капиллярной сети и повышение извитости сосудов [22]. В совокупности эти исследования показывают, что ЦАА и $A\beta$ ограничивают способность кровеносных сосудов нормально адаптироваться к физиологическим стимулам и создают потенциальный риск кровотечений и открытия ГЭБ в результате $A\beta$ -индуцированной дефектности сосудистой стенки.

Болезнь диффузных телец Леви (БДТЛ) предположительно является второй по распространенности причиной нейродегенеративной деменции после БА. Морфологическими особенностями у больных данной патологией являются отложения патологического белка α -синуклеина в виде телец Леви в нейронах мозговых областей. Также у данных пациентов обнаруживается выраженная атрофия мозга, атеросклеротические и холестериновые бляшки, приводящие к снижению церебрального кровотока и плотности микрососудистого русла и ассоциированные с дефицитом сосудистых эндотелиальных факторов роста вследствие отложения α -синуклеина [18]. Данные о распространенности цереброваскулярной патологии у пациентов с БДТЛ противоречивы. С одной стороны, у пациентов с сочетанной патологией выявляется меньше телец Леви в образцах аутопсии мозга, чем у пациентов с чистой формой БДТЛ, а их количество негативно коррелирует с выраженностью сосудистых изменений (атеросклероз, инфаркты и патология малых сосудов), что предполагает значение их кумулятивного эффекта в формировании деменции в этих случаях [23]. С другой стороны, ЦАА и НФК достоверно коррелируют с наличием телец Леви.

Лобно-височная деменция (ЛВД) представляет собой группу нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением лобных и височных долей головного мозга. Первые симптомы ЛВД появляются в возрасте до 65 лет и часто носят наследственный характер. ЛВД в настоящее время включает около 15 различных нозологий, одна из которых болезнь Пика [2]. Нейропатологические

признаки этих заболеваний включают в себя глиоз, потерю нейронов, поверхностную губчатую дегенерацию, атрофию лобной и височной долей и снижение метаболизма в данных областях мозга [24]. Клинические проявления данной группы дегенераций характеризуются широким спектром поведенческих нарушений, расстройств личности, грубыми интеллектуально-мнестическими расстройствами и прогрессирующей афазией. В настоящее время имеется недостаточно доказательств, указывающих на роль цереброваскулярной патологии при развитии данных нейродегенеративных процессов. По результатам некоторых аутопсий было отмечено высокое влияние патологии мелких сосудов на прогрессирование этой группы заболеваний [24].

Понятие «смешанная деменция» подразумевает сочетание различных патогенетических механизмов снижения когнитивных функций. При этом в клинической практике встречаются комбинации одновременного развития БА и сосудистой патологии, БДТЛ и БА, а также сочетание одновременно трех данных заболеваний [25]. Смешанная деменция является одной из основных причин снижения когнитивных функций у пациентов пожилого возраста [26]. В исследовании Hisayama Study из 275 случаев деменции при анализе аутопсийного материала 45% были классифицированы как БА, 30% – как сосудистые когнитивные расстройства и 5% – как смешанная деменция [27]. Представленность всех этих типов патологии нарастала с возрастом, особенно после 85 лет. Исследование Honolulu Asia Aging Study (HAAS) на основании данных 443 аутопсий продемонстрировало, что микроваскулярная патология была преобладающим типом в 33% случаев деменции, альцгеймеровская патология – в 18,6% и смешанная – в 14,2% [28]. Эти данные, несомненно, демонстрируют, что частота встречаемости патологии смешанного типа у лиц с деменцией ставит ее на 3-е место среди наиболее распространенных причин слабоумия пожилого возраста. Цереброваскулярные механизмы развития деменции играют значимую и неотъемлемую роль в развитии грубых когнитивных расстройств.

Диагностика, профилактика и лечение смешанной деменции

Диагноз «смешанная деменция» устанавливается при одновременном наличии клинических и/или нейровизуализационных признаков дегенеративного и цереброваскулярного заболеваний [29], в случаях, когда течение и темпы прогрессирования когнитивных расстройств не укладываются в рамки одной болезни [30]. Наибольшее применение в практике нашли критерии верификации смешанной деменции, предложенные О.С. Левиным [30]. С целью диагностики данного расстройства, согласно предложенным критериям, необходимо выполнение одного и/или второго условия:

1. Наличие когнитивного дефицита, профиль и динамика, которого характерны для БА, в сочетании с анамнестическими данными и/или неврологическим дефицитом, указывающими на цереброваскулярное заболевание.
2. Сочетание МРТ-изменений, характерных для БА (в первую очередь атрофия гиппокампа) и сосудистой деменции (лейкоареоз, лакуны, инфаркты), особенно если нейровизуализационные признаки цереброваскулярного заболевания недостаточны для объяснения имеющегося у пациента когнитивного дефицита.

Согласно МКБ-10 смешанная деменция может быть диагностирована в тех случаях, когда клинико-инструментальные изменения одновременно удовлетворяют критериям и БА, и сосудистой деменции.

Контроль факторов риска остается ключевой стратегией профилактики различных типов деменции. Основываясь на данных многочисленных исследований, можно предполагать ведущую роль их коррекции в снижении риска самых распространенных типов деменции.

Процесс старения закономерно сопровождается некоторым снижением когнитивных способностей и одновременно является ключевым фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний. В их развитии ведущую роль играют изменения мозгового метаболизма и функции нейротрофических систем [31]. Нейротрофины структурно схожи с факторами роста, которые контролируют процессы выживаемости клеток, регулируют широкий спектр нейронных функций и участвуют в механизмах нейропластичности, памяти и обучении. При нейродегенеративных заболеваниях, прежде всего БА и болезни Гентингтона, были выявлены изменения уровней нейротрофинов, особенно фактора роста нервов (NGF) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [32]. В частности, сам NGF, выделяемый клетками некоторых отделов коры и гиппокампа, и его способность взаимодействовать со специфическими рецепторами оказывают заметное влияние на выживаемость холинергических нейронов мозга. Предполагается, что дисфункция NGF и его рецепторов лежит в основе селективного процесса дегенерации этих нейронов при БА. Данные экспериментальных исследований позволяют считать, что модуляция системы нейротрофических факторов может быть мишенью терапевтических стратегий для целого ряда связанных со старением неврологических расстройств, в частности деменции, инсульта и др. [32].

Одним из наиболее изученных в этом аспекте средств является **Церебролизин**, пептидный препарат, имитирующий действие естественных нейротрофических факторов. Предполагается, что терапевтический эффект Церебролизина связан с его потенциальной нейротрофической активностью [33]. Данные клинических исследований у человека, так же как и экспериментальных исследований на животных, показывают, что лечение Церебролизином повышает способность к обучению, улучшает память, стимулирует метаболические процессы и повышает способность нейронов к выживаемости. В этом контексте такой вид терапии может рассматриваться как «антивозрастная» коррекция [34]. Прямые доказательства модулирующего нейротрофического действия Церебролизина получены М. Stepanichev et al. [35]. Они исследовали возрастные изменения эндогенных нейротрофических систем в головном мозге экспериментальных животных и эффекты влияния Церебролизина на обучение и память, а также на уровни нейротрофинов и функционирование их рецепторов. Содержимое NGF и BDNF изучали с использованием иммуноферментного анализа. В этом исследовании Церебролизин продемонстрировал пронеуротрофические «антивозрастные» эффекты, модулируя активность NGF в неокортикальных отделах мозга. Эти данные указывают на способность Церебролизина непосредственно влиять на сигнальные пути, которые могут модифицировать систему нейротрофических факторов. В целом исследования Церебролизина на моделях *in vitro* и *in vivo* предполагают обсуждение нескольких возможных механизмов его действия [36]:

1) подавление процессов образования амилоидной бляшки путем регуляции белка – предшественника амилоида; 2) протекция нейронов от апоптоза и дегенерации посредством торможения кальпаина; 3) стимуляция синаптогенеза, способствующая увеличению синаптической плотности и эффективности нейротрансмиссии; 4) снижение влияния индукторов физиологического апоптоза на новорожденные клетки; 5) стимуляция нейрогенеза, приводящая к увеличению количества новых функционально активных нейронов.

За годы клинического применения Церебролизина накопился достаточный опыт, показывающий его высокую эффективность при различных типах когнитивных нарушений. Лечение Церебролизином сопровождается улучшением познавательных функций и функциональных показателей при умеренной и умеренно тяжелой деменции сосудистого и дегенеративного генезов. Большой мета-анализ, в который было включено 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивал эффекты Церебролизина (30 мл/день) в сопоставлении с плацебо по влиянию на когнитивные и функциональные параметры 784 пациентов с БА [37]. Церебролизин показал себя значительно более эффективным, чем плацебо, как по ключевым психометрическим шкалам, оценивающим разнообразие когнитивные домены, так и по шкалам оценки общего клинического впечатления. Во всех 6 включенных в метаанализ исследованиях рассмотрение нежелательных явлений не выявило различий Церебролизина с плацебо. Обобщенные данные рассмотренных работ свидетельствуют о благоприятном соотношении эффективности и безопасности Церебролизина при лечении пациентов с БА легкой и умеренной степени.

Оценка эффектов Церебролизина у пациентов с сосудистой деменцией проводилась в 21 РКИ, 6 из которых включены в крупный метаанализ, общий объем выборки составил 597 пациентов [34]. Во всех исследованиях Церебролизин назначался в виде внутривенных инфузий в дозах от 10 мл до 30 мл в день. Несмотря на некоторые различия в дизайне научно-исследовательских работ, получены схожие положительные результаты, которые продемонстрировал Церебролизин в отношении когнитивных функций (по данным тестов рисования часов, MMSE, ADAS-cog и ADAS-cog+, Trail-Making Tests 1 и 2) и параметров общего клинического впечатления и которые достоверно отличались от результатов в группе плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема прогрессирующих когнитивных расстройств является одной из наиболее актуальных и значимых с медико-социальной точки зрения. В связи со схожестью патогенетических механизмов при сосудисто-дегенеративных изменениях головного мозга, а также в связи с наличием широкого спектра симптомов «перекрытия» различных типов когнитивной дисфункции, все большее значение приобретает понятие смешанной деменции. У пациентов, страдающих смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями, происходит более быстрое прогрессирование заболевания в связи с кумулятивным эффектом патоморфологических изменений, сопровождающих данный тип расстройств. Одними из передовых и хорошо изученных терапевтических стратегий, направленных на компенсацию прогрессирования познавательных процессов, является коррекция факторов риска, приводящих

к развитию и прогрессированию деменции. Также на основании проведенных исследований представляется целесообразным использование лекарственных препаратов, показавших свою эффективность при различных по характеру формам когнитивных расстройств. Церебролизин является пептидергическим препаратом с доказанной эффективностью как при сосудистой, так и при нейродегенеративной патологии. Его использование может в долгосрочной перспективе обеспечить существенное преимущество в поддержании высокого уровня когнитивного функционирования у лиц пожилого возраста.

Литература

1. Wortmann M. Dementia: a global health priority-highlights from an ADI and World Health Organization report // *Alzheimers Res Ther.* 2012. Vol. 4 (5). P.40.
2. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 192 с. [Levin O.S. Algoritmy diagnostiki i lecheniya demencii. M.: MEDpress-inform. 2012. 192 s. (in Russian)].
3. Loeb C. The history of vascular dementia // *J Hist Neurosci.* 1995. Vol. 4 (2). P.121–126.
4. Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly // *Lancet.* 1974. Vol. 2 (7874). P.207–210.
5. Schreiber S., Bueche C.Z., Garz C., Braun H. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? – New insights from a rat model // *Exp Transl Stroke Med.* 2013. Vol. 5 (1). P.4.
6. Weller R.O., Boche D., Nicoll J.A. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy // *Acta Neuropathol.* 2009. Vol. 118 (1). P.87–102.
7. Zekry D., Hauw J.J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment // *J. Am Geriatr Soc.* 2002. Vol. 50 (8). P.1431–1438.
8. Snowden D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study // *JAMA.* 1997. Vol. 277 (10). P.813–817.
9. Chui H.C., Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies // *Alzheimers Res Ther.* 2015. Vol. 7 (1). P.21.
10. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W., Bennett D.A. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons // *Neurology.* 2007. Vol. 69 (24). P.2197–2204.
11. Shim Y.S., Roe C.M., Buckles V.D., Morris J.C. Clinicopathologic study of Alzheimer's disease: Alzheimer mimics // *J Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 35 (4). P.799–811.
12. Nelson P.T., Head E., Schmitt F.A. et al. Alzheimer's disease is not «brain aging»: neuropathological, genetic, and epidemiological human studies // *Acta Neuropathol.* 2011. Vol. 121 (5). P.571–587.
13. Pires P.W., Dams Ramos C.M., Matin N., Dorrance A.M. The effects of hypertension on the cerebral circulation // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013. Vol. 304 (12). P.1598–1614.
14. Shah N.S., Vidal J.S., Masaki K. et al. Midlife blood pressure, plasma beta-amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study // *Hypertension.* 2012. Vol. 59 (4). P.780–786.
15. Meraz-Rios M.A., Toral-Rios D., Franco-Bocanegra D. et al. Inflammatory process in Alzheimer's Disease // *Front Integr Neurosci.* 2013. Vol. 7. P.59.
16. Rosenberg G.A. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012. Vol. 32 (7). P.1139–1151.
17. Sagare A.P., Bell R.D., Zlokovic B.V. Neurovascular dysfunction and faulty amyloid beta-peptide clearance in Alzheimer disease // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012. Vol.2. a011452.
18. Bhaskar K., Konnerth M., Kokiko-Cochran O.N. et al. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor // *Neuron.* 2010. Vol. 68 (1). P.19–31.
19. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // *Neuron.* 2013. Vol. 80 (4). P.844–866.
20. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // *Неврол. журн. (Прил.)*. 2006. Т.1. С.4–12. [Mkhitarian E.A., Preorazhenskaya I.S. Bolezni' Al'tsgeimera I tserebrovaskuliarnye rasstroistva // *Nevrol. Zhurn. (Pril.)*. 2006. T.1. S.4–12 (in Russian)].
21. Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Роль нейродегенеративной патологии в формировании постинсультных когнитивных расстройств // *Consilium Medicum.* 2017. Т.2 (1). С.70–77 [Kovalenko E.A., Bogolepova A.N. Rol' nejrodegenerativnoj patologii v formirovanii postinsul'tnyh kognitivnyh rasstrojstv // *Consilium Medicum.* 2017. T.2 (1). S.70–77 (in Russian)].
22. Hunter J.M., Kwan J., Malek-Ahmadi M. et al. Morphological and pathological evolution of the brain microcirculation in aging and Alzheimer's disease // *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (5). e36893.
23. Ghebremedhin E., Rosenberger A., Rub U. et al. Inverse relationship between cerebrovascular lesions and severity of lewy body pathology in patients with lewy body diseases // *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010. Vol. 69 (5). P.442–448.
24. Rabinovici G.D., Miller B.L. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management // *CNS Drugs.* 2010. Vol. 24 (5). P.375–398.
25. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ. 2010. 255 с. [Levin O.S. Diagnostika i lechenie demencii v klinicheskoy praktike. M.: MEDpress-inform. 2010. 255 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Актуальные проблемы травмы периферических нервов

А.В. Маргасов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Травма нерва в структуре травматической патологии встречается не так часто, как повреждения других органов и тканей. Однако, если несвоевременно провести диагностику и радикальное лечение, поврежденная конечность может утратить свою функцию, несмотря на приложенные усилия по восстановлению поврежденных костей, мышц и сосудов. На фоне развития медицинской науки методы лечения травмы нерва не совершенствовались уже несколько десятков лет. Кроме методов лечения травмы нерва необходимо пересмотреть совокупность организационных и методических подходов, а также усовершенствовать хирургическую технику и обеспечить применение современных материалов для хирургического лечения. Следует помнить, что в случае инвалидизации при травме нерва пациент обречен на длительную реабилитацию, стойкую утрату трудоспособности, что оказывает негативный социальный и экономический эффект как для самого пострадавшего, так и для государства. Автором изучены существующие алгоритмы лечения травмы нерва, уточнены наиболее актуальные проблемы. В ходе анализа патоморфологических особенностей травмы нерва, оценки существующих методов хирургического лечения обобщены результаты множества разных исследований, внесены предложения по решению проблем хирургического лечения травмы нерва на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: травма нерва, нейротравматология, нейроимплантат, лечение нерва, стандарты лечения, тубулирование нерва.

Для цитирования: Маргасов А.В. Актуальные проблемы травмы периферических нервов // PMJ. 2018. № 12(1). С. 21–24.

ABSTRACT

Actual problems of peripheral nerve injuries

A.V. Margasov

Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

Nerve injury in the structure of traumatic pathology is not as common as injuries of other organs and tissues. However, if not timely conduct a diagnosis and radical treatment, an injured limb may lose its function, despite the efforts made to restore the injured bones, muscles and vessels. Despite the development of medical science, the treatment of nerve injury has not been improved for several decades. In addition to the treatment of nerve injuries, it is necessary to revise the set of organizational and methodological approaches, as well as to improve the surgical technique and apply modern materials for surgical treatment. It should be noted that in the event of disability in case of a nerve injury, the patient is doomed to long-term rehabilitation, permanent disability, which has a negative social and economic effect both for the victim and for the state. The author has studied the existing algorithms for the treatment of nerve injury and clarified the most pressing problems. During the analysis of pathological features of nerve injury and evaluation of existing methods of surgical treatment, a summary of the results of many different studies was made as well as suggestions to solve the problems of surgical treatment of nerve injury at all levels.

Key words: nerve injury, neurotraumatology, neuroimplant, nerve treatment, treatment standards, nerve tubulization.

For citation: Margasov A.V. Actual problems of peripheral nerve injuries // RMJ. 2018. № 12(1). P. 21–24.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия отмечается неуклонное увеличение частоты техногенных аварий, травматизма на производстве, травм, связанных с дорожно-транспортными происшествиями, бытового травматизма, несчастных случаев. Крайне остро стоит проблема локальных вооруженных конфликтов, терроризма и других боевых действий. Нередко случаются природные катаклизмы и стихийные бедствия. Все эти обстоятельства создают серьезные проблемы для здоровья человека, приводят к росту сочетанных и множественных повреждений.

Среди множества неврологических заболеваний травматическая патология периферической нервной системы занимает особое место, т. к. составляет примерно половину

от всех заболеваний периферической нервной системы человека и занимает 1-е место по степени утраты трудоспособности. Частота повреждений периферических нервов в мирное время составляет от 1,5 до 13%, а в период боевых действий достигает 20% от числа всех травм. Инвалидизация при всех травмах нерва достигает 60%.

Особенности посттравматических изменений нерва требуют особого организационного, лечебного, функционального подхода к восстановлению поврежденного нерва. Существующие подходы к лечению не позволяют в полном объеме восстанавливать поврежденные нервы, особенно в раннем посттравматическом периоде. В этой связи необходимо указать на основные проблемы оказания помощи при травме нерва и разработать усовершенствованный

Таблица 1. Раздел стандартов специализированной помощи при травме нерва Минздрава России: хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности предоставления
A16.24.001	Разделение или иссечение нерва	0,1	1
A16.24.002.001	Сшивание нерва с использованием микрохирургической техники	0,9	1
A16.24.003	Рассечение спаек и декомпрессия нерва	0,25	1
A16.24.006.001	Невротомия с применением микрохирургической техники	0,3	1
A16.24.007	Трансплантация нерва	0,2	1
A16.24.014.001	Аутотрансплантация периферического нерва с применением микрохирургической техники	0,2	1
A16.24.017.001	Транспозиция ветвей лицевого нерва с использованием микрохирургической техники	0,1	1
A16.24.018	Рассечение спаек и декомпрессия стволов нервных сплетений	0,3	1
A16.24.019	Невротизация	0,3	1

стандарт лечения травмы нерва. Следует акцентировать внимание на приоритетных задачах, таких как организация лечебного процесса, срочность хирургического лечения, клиническая эффективность, предупреждение осложнений. На настоящий момент существует стандарт лечения травмы нерва, а также разновидности методик лечения, однако их эффективность остается невысокой.

Цель данного теоретического исследования — изучение существующих алгоритмов и уточнение актуальных проблем лечения травмы нерва, создание новых подходов к лечению травмы нерва.

Задачи исследования:

- изучение руководящих документов и организационных подходов к лечению травмы нерва;
- анализ патоморфологических особенностей при травме нерва;
- оценка существующих методов хирургического лечения;
- обобщение результатов, внесение предложений по решению проблем лечения травмы нерва.

Методология данного исследования включает эмпирические (наблюдение, опрос), теоретические (аксиоматический метод, в его основе — существующие стандарты оказания медицинской помощи) и общелогические способы познания, к которым относится и структурно-функциональный, позволяющий систематизировать полученные данные и определяющий взаимосвязи между элементами данной системы.

Организация оказания медицинской помощи при повреждении периферических нервов

Основным документом, регламентирующим порядок оказания помощи пострадавшим с травмой нерва, является Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 616н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении отдельных нервов, нервных корешков и сплетений» [1]. В данном стандарте указано, что условием и формой оказания помощи является плановое стационарное лечение, вне зависимости от осложнений. Несмотря на то, что при травме нерва чаще используют первичный отсроченный шов, более оправданной тактикой является хирургическое лечение

нерва в раннем периоде, после получения повреждения, при соблюдении ряда условий. Однако эффективное хирургическое лечение травмы нерва невозможно без соответствующих специалистов, условий пребывания пострадавшего, технического оснащения стационара и специальных хирургических материалов. В связи с отсутствием в арсенале нейрохирургов специальных материалов для хирургического лечения нерва реконструктивные операции откладываются на поздние сроки от 3 мес. до года, к тому моменту, когда уже сформируются необратимые дегенеративные изменения в тканях. В стандартах специализированной помощи при травме нерва Минздрава России указаны усредненные значения частоты предоставления помощи, которые на практике весьма вариабельны, в данных стандартах также отсутствует метод тубулизации нерва (табл. 1).

В перечне используемых имплантатов имеется ограниченное количество изделий, которые редко используются или не применяются вовсе при хирургическом лечении поврежденного нерва (табл. 2).

Это связано в первую очередь с тем, что на рынке медицинских изделий отсутствуют специальные и высокоэффективные материалы для восстановления периферических нервов. Помимо этого, на настоящий момент не существует государственной программы финансирования разработок медицинских изделий для оказания экстренной специализированной и высокотехнологичной помощи, а частные инвесторы не готовы вкладывать денежные средства в рискованные и долгосрочные проекты, в результате чего ученые используют полученные гранты и премии только для первичной разработки, тогда как для сертифициро-

Таблица 2. Раздел стандартов специализированной помощи при травме нерва Минздрава России: перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека

Код	Наименование вида медицинского изделия	Усредненный показатель частоты предоставления	Среднее количество
6952	Заплата для твердой мозговой оболочки	0,25	1
6909	Фетр медицинский для заплат	1	1

ванных доклинических и клинических исследований требуются существенные финансовые поступления. Следует отметить, что на настоящий момент обеспечение государственных медицинских учреждений не позволяет в полном объеме выполнять все требования стандартов оказания медицинской помощи.

Большинство повреждений нерва восстанавливается без оперативного вмешательства, с ранним восстановлением функции. Восстановление функции зависит от времени и, в большей степени, от основных патологических процессов в нерве. Несмотря на то, что некоторые повреждения нерва восстанавливаются самостоятельно, в некоторых случаях хирургия — единственный способ лечения для устранения неврологического дефицита или невропатической боли [2]. Рекомендованные средние сроки лечения составляют 10 дней, что является только хирургическим этапом, тогда как необходимо контролировать поздний послеоперационный период, проводить лечебные мероприятия, раннюю реабилитацию. Нетрудоспособность может составлять от 3 мес. до года, в ряде случаев клиническим исходом становится инвалидность.

На настоящий момент существует возможность организовать в травмоцентрах первого и второго уровня оказания специализированной высокотехнологичной помощи при травме нерва в раннем периоде, используя современные разработки в этой области, а также применив неотложную форму оказания помощи: выполнение радикальных операций в первые 12–24 ч после поступления пострадавшего в медицинское учреждение. Это позволит сократить сроки лечения, затраты на длительную реабилитацию, предотвратить утрату нетрудоспособности, что окажет положительный экономический и социальный эффект.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ ТРАВМ НЕРВА

Дегенеративные изменения, происходящие в нерве после травмы, значительно отличаются от повреждений других органов и тканей и требуют применения специфических методов и материалов для эффективного лечения. Аксональная дегенерация развивается в зависимости от последовательности процессов в зоне травмы, распространяющихся и проксимально и дистально. Разъединенные аксоны и клетки дегенерируют путем апоптоза, названным «хроматолизис» [3]. Эта центральная дегенерация подобна тому, что происходит в других травмированных тканях, включая кожу и мышцу. Однако существенное различие нерва с другими тканями заключается в том, что валлеровская дегенерация дистального аксона начинается от зоны травмы моторного или сенсорного рецептора на отдаленном расстоянии. Валлеровская дегенерация начинается спустя 24–48 ч после повреждения периферического нерва, и дистальные аксоны и окружающий миелин перерождаются. Ближайший аксональный сегмент также дегенерирует назад к перехвату Ранвье, к месту последующего аксонального начала роста [4]. Чем раньше концы поврежденного нерва будут сопоставлены, тем меньше вероятность отставания валлеровской дегенерации от регенерации проросших аксонов. В ряде экспериментов на седалищном нерве животного установлено, что сшивание нерва сразу после пересечения препятствует развитию трофических изменений кожных покровов конечности.

Для обеспечения беспрепятственной регенерации нерва и профилактики послеоперационных осложнений нужны

определенные условия, которые позволят восстанавливать поврежденные нервы в раннем периоде. Регенерировавшие волокна первоначально меньше здоровых и отличаются диаметром осевого цилиндра и толщиной миелиновой оболочки. Достижение ими исходных размеров является необходимым условием восстановления нормальной функции. Если существует препятствие для врастания аксонов центрального отрезка нерва в тяжи нейролеммоцитов периферического отрезка (обширная травма, воспалительный процесс, гематома, наличие рубца), то аксоны центрального отрезка растут беспорядочно и могут образовать клубок, называемый невромой. При ее раздражении возникает сильная боль, которая воспринимается как происходящая из первоначально иннервируемой области, например как боль в ампутированной конечности (фантомные боли).

Анализируя имеющиеся данные, можно сделать вывод, что для достижения положительных результатов лечения травмы нерва в раннем периоде необходимо создать условия для формирования и продвижения конуса роста, такие как: защита от окружающих тканей, сохранение собственного аксоплазматического матрикса в пределах зоны роста, локальный противовоспалительный и антибактериальный эффект, отсутствие натяжения нерва. Кроме того, при наложении шва необходимо идентифицировать двигательные волокна и сопоставить пучки как можно точнее друг с другом без перегибов пучков. Концы поврежденных нервов не должны иметь обширных повреждений эпинеурия и нервных структур, а также внутритривольных гематом и признаков нагноения.

ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Большинство травм периферических нервов требуют хирургического лечения. Тактика хирургического лечения определяется видом травмы, формой повреждения как патогистологической, так и морфологической. Важную роль в выборе тактики лечения играет точная диагностика уровня повреждений. Для восстановления функции поврежденного нерва применяют разные оперативные приемы: эпинеуральный и межпучковый шов, межпучковую аутопластику, внешний и внутренний невролиз, невротизацию поврежденного нерва. Наиболее распространенным способом реконструкции нерва является эпинеуральный шов [5].

Лечение резаных и разможенных повреждений периферического нерва представляет основную проблему в восстановительной хирургии и регенеративной медицине. Хотя периферические нервы известны свойственной им способностью восстанавливаться, степень функционального восстановления зависит от ряда факторов, таких как: возраст пациента и общее состояние, тип нерва, срок, прошедший от момента повреждения до хирургического вмешательства, навыки хирурга, а также локализация и протяженность повреждения нерва [6].

Для сближения концов поврежденного нерва применяются следующие способы и приемы: придание конечности определенного положения; мобилизация центрального и периферического отрезков нерва на значительном протяжении; соединение разноименных нервов; этапный шов, перемещение нерва в новое ложе по более короткому пути; резекция кости для укорочения конечности. При повреждениях периферических нервов, которые сопровождаются диастазом более 3 см, на настоящий момент «золотым стандартом» лечения является аутоотрансплантация нерва [7]. Для восстановления

повреждения периферического нерва используют собственный нерв пациента или синтетический имплантат. Сила тракции в анастомозе влияет на физиологическое натяжение и тем самым на окончательный успех восстановления [8].

Основной задачей операции является более точное соединение пучков нерва и удерживание их в таком положении на срок, необходимый для прочного сращения эпинеурия. Основной причиной отказа от хирургического лечения травмы нерва в раннем периоде являются возможные осложнения: формирование невромы в области шва нерва, несостоятельность шва, вовлечение в рубец соединительной ткани, нагноение в области шва нерва, неточное сопоставление концов нерва.

Наиболее перспективным методом хирургического лечения является тубулиизация ушитого нерва при соблюдении определенной методики имплантации и правильном подборе материала имплантата. Трубочки показаны большим, у которых имеется небольшой диастаз нерва или аутогенный нерв недоступен для пересадки (или невозможно полностью восстановить дефект). Вместе с тем трубочки могут быть сделаны из кровеносных сосудов, мышцы и разных синтетических материалов, таких как силикон или полигликолевая кислота [5]. Техника тубулиизации с неабсорбируемыми или абсорбируемыми трубками показала многообещающие результаты экспериментально и клинически, когда использовалась для устранения диастаза нерва или при сшивании нерва [2]. Трубка нерва — трубчатая структура, разработанная для устранения диастаза нерва, защиты нерва от окружающей ткани (например, от формирования невромы) и направления аксональной регенерации в дистальную культю нерва [9].

Коллаген является более приемлемым (поскольку он доступен и им легко изолировать и укрывать), он обеспечивает адгезивность для различных типов клеток, что было эффективно продемонстрировано в лаборатории и клинически. Основной его недостаток — продолжительное время резорбции, необходимое для полного биологического распада, в пределах от 3 до 8 мес. Синтетические кондуиты нерва включают алифатические полиэфиры и основанные на сополиэфире, такие как эпсилон-поликапролактон, полигликолевая и полимолочная кислоты [3].

В то время как функциональные результаты от восстановительной трансплантации ограничены иммунологическими последствиями аллотрансплантации, такими как отторжение, регенерация нерва представляет собой дополнительную проблему. Клеточные методы лечения, особенно использование мезенхимальных стволовых клеток, представляются возможным вариантом лечения для усиления регенерации нерва [10]. Применение 3D-моделирования в медицине предпослало возможность использовать данную технологию для создания объемных моделей нейрокондуита в местах разветвления нервных стволов. Микроканалы, напечатанные 3D-способом, направляют рост и образуют аксональные пути через все каналы. Это приводит к отдельным аксональным путям в каналах, где шванновские клетки связываются в аксональные пути в середине канала и соединяются с эпителиальными клетками периферического конца аксона [11].

Перечисленные методики имеют ряд недостатков и не могут применяться при всех видах травм периферических нервов. В связи с вышесказанным становится очевидно, что существует реальная потребность в быстром и простом способе восстановления нерва, который можно применять

на этапе квалифицированной медицинской помощи и который обеспечит возможность соединения идентичных нервных пучков, условия для восстановления проводимости и направленного роста нерва, исключит возможные осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе изучения разноуровневых аспектов травматической патологии нерва проанализированы существующие алгоритмы и уточнены актуальные проблемы лечения травмы нерва. Изучены руководящие документы и организационные подходы к лечению травмы нерва, проведен анализ патоморфологических особенностей при травме нерва, оценены существующие методы хирургического лечения, обобщены результаты и проблемы лечения травмы нерва.

В целях решения основных проблем организации оказания помощи пострадавшим с травмой нерва необходимо создать на базе ведущей медицинской организации, оказывающей неотложную нейрохирургическую помощь, центра лечения травмы нерва для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в зоне ответственности, куда направлялся бы контингент пострадавших.

Быстрые дегенеративные процессы, развивающиеся после травмы нерва, морфологические особенности строения нерва, механические свойства составляют проблему при выборе сроков и объема оказания помощи.

После изучения имеющихся новых материалов и методов хирургического лечения нерва выявлено, что практически каждый метод в отдельности имеет свои недостатки и узкие показания как по морфологии, так и по патогенезу травмы нерва. Проблема оперативного лечения в раннем периоде может быть решена путем тубулиизации шва нерва или установки аутоотрансплантата, что позволит предупредить развитие послеоперационных осложнений, обеспечит раннее восстановление нарушенных функций конечности. Биоинертный биополимерный состав трубки снабжен противовоспалительными веществами, которые уменьшают воспалительные реакции в послеоперационном периоде. Отличительной особенностью данной методики является то, что сроки деградации трубки из биополимеров позволят восстанавливать нервы при больших дефектах и обеспечивать быстрый и беспрепятственный рост нерва [12].

Необходимо понимать, что сложные механизмы посттравматической дегенерации нерва требуют постоянного изучения, проведения экспериментов, применения новых материалов и методов. Несмотря на некоторые успехи в отдельных случаях, восстановление нерва не всегда происходит должным образом. Сохраняются определенные риски развития осложнений, на предупреждение которых направлены все современные методы лечения. Большое значение имеют организация оказания помощи, человеческий фактор, наличие необходимого оборудования и материалов.

Таким образом, для решения всех основных проблем лечения травмы нерва необходим комплексный, разноуровневый организационный и методический подход. Наличие узкоспециализированных центров лечения травмы нерва, эффективных методик хирургического лечения позволит оказывать эффективную высокотехнологичную медицинскую помощь в неотложном порядке, что сократит сроки лечения, окажет положительный социальный и экономический эффект.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Тревожные нарушения у больных с онкологическими заболеваниями: влияние на течение онкологического процесса и возможности коррекции

Профессор О.С. Левин¹, к.м.н. А.Ш. Чимагомедова², А.П. Арефьева¹

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

² ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Тревожные расстройства — наиболее распространенная группа психических заболеваний, которые нередко сопровождают тяжелые соматические заболевания, в т. ч. разнообразную онкологическую патологию. Примерно 30% онкологических больных страдают от той или иной формы психического расстройства, чаще всего тревоги или депрессии. Риск развития тревожных расстройств как среди лиц с текущими онкологическими заболеваниями, так и среди излечившихся от этих заболеваний выше, чем в среднем по популяции. Между тем тревожные расстройства часто не распознаются как специфическая патология, требующая особого внимания и длительной адекватной терапии, что ведет не только к хронизации психических нарушений, но и, возможно, неблагоприятно влияет на прогноз онкологического заболевания. В данной обзорной статье рассматриваются особенности тревожных расстройств у больных онкологическими заболеваниями, методы диагностики и коррекции.

Ключевые слова: тревога, депрессия, аффективные расстройства, онкологические заболевания, тофизопам, бупирон.

Для цитирования: Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Арефьева А.П. Тревожные нарушения у больных с онкологическими заболеваниями: влияние на течение онкологического процесса и возможности коррекции // РМЖ. 2018. № 12(1). С. 25–31.

ABSTRACT

Anxiety disorders in patients with cancer: influence on the course of the cancer disease and the possibility of its correction

O.S. Levin¹, A.Sh. Chimagomedova², A.P. Arefieva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow

Anxiety disorders are the most common group of mental illnesses that often accompany severe somatic diseases, including oncologic pathology. Approximately 30% of patients with cancer suffer from any form of mental disorder, most often — anxiety or depression. The risk of anxiety disorders among both persons with present cancer and recovered from these diseases is higher than the average for the population. Meanwhile, anxiety disorders are often not recognized as a specific pathology that requires special attention and long-term adequate treatment, which leads not only to chronicity of mental disorders, but also may adversely affect the prognosis of cancer. This article discusses the features of anxiety disorders in patients with cancer, diagnostic methods and their correction.

Key words: anxiety, depression, affective disorders, cancer, tofisopam, buspirone.

For citation: Levin O.S., Chimagomedova A.Sh., Arefieva A.P. Anxiety disorders in patients with cancer: influence on the course of the cancer disease and the possibility of its correction // RMJ. 2018. № 12(1). P. 25–31.

ТРЕВОГА ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ

Тревога — самое универсальное аффективное состояние, которое может возникать в отсутствие явной психиатрической патологии, практически у любого человека [1, 2]. Тревога подразделяется на физиологическую, соразмерно возникающую в ответ на реальную или предполагаемую угрозу, и патологическую, служащую проявлением тревожного расстройства. Последнее характеризуется частыми или постоянными опасениями, которые возникают по поводу реальных событий или обстоятельств, вызывающих озабоченность человека, но явно чрезмерны по отношению к ним. Диагноз тревожного расстройства предполагает, что сами больные могут не осознавать чрезмерность сво-

их опасений, однако при этом выраженная тревога должна вызывать у них дискомфорт. Симптомы тревожного расстройства часто наблюдаются у больных, обращающихся к врачам общей практики по поводу астении, нарушения сна, головокружения, разнообразных болевых синдромов, проявлений вегетативной дисфункции, при этом у большинства больных аффективные и соматоформные симптомы отмечались на протяжении многих лет до установления диагноза.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Тревожные расстройства — группа феноменологически близких, но этиопатогенетически разнородных психо-

патологических состояний. Принято выделять первичные, вторичные и ситуативные тревожные расстройства. В соответствии с DSM-5 (диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам) к *первичным тревожным расстройствам* отнесены: паническое расстройство, агорафобия без панического расстройства, специфические фобии, социальная фобия, сепарационное стрессовое расстройство, селективный мутизм и генерализованное тревожное расстройство. Обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство выделены в отдельные подгруппы [1, 3].

Вторичные тревожные расстройства могут возникать как закономерное проявление других заболеваний, таких как эпилепсия, тиреотоксикоз, феохромоцитома, гипогликемия, стенокардия, бронхиальная астма, мигрень, вестибулярная дисфункция, нарушения равновесия. Наконец, *ситуативная тревога* может возникать в ответ на стресс, в т. ч. при развитии соматического заболевания или госпитализации (например, тревога ожидания результата лабораторного исследования и т. д.). Преморбидные психиатрические заболевания служат фактором, предрасполагающим к развитию тревожной реакции в ответ на неопределенность будущего или появление угрожающего стимула, финансовые проблемы, нахождение в незнакомой местности.

Недооценка тревожного расстройства, его недостаточная терапия могут создавать трудности в коррекции общемедицинских проблем и быть фактором прогрессирования соматического заболевания. Особенно это характерно для заболеваний сердечно-сосудистой системы, при которых персистирующая гиперкатехоламинемия, сопряженная с тревожным расстройством, может усугублять кардиальную дисфункцию, провоцируя ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, утяжеляя течение артериальной гипертензии. Часто тревожное расстройство усугубляет течение и онкологического заболевания.

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Примерно 30% онкологических больных страдают от той или иной формы психического расстройства, при этом у 25% отмечается тревога, депрессия или их сочетание. Частота депрессии превышает 7%, панического расстройства — 5%, генерализованного тревожного расстройства — 4%.

Риск тревожных нарушений среди лиц как болеющих онкологическими заболеваниями, так и излечившихся от этих заболеваний выше, чем в популяции. Тревожные расстройства особенно часто наблюдаются у излечившихся от онкологических заболеваний больных и носят более стойкий характер при последующем наблюдении за ними, чем депрессия. Наличие тревоги оказывает негативное влияние на качество жизни и уровень социального функционирования.

Частота фобических нарушений у больных с онкологическими заболеваниями превышает таковую в общей популяции в 2,5 раза, а агорафобии — в 3,0–3,3 раза. Особенно часто у больных с теми или иными формами рака встречается посттравматическое стрессовое расстройство, частота которого достигает 33%. Частота пани-

ческого расстройства менее изучена, однако известно, что не менее 20% консультаций психиатра в региональном онкологическом центре за двухлетний период связаны с паническим расстройством и паническими атаками. Субсиндромальные расстройства встречаются с еще более высокой частотой. В то же время большинство случаев тревожных расстройств остаются нераспознанными, что ведет к низкому качеству жизни, отсутствию социальной поддержки и ухудшению исхода онкологического заболевания.

Тревожные расстройства могут быть вызваны эмоциональной реакцией на диагноз, сложное лечение, озабоченность возможными рецидивами и потенциальной угрозой летального исхода. Возможность рецидива, нередко наблюдаемого у больных злокачественным заболеванием, значительно повышает риск развития тревожного расстройства. Зависимость частоты психических нарушений от тяжести онкологического заболевания непостоянна. Более того, в терминальной фазе многие авторы отмечают снижение частоты депрессии, но частота тревожных расстройств неизменно растет. Тревога, как и депрессия, с которой она часто перекрывается, может влиять на скорость прогрессирования и частоту летальных исходов. Необходимы дополнительные исследования для выявления истинного влияния тревожных расстройств на течение онкологического заболевания.

Более 80% пациентов, которые прошли лечение химиотерапией или лучевой терапией, чувствуют связанную с тревогой хроническую усталость, которая может персистировать годами по завершении лечения онкологического заболевания. Нередко тревожные расстройства сопровождаются когнитивными жалобами, которые тем не менее имеют тенденцию к уменьшению при длительном наблюдении за пациентом. Более стойкий характер когнитивной проблемы выявлен после химиотерапии.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ ДИСТРЕСС КАК ТРИГГЕРНЫЙ ФАКТОР ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА

В качестве триггерного фактора тревожного расстройства в онкологической практике часто выступает психоэмоциональный дистресс — мультифакторное негативное эмоциональное переживание психологической (когнитивной, поведенческой, эмоциональной) либо социальной и духовной природы, которое может нарушать способность эффективно бороться с онкологическим заболеванием, влиять на физические симптомы и эффективность лечения. Дистресс формирует единый спектр состояния от естественных для нормального человека печали и страха, связанных с диагностикой потенциально фатального заболевания, до серьезных дезадаптирующих психологических проблем в виде депрессии, генерализованной тревоги, панического расстройства, социальной изоляции, духовного кризиса.

СТРАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КАК «ЭНДОФЕНОТИП» ТРЕВОГИ

Одной из наиболее частых психоэмоциональных проблем, связанных с тревогой у онкологических больных, является страх прогрессирования онкологического заболевания, который отмечается не менее чем в трети случаев. Страх прогрессирования следует дифференцировать с тревожным расстройством (в виде генерализованной тревоги, панического расстройства или агорафобии). Тем не менее в контексте онкологического заболевания

пациент сталкивается с реальными угрозами, которые угрожают его жизни.

Страх прогрессирования имеет биопсихосоциальную природу и основан на личном опыте переживания угрожающего жизни заболевания. Со страхом прогрессирования практически идентичен страх рецидивирования. Страх прогрессирования измеряется с помощью специальных опросников, содержащих от 2 до 10 пунктов. Примером может служить опросник страха прогрессирования (Fear of progression questionnaire — FoPQ), который оценивается с помощью 5-балльной шкалы. Каждый пункт соответствует одной из пяти характеристик: аффективные реакции, семейные вопросы, профессия, утрата автономии, контроль тревоги. Предложены сокращенные варианты данного опросника, состоящие из 12 пунктов (один из примеров такого опросника представлен в табл. 1).

Страх перед прогрессированием обнаруживается примерно у половины больных онкологическим заболеванием после успешно проведенного лечения. При этом не менее чем у 7% пациентов он достигает высокой интенсивности и остается стабильным в течение многих лет. Страх перед прогрессированием чаще наблюдается у лиц более молодого возраста, независимо от пола, характера проведенной терапии. Чаще наблюдается при более тяжелых соматических симптомах у лиц с высоким исходным уровнем невротизма, низким оптимизмом, низкой социальной поддержкой. Выявляется корреляция между выраженностью страха прогрессирования, низким качеством жизни и низким уровнем социального функционирования. Не отмечено зависимости страха прогрессирования от стадии болезни, характера химиотерапии. Страх прогрессирования может представлять собой адаптивную реакцию, которая становится у определенной части пациентов дисфункциональной. Он должен учитываться при проведении психотерапевтической работы с пациентом, при этом наиболее эффективна когнитивная поведенческая терапия.

Таблица 1. Опросник страха прогрессирования, краткая форма (FoPQ)

1. Меня охватывает тревога, если я подумаю, что моя болезнь может прогрессировать	_____
2. Я тревожусь перед каждым регулярным осмотром врача	_____
3. Я боюсь боли	_____
4. Меня гложет мысль, что я могу стать менее продуктивным в работе	_____
5. Когда я тревожусь, у меня появляются физические симптомы, например сердцебиение, боль в желудке и др.	_____
6. Меня беспокоит, что мои дети могут унаследовать мою болезнь	_____
7. Меня расстраивает, что я буду зависеть от посторонних людей в быту	_____
8. Я беспокоюсь, что на определенном этапе развития болезни я больше не смогу заниматься своим хобби	_____
9. Я боюсь тяжелых последствий медикаментозной терапии на течение моего заболевания	_____
10. Я беспокоюсь, что назначенные мне препараты могут быть опасными для моего организма	_____
11. Я беспокоюсь о том, что произойдет с моей семьей, если со мной что-то случится	_____
12. Я расстраиваюсь, что больше не смогу работать из-за своей болезни	_____

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТРЕВОЖНЫХ НАРУШЕНИЙ

Большинство специалистов, занимающихся изучением психоэмоционального состояния пациентов с онкологическими заболеваниями, разделяют мнение, что имеет место гиподиагностика тревожных нарушений, которая может быть связана с недостатком времени при врачебном осмотре, неправильной интерпретацией тревоги как ожидаемой нормальной реакции на диагноз рака, чрезмерным фокусированием на соматических жалобах и отнесением симптомов тревожного расстройства на счет онкологического заболевания. У практических врачей не всегда хватает времени, мужества и профессионализма заглянуть в глаза больному, расспросить его об эмоциональных проблемах. Ситуация осложняется и тем, что симптомы психического расстройства у онкологического больного не всегда соответствуют классическим психиатрическим критериям диагностики, что определяется сложностью механизмов взаимоотношения между злокачественными новообразованиями и тревожным расстройством.

Частым вариантом тревожных нарушений в онкологической практике является генерализованное тревожное расстройство. Согласно DSM-5 его признаками являются:

- A. Избыточная тревога и беспокойство в двух и более областях, в т. ч. в семье, в здоровье, в финансовой сфере, в школе и профессиональной сфере.
- B. Чрезмерная тревога и беспокойство возникают на протяжении большинства дней в течение трех месяцев и более.
- C. Тревога и беспокойство связаны с одним из нескольких симптомов:
 - 1) беспокойство;
 - 2) быстрая утомляемость;
 - 3) трудности концентрации;
 - 4) раздражительность;
 - 5) мышечное напряжение;
 - 6) нарушение сна.
- D. Тревога и беспокойство связаны с одним или несколькими из следующих вариантов поведения:
 - 1) выраженное избегание ситуации с возможным негативным исходом;
 - 2) трата времени и усилия для подготовки ситуации, в которой возможен негативный исход;
 - 3) дезорганизация поведения или процесса принятия решений вследствие беспокойства;
 - 4) необходимость повторных убеждений вследствие беспокойства;
 - 5) фокус тревоги и беспокойства не ограничены симптомами другого заболевания, например панического расстройства;
 - 6) тревога, беспокойство или физические симптомы вызывают клинически значимый дистресс и нарушения в других сферах функционирования;
 - 7) расстройство не связано с другим выраженным психологическим эффектом психоактивного препарата, общего соматического заболевания.

Для диагностики тревожного расстройства необходимо исследование с помощью специального опросника, например шкалы тревоги Бека, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы тревоги Гамильтона, однако подтверждение диагноза тревожного расстройства невозможно без структурированной клинической беседы с пациентом, основанной на приведенных выше критериях DSM-5.

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время тревожные расстройства являются наиболее распространенной группой психических заболеваний и связаны со значительными социальными ограничениями, которые усугубляются недостаточной диагностикой и неправильным или неадекватным лечением. Лечение тревожных нарушений у больных онкологическими заболеваниями может включать когнитивную поведенческую терапию, релаксирующие тренировки, музыкотерапию, гипнотерапию, дыхательную терапию, меры по гигиене сна. При синдроме хронической усталости необходимы регулярные физические упражнения, психосоциальная поддержка, йога, диетотерапия, адекватная коррекция анемии и дефицита железа, активирующие антидепрессанты, например бупропион, психостимуляторы, L-карнитин.

Фармакотерапия тревоги, в т. ч. у онкологических больных, включает бензодиазепины, азапироны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), атипичные нейролептики [4].

Бензодиазепины наиболее часто применяются в клинической практике для коррекции тревоги. По силе анксиолитического эффекта бензодиазепины подразделяют на высокопотенциальные (клоназепам и алпразолам) и низкопотенциальные (хлордiazепоксид, диазепам, феназепам и большинство других препаратов для приема внутрь). Клинический эффект бензодиазепинов опосредуется их взаимодействием с ГАМК-рецепторами, каждый из которых представляет собой макромолекулярный комплекс, включающий участок связывания бензодиазепинов (бензодиазепиновый рецептор) и лиганд-зависимый хлорный канал. В отличие от СИОЗС, терапевтический эффект бензодиазепинов проявляется уже после приема первой дозы. При этом они не оказывают серьезного влияния на сердечно-сосудистую систему, что делает их полезными при широком спектре соматических заболеваний, сопровождающихся тревогой. Но применение бензодиазепинов в средних и высоких дозах способно вызвать угнетение дыхания. Наиболее распространенные побочные эффекты бензодиазепинов связаны с угнетающим действием на центральную нервную систему (ЦНС). К ним относятся быстрая утомляемость, сонливость, нарушение концентрации внимания. Бензодиазепины также ухудшают когнитивные функции (в т. ч. память, способность к обучению) и могут вызывать атаксию и частые падения. Главным ограничителем применения бензодиазепинов, по-видимому, является риск возникновения физической зависимости и синдрома отмены [1, 4, 5].

Следует избегать назначения бензодиазепинов больным, у которых в анамнезе отмечались наркомания или лекарственная зависимость. Органические поражения мозга с когнитивными нарушениями также являются относительным противопоказанием к назначению бензодиазепинов, поскольку они могут вызвать расторможенное поведение и усугубить когнитивный дефект. Поскольку у больных с нарушением функции печени активные метаболиты бензодиазепинов могут накапливаться, эти препараты следует с осторожностью использовать у пожилых пациентов, даже если у них нет когнитивных нарушений. Аналогичные предосторожности должны соблюдаться и в отношении лиц, страдающих заболеваниями легких, особенно онкологическими, учитывая способность бензодиазепинов угнетать дыхание. Опасна комбинация бензодиазепинов с други-

ми средствами, угнетающими ЦНС, например алкоголем или барбитуратами, — это может привести к тяжелому угнетению дыхания с летальным исходом.

Тофизопам (Грандаксин) — представитель бензодиазепиновых анксиолитиков с наиболее благоприятным профилем безопасности, который позволяет широко применять препарат практически во всех областях медицины, в т. ч. в онкологической практике [6–9]. Грандаксин не имеет седативно-гипнотического действия, не нарушает выполнения психомоторной и интеллектуальной деятельности и, более того, обладает легким стимулирующим эффектом. Кроме того, тофизопам не вызывает миорелаксирующего действия и поэтому может применяться у пациентов с онкологическими заболеваниями, продолжающих выполнять свои профессиональные обязанности. Показано, что тофизопам особенно эффективен в отношении соматоформных (вегетативных) расстройств, сопровождающих тревогу [1].

Основной структурной особенностью тофизопама является расположение нитрогенной группы. Если у традиционных бензодиазепинов нитрогенная группа находится в положении 1–4, то у тофизопама — в положении 2–3. В силу этого тофизопам не связывается в ЦНС ни с бензодиазепиновыми, ни с ГАМК-рецепторами, но потенцирует связывание других бензодиазепинов с этими рецепторами. Показано, что места связывания тофизопама локализованы исключительно в проекциях нейронов стриатума. В связи с этим тофизопам обладает также смешанными особенностями как агонистов, так и антагонистов дофаминовых рецепторов. Назначение тофизопама не приводит ни к физической, ни к психической зависимости. После повторных назначений препарата не наблюдается развития толерантности к нему и синдрома отмены [10, 11].

Применение Грандаксина при тревожном расстройстве у пациентов с онкологическими заболеваниями оправдано как с точки зрения его анксиолитического, так и с точки зрения вегетостабилизирующего эффекта. Отсутствие седативного, миорелаксирующего эффектов позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях, не нарушая привычного распорядка жизни пациента. Возможно, что некоторый дофаминергический эффект Грандаксина обуславливает его активирующее действие и способствует определенной поведенческой коррекции [7, 8, 12, 13].

Азапироны — класс лекарственных препаратов с высоким сродством к серотониновым 5-HT_{1A}-рецепторам, расположенным на теле и окончаниях серотонинергических нейронов, а также на дендритах постсинаптических нейронов, с которыми контактируют серотонинергические клетки [11].

Из группы азапиронов в клинической практике в настоящее время применяется **буспирон (Спитомин)**, который первично зарегистрирован как препарат для лечения генерализованного тревожного расстройства [7, 14]. Препарат вошел в практику в 1980-е гг., и к настоящему времени накоплена достаточная доказательная база эффективности его использования при различных видах тревожных расстройств, включая тревожные расстройства у онкологических больных. Спитомин воздействует как на пресинаптические, так и на постсинаптические серотониновые рецепторы, выступая в роли серотонинового «стабилизатора». Спитомин не вызывает клинически значимых когнитивных и психомоторных нарушений, выраженного седативного и миорелаксирующего эффектов. Препарат оказывает анксиолитическое и антидепрессивное



Грандаксин®

Таблетки 50 мг №20 и №60

ТОФИЗОПАМ

АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН® (тофизопам)

Торговое название: ГРАНДАКСИН®. **Международное непатентованное название:** Тофизопам. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** 1 таблетка содержит 50 мг активного вещества – тофизопам, а также вспомогательные вещества: стеариновую кислоту 1 мг, магния стеарат 1 мг, желатин 3,5 мг, тальк 2 мг, крахмал картофельный 20,5 мг, лактозы моногидрат 92 мг, целлюлозу микрокристаллическую 10 мг. **Описание:** круглые, плоские таблетки в виде диска, белого или серовато-белого цвета, с фаской, с гравировкой "GRANDAX" на одной стороне и с риской на другой стороне, без запаха или почти без запаха. **Фармакотерапевтическая группа:** анксиолитическое средство (транквилизатор). **КОД АТХ:** N05B A23. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Фармакодинамика. Препарат из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина), оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным действием. Является психоветегативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных расстройств. Обладает умеренной стимулирующей активностью. Вследствие отсутствия миорелаксирующего эффекта препарат может применяться и у больных с миопатией и миастенией. Вследствие атипичности химической структуры, в отличие от классических бензодиазепиновых производных, Грандаксин в терапевтических дозах практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены. Грандаксин относится к дневным анксиолитикам. Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 2 часов, после чего концентрация в плазме снижается моноэкспоненциально. Тофизопам не кумулируется в организме. Метаболиты его не обладают фармакологической активностью. Выводится главным образом с мочой (60–80%) в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой и, в меньшей степени (около 30%), с калом. Период полувыведения составляет 6–8 часов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями; Реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; Расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); Климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); Предменструальный синдром; Кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); Алкогольный абстинентный синдром; Миастения, миопатии, нервные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата или любым другим бензодиазепинам; Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; Декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; Синдром остановки дыхания во сне (в анамнезе); Одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином; Непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. В отдельных случаях возможна застойная желтуха. Со стороны ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. **Аллергические реакции:** экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. **Опорно-двигательный аппарат:** напряжение мышц, боль в мышцах. **Дыхательная система:** угнетение дыхания. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Следует учитывать, что у пациентов с задержкой психического развития, пожилых больных, а также имеющих нарушения функции почек и/или печени, чаще, чем у других пациентов, могут наблюдаться побочные эффекты. Не рекомендуется применять тофизопам при хроническом психозе, фобии или навязчивых состояниях. В этих случаях возрастает риск суицидальных попыток и агрессивного поведения. Поэтому тофизопам не рекомендован в качестве монотерапии депрессии или депрессии, сопровождающейся тревогой. Необходима осторожность при лечении пациентов с деперсонализацией, а также органическим поражением головного мозга (например, атеросклерозом). У больных эпилепсией тофизопам может повышать порог судорожной готовности. Каждая таблетка Грандаксин® содержит 92 мг лактозы, что следует учитывать больным, страдающим непереносимостью лактозы (см. раздел Противопоказания). **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:** Грандаксин® существенно не снижает внимание и способность концентрироваться. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки 50 мг. По 10 штук в блистере. 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению упакованы в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить препарат при температуре от 15 до 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 5 лет. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** Отпускается по рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Грандаксин



Реклама 03_2018



Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

действие, нормализуя работу серотонинергической и дофаминергической систем. Среди его преимуществ — отсутствие развития лекарственной зависимости. Спитомин эффективен при различных формах тревожной депрессии. Он показан при генерализованном тревожном расстройстве, паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, синдроме вегетативной дисфункции, алкогольном абстинентном синдроме, предменструальном синдроме, а также в качестве вспомогательного средства при депрессии. Это один из тех немногих препаратов, которые эффективны у пациентов с мозжечковой атаксией. Кроме того, препарат может быть использован для лечения такого осложнения, как лекарственная дискинезия, связанная с применением препаратов леводопы при болезни Паркинсона. Буспирон обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и затем исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. В отличие от трициклических антидепрессантов, азапироны не оказывают неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему, тем не менее при их приеме возможны желудочно-кишечные нарушения, головная боль, иногда беспокойство, раздражительность и нарушения сна. Эти побочные эффекты редко бывают столь выраженными, что требуют отмены препарата. В некоторых случаях необходимо снижение дозы. В целом препарат существенно улучшает результаты лечения больных с разными формами тревожных и депрессивных расстройств. Комбинация буспирона с тофизопамом позволяет добиться более быстрого эффекта, не жертвуя безопасностью лечения.

Несколько крупных рандомизированных контролируемых клинических испытаний продемонстрировали эффективность СИОЗС в терапии различных типов тревожных расстройств. Хотя данные о сравнительной эффективности различных препаратов СИОЗС практически отсутствуют, можно полагать, что все они одинаково эффективны. Различия между препаратами касаются главным образом продолжительности периода полураспада и способности взаимодействовать с другими средствами. Одним из лучших препаратов в этой ситуации является **венлафаксин**, который можно принимать в дозе до 150 мг/сут. Венлафаксин помимо уменьшения тревоги, позитивно влияет на уровень хронической боли, которая в трети случаев после оперативного вмешательства имеет невропатический характер. Предпочтительнее использовать препарат венлафаксина длительного действия (**Велаксин** в капсулах) ввиду равномерного повышения концентрации в течение дня.

Длительный прием СИОЗС обеспечивает долговременную стабилизацию аффективного состояния пациентов [4, 15, 16].

Клиницисты часто предпочитают СИОЗС другим антидепрессантам, поскольку у них более благоприятный профиль побочных эффектов, что особенно важно для онкологических больных, они практически не создают серьезной опасности при передозировке. СИОЗС оказывают минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему. В противоположность этому *трициклические антидепрессанты* могут вызывать нарушения сердечной проводимости и падение артериального давления. К наиболее частым побочным эффектам СИОЗС относятся инициальное ухудшение тревоги, расстройства сна, головная боль. Нередко наблюдаются и желудочно-кишечные нарушения: тошнота, запор, понос, анорексия. Один из наиболее неприятных аспектов приме-

нения СИОЗС заключается в том, что они часто вызывают сексуальную дисфункцию у обоих полов, в частности снижение либидо и аноргазмию. Абсолютных противопоказаний к применению СИОЗС практически нет. Тем не менее их следует с осторожностью комбинировать с другими препаратами. СИОЗС тормозят активность различных изоферментов цитохрома P450 — семейства печеночных ферментов, осуществляющих метаболизм многих лекарственных препаратов. В результате концентрация в крови некоторых препаратов, если их назначают вместе с СИОЗС, может достигать токсического уровня.

Трициклические антидепрессанты в прошлом считались препаратами выбора при целом ряде тревожных расстройств, но в настоящее время их используют реже. Снижение их популярности объясняется не тем, что они менее эффективны, чем новые препараты, а скорее тем, что последние превосходят их по безопасности. Тем не менее трициклические антидепрессанты по-прежнему считаются высокоэффективным средством лечения различных тревожных расстройств. Эффективность СИОЗС позволяет предположить, что терапевтическое действие зависит от влияния на серотонинергическую систему, которое из трициклических антидепрессантов особенно выражено у кломипрамина.

Наиболее важными противопоказаниями к назначению трициклических антидепрессантов являются заболевания сердца, риск передозировки, закрытоугольная глаукома. С особой осторожностью трициклические антидепрессанты следует назначать пожилым людям, даже если у них нет сопутствующих заболеваний: у них велик риск падений, вызванных ортостатической гипотензией. С осторожностью назначают эти препараты и детям, учитывая возможный кардиотоксический эффект, а также подросткам в связи с относительно высоким риском передозировки в этой возрастной группе.

При интоксикации, вызванной трициклическими антидепрессантами наибольшая опасность связана с нарушением сердечной проводимости и развитием угрожающей жизни аритмии.

Другие препараты. Сравнительно малоэффективны как при паническом, так и при генерализованном тревожном расстройстве *β-адреноблокаторы*. Возможно, единственное установленное показание для β-адреноблокаторов — ситуативная тревога («тревога исполнения»), возникающая, например, во время экзамена или публичного выступления и являющаяся специфической формой социальной фобии. Основное преимущество этих препаратов перед бензодиазепинами заключается в минимальном влиянии на когнитивные функции. При «тревоге исполнения» β-адреноблокаторы назначаются однократно, но при необходимости возможен повторный прием.

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОГИ

Для лечения тревоги могут применяться гипнотерапия, кинезиотерапия, психодинамическая и когнитивная поведенческая психотерапия. Наиболее испытан метод когнитивной поведенческой психотерапии. Она предполагает влияние на когнитивные установки (представления, верования, предрассудки и т. д.), связанные со специфическими симптомами у данного конкретного больного. Больные обучаются распознавать патологические когнитивные установки, сопровождающие тревогу, например, они должны осознать, что избыточно реагируют на нор-

мальную висцеральную или соматосенсорную афферентацию. Затем больных обучают методикам, позволяющим уменьшить тревогу (например, дыхательным или релаксирующим упражнениям). Наконец, больным рекомендуют представить себе ситуацию, вызывающую тревогу, или реально оказаться в такой ситуации и на практике применить освоенные методики по борьбе с тревогой. Причем степень нагрузки во время подобной функциональной тренировки должна постепенно нарастать [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильный выбор препарата возможен только после установления точного диагноза, распознавания коморбидных состояний, сопутствующих соматических заболеваний. Например, у больных с тревожным расстройством нередко встречается депрессия, только при ее распознавании и коррекции лечение будет успешным. Кроме того, тревожные расстройства часто осложняются формированием зависимости от психотропных препаратов, что требует особого подхода к лечению [4, 17].

При ситуативном или первичном тревожном расстройстве могут быть назначены бензодиазепины коротким курсом, однако они неэффективны, если тревожное расстройство сочетается с депрессией, и нецелесообразны у больных, злоупотребляющих психотропными веществами. При необходимости более длительной терапии целесообразно назначение бупропиона. СИОЗС являются препаратами выбора в тех случаях тревожного расстройства, когда оно сопровождается симптомами депрессии, соци-

альной фобией или частыми паническими атаками [4, 15], что нередко встречается у пациентов с онкологическими заболеваниями.

У пожилых пациентов следует избегать бензодиазепинов, образующих активные метаболиты, которые могут накапливаться в организме. В этой возрастной группе предпочтительнее использовать тофизопам и/или бупропион, а из бензодиазепинов — лоразепам или алпразолам.

Литература

1. Вейн А.М., Дюкова Г.М. Воробьева О.В., Данилов А.Б. Панические атаки (неврологические и психофизиологические аспекты). СПб., 1997. 304 с. [Vejn A.M., Dyukova G.M. Vorob'eva O.V., Danilov A.B. Panicheskie ataki (nevrologicheskie i psihofiziologicheskie aspekty). SPb., 1997. 304 s. (in Russian)].
2. Holt R.I.G., Maj M. (eds): Comorbidity of Mental and Physical Disorders. Key Issues Ment Health // Basel, Karger. 2015. Vol. 179. P.81–87.
3. DSM-V. APA, 2013.
4. Мосолов С.Н. Основы психофармакологии. М.: Восток, 1996. 288 с. [Mosolov S.N. Osnovy psihofarmakologii. M.: Vostok, 1996. 288 s. (in Russian)].
5. Pakkanen B., Kanto J., Kangas L., Mansikka M. Comparative study of the clinical effects of tofizopam, nitrazepam and placebo as oral premedication // Br. J. Anaesth. 1980. Vol. 52(10). P.1009–1012.
6. Артеменко А.Р., Окнин В.Ю. Грандаксин в лечении психовегетативных расстройств // Лечение нервных болезней. 2001. Т.2. №1. С.24–27 [Artemenko A.R., Oknin V.Yu. Grandaksin v lechenii psihovegetativnyh rasstrojstv // Lechenie nervnyh boleznej. 2001. T.2. №1. S.24–27 (in Russian)].
7. Вейн А.М., Рябус М.В. Грандаксин в лечении эпизодической головной боли напряжения // Лечение нервных болезней. 2000. Т.1. №1. С.14–16 [Vejn A.M., Ryabus M.V. Grandaksin v lechenii ehpizodicheskoj glavnoj boli napryazheniya // Lechenie nervnyh boleznej. 2000. T.1. №1. S.14–16 (in Russian)].
8. Kanto J., Kangas L., Leppänen T. et al. Tofizopam: a benzodiazepine derivative without sedative effect // Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1982. Vol. 20(7). P.309–312.
9. Petőcz L. Pharmacologic effects of tofizopam (Grandaxin) // Acta Pharm Hung. 1993. Vol. 63(2). P.79–82.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврология в клинических примерах. 2-е Штульмановские чтения

7 декабря 2018, Москва

Председатель

Левин Олег Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии

В программе конференции:

- Наследственная амилоидная невропатия: возможности диагностики и лечения
- Поведенческие нарушения при болезни Альцгеймера ● Синдром Мюнхгаузена при синдроме леопарда
- Поведенческие нарушения болезни Паркинсона: от акайрии к обсессивнокомпульсивным расстройствам
- Психические нарушения при фокальных дегенерациях ЦНС ● Мир хорей ● Homo spinalis: о боли в нижней части спины
- Метавестибулярные расстройства ● Перекрученный мир: психологические особенности при цервикальной дистонии
- Головная боль и травма головы ● От злокачественного экзофтальма к энцефалопатии Хашимото
- Болезнь Паркинсона: в поисках... орексина ● Патогенез-обоснованная терапия ведения пациентов с болью в спине

Место проведения: Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

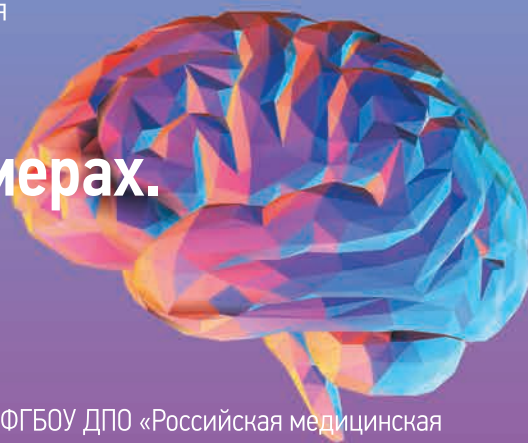
Проезд до ст. метро Краснопресненская, Баррикадная, Смоленская

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Заявка на оценку мероприятия отправлена в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

EEC Medical
Educational Event Coordinator



Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема

Д.м.н. Е.В. Екушева

ФГБОУ ДПО ИГК ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Когнитивные нарушения (КН) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. По прогнозам специалистов, к 2030 г. количество людей, страдающих деменцией, удвоится, а к 2050 г. — утроится и будет составлять более 130 млн человек. Пациенты с деменцией требуют существенных затрат, и наблюдается тенденция к их дальнейшему росту. В клинической практике пациент с КН, как правило, представляет непростую задачу для врачей различных специальностей в отношении диагностики и подбора эффективной терапии. Далеко не каждое снижение когнитивных функций является неуклонно прогрессирующим и приводит к развитию деменции. Своевременное выявление и назначение патогенетически обоснованной терапии принципиально важно, поскольку способствует функциональному восстановлению церебральных структур и предотвращает необратимые последствия. Последние годы все чаще обсуждается важность дифференцированного и своевременного применения препаратов нейропротективного и метаболического действия, необходимость длительного, возможно, постоянного применения лекарственных средств этого фармакологического направления, как и целесообразность комбинаций препаратов сосудистого и ноотропного действия, обладающих синергичными и взаимодополняющими эффектами.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, старение, нейропротективная терапия, холина альфосцерат, Церебро, идебенон, Нейромет.

Для цитирования: Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема // РМЖ. 2018. № 12(1). С. 32–37.

ABSTRACT

Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem
E.V. Ekusheva

Federal Medical and Biological Agency, Moscow

Cognitive impairment (CI) is one of the most urgent problems of modern medicine. According to projections of specialists, by 2030 the number of people with dementia will double, and by 2050 — triple, and will be more than 130 million people. Patients with dementia require significant costs, and there is a trend to their further growth. In clinical practice, a patient with CI, as a rule, is a tough call for physicians of various specialties in both the diagnosis and selection of effective therapy. Far from every decrease in cognitive functions is steadily progressive and leads to the development of dementia. Timely manifestation and pathogenetically reasonable treatment administration are of crucial importance, because they contribute to the functional recovery of cerebral structures, and leads to reversible consequences. In recent years, the importance of differentiated and timely use of drugs of neuroprotective and metabolic action, the need for prolonged, possibly continuous use of drugs of this pharmacological direction, as well as the advisability of combinations of vasoactive and nootropic drugs with synergistic and additive effects, have been increasingly discussed.

Key words: cognitive impairment, dementia, aging, neuroprotective therapy, choline alfoscerate, Cerebro, idebenone, Neiromet.

For citation: Ekusheva E.V. Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem // RMJ. 2018. № 12(1). P. 32–37.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные расстройства, или когнитивные нарушения (КН), являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, с которой сталкиваются врачи различных специальностей в клинической практике. Выраженные расстройства когнитивных функций нарушают бытовую, социальную и профессиональную деятельность, приводят к снижению качества жизни, а в ряде случаев к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих, что наиболее часто наблюдается у людей пожилого и старческого возраста. Распространенность КН, не достигающих степени деменции,

составляет 15–20% [1]. Показано, что по мере старения, частота встречаемости КН прогрессивно увеличивается: от 20% у людей 60–69 лет до более чем 40% — старше 85 лет [1].

На сегодняшний день в мире почти у 50 млн людей отмечается деменция, и каждый год регистрируется около 10 млн новых случаев этого заболевания [2]. По прогнозам специалистов, к 2030 г. количество людей, страдающих деменцией, удвоится, а к 2050 г. — утроится, и будет составлять более 130 млн человек [2, 3]. Пациенты с деменцией требуют существенных затрат, и наблюдается тенденция к их дальнейшему росту [2].

В большинстве случаев развитию деменции в течение длительного периода предшествуют малосимптомные расстройства когнитивных функций, поэтому основное внимание клиницистов должно быть направлено на своевременную диагностику, исключение потенциально курабельных состояний и заболеваний и максимально раннее начало терапии имеющихся недементных нарушений. На уровне первичного звена здравоохранения существуют значительные трудности в диагностике и последующей терапии КН. Возможными причинами этого являются отсутствие активных жалоб пациентов на когнитивный дефицит и явных клинических симптомов нарушений познавательной сферы, недостаточный навык врача при ее тестировании и сомнения клинициста в курабельности данной патологии. Так, при скрининговом обследовании пациентов старше 65 лет с целью выявления КН врачами общей практики деменция была обнаружена в 8,8% случаев, при том что 67% исследуемых не предъявляли каких-либо жалоб на нарушение когнитивных функций [4].

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ, КОГНИТИВНЫЙ РЕЗЕРВ

Когнитивные, или познавательные, функции представляют собой наиболее сложно организованные функции головного мозга, с помощью которых происходит процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Они развиваются сразу после рождения человека, их дальнейшее формирование происходит по мере взросления и обучения индивидуума, а также влияния социума. Важным фактором для развития КН является так называемый *когнитивный, или церебральный, резерв* — способность нейрональных структур головного мозга успешно функционировать в условиях повышенной нагрузки, при возрастных изменениях или при различных патологических процессах (инсульт, черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания и др.) [5]. Для этого требуется эффективная и динамичная интеграция как отдельных, так и взаимосвязанных корковых областей головного мозга.

Одним из факторов, определяющих степень когнитивного и нейропластического потенциала и обеспечивающих процессы обучения и памяти, является адекватное функционирование и пластичность синапсов в структурах центральной нервной системы (ЦНС) [6]. Поэтому неудивительно, что значительная потеря этих нейрональных образований при старении и различных по этиологии заболеваниях (первично-дегенеративных, включая болезнь Альцгеймера, сосудистых, вирусных, травматических и пр.) может клинически выражаться развитием нейропсихиатрических синдромов. В частности, при болезни Альцгеймера утрата синапсов тесно коррелирует с выраженностью когнитивного дефекта, причем синаптическая дисфункция за много лет предшествует гибели нейронов [6].

Помимо врожденных анатомо-функциональных особенностей церебральных структур, определяющее значение для формирования и поддержания когнитивного резерва имеют уровень интеллектуального развития и активное функционирование нейрональных структур головного мозга в течение всей жизни [7], в частности интеллектуальная деятельность, регулярная физическая нагрузка и активное социальное поведение, включая трудовую деятельность и досуг [8].

Факторы, поддерживающие когнитивный резерв и положительно влияющие на когнитивные функции:

- увеличение когнитивного резерва: поддержание высокой умственной активности, эмоциональная насыщенность, широкие социальные контакты, нейропсихологический тренинг;
- регулярные дозированные физические нагрузки;
- поддержание оптимальной массы тела;
- средиземноморская диета, умеренное употребление алкоголя;
- отказ от курения.

С помощью клинико-анатомических исследований продемонстрировано, что даже несколько лет образования могут увеличивать когнитивный резерв [5], а лица с высоким церебральным ресурсом имеют меньший шанс развития в дальнейшем умеренных КН и деменции [5, 9]. Наличие когнитивного резерва в значительной степени нивелирует неблагоприятное влияние различных патологических факторов на когнитивную сферу, включая существующие лакунарные инсульты и изменения альцгеймеровского типа [10].

У здоровых людей с помощью нейровизуализационных методов исследования продемонстрированы индивидуальные структурные и функциональные особенности головного мозга [11, 12], причем в имеющихся различиях определенную роль играет фактор пола, в т. ч. в процессе нормального старения [13, 14]. В частности, головной мозг женщин отличается большим количеством анатомических связей и более высоким уровнем энергопотребления в функционально значимых церебральных областях [15]. Это позволяет осуществлять интегрированные и высокоспециализированные процессы, требующие синхронизации межнейрональных связей и систем, а с другой стороны, приводит к большей уязвимости церебральных структур в условиях патологии и развитию различных нейродегенеративных заболеваний, например болезни Альцгеймера [15].

СТАРЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Топологическая структура головного мозга человека меняется в течение всей жизни, с возрастом происходит в первую очередь уменьшение его объема и массы, что обуславливает сглаживание борозд и извилин, расширение субарахноидальных пространств и желудочков, определяемых при нейровизуализационных исследованиях головного мозга. В период от 60 до 90 лет отмечается редукция гиппокампа на 35%, коры — на 15%, белого вещества мозга — на 25%, и протяженность миелинизированных аксонов уменьшается почти наполовину [16]. Толщина кортикального и субкортикального слоев головного мозга может меняться в течение одного года на 0,5–1,05%, что сопровождается снижением числа синаптических соединений и модулей нейронов, в т. ч. ответственных за контроль когнитивной деятельности, и соответственно уменьшением межнейрональных контактов и связей [16]. Данные исследований демонстрируют снижение общего количества нейронов в определенных церебральных областях на 45% к 90-летнему возрасту [17, 18].

При нормальном старении наблюдаются определенные особенности когнитивной сферы человека: замедление скорости реакции, переработки информации и тем-

па деятельности, затруднение длительной концентрации и большая утомляемость, более медленное усвоение новых навыков и редукция так называемого «подвижного» интеллекта — способности решать задачи, не опираясь на имеющиеся знания или опыт [5]. Однако при овладении вновь полученными навыками, независимо от возраста, человек без труда пользуется ими. С возрастом наблюдаются снижение объема оперативной памяти, определенные проблемы при обучении и запоминании текущей информации, некоторая ригидность мышления или сложности при смене программы совершаемых или планируемых действий. Замедление темпа познавательных процессов у людей в пожилом и старческом возрасте приводит также к снижению интегративных творческих способностей [7]. Возможными механизмами, лежащими в основе возрастных изменений когнитивных функций у человека, являются снижение уровня энергетического обеспечения интегративной и психической деятельности и преобладание тормозных процессов в общемозговой активности, характер и степень которых достаточно вариабельны.

На возникновение первых симптомов КН и их дальнейшее прогрессирование существенное влияние оказывает ряд факторов, многие из которых являются модифицируемыми или корригируемыми [5].

Корригуемые факторы:

- артериальная гипертензия;
- гиперлипидемия;
- сахарный диабет;
- дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты;
- ожирение;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- гиподинамия;
- низкий уровень образования.

Некорригуемые факторы:

- пожилой возраст;
- генетическая предрасположенность;
- семейный анамнез;
- женский пол;
- черепно-мозговая травма в анамнезе;
- депрессия в анамнезе.

Наличие и длительность артериальной гипертензии способствуют формированию субкортикального и перивентрикулярного лейкоареоза [19]. При этом даже эпизодическое повышение артериального давления (АД), в т. ч. во время сна, сопровождается не только развитием лейкоареоза, но и церебральной атрофии [5]. Показано, что более четверти случаев развития деменции у пожилых обусловлены неадекватной коррекцией у них артериальной гипертензии в среднем возрасте [19]. Имеющиеся данные свидетельствуют о важности выявления и последующего лечения сосудистых факторов риска КН, что позволяет уменьшить риск развития деменции в пожилом и старческом возрасте [20, 21], при этом особое внимание уделяется адекватной коррекции АД, что предотвращает в дальнейшем развитие лейкоареоза и церебральных инфарктов [22].

Важно заметить, что КН, в т. ч. деменция, не являются следствием возрастных изменений в процессе нормального старения; лишь снижение познавательных процессов у пожилых людей, сопровождающееся бытовой, профессиональной и социальной дезадаптацией, можно

относить к патологическому состоянию, требующему пристального внимания, обязательного диагностического скрининга (с исключением потенциально курабельных заболеваний) и дальнейших терапевтических воздействий.

НЕДЕМЕНТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

КН представляют собой снижение одной или нескольких познавательных функций по сравнению с ранее имеющимся уровнем [23]. КН могут иметь разную степень выраженности, они наблюдаются при большом количестве заболеваний, и в клинической практике такие пациенты оказываются на приеме у врачей разных специальностей.

Субклинические КН (СКН) возникают у людей в активном и трудоспособном возрасте, наблюдаясь в среднем у 12% населения [24]. Спектр жалоб при этом неспецифичен и включает повышенную забывчивость и утомляемость при умственной нагрузке, снижение концентрации внимания. Они беспокоят пациентов, заставляя повторно обращаться к врачу, но не подтверждаются данными нейропсихологического обследования и совершенно незаметны для окружающих людей [25].

Диагностические критерии СКН [25]:

- жалобы на стойкое ухудшение умственной работоспособности по сравнению с ранее имеющейся, возникшее без видимой причины;
- отсутствие отклонений от возрастной нормы при выполнении стандартных нейропсихологических тестов для диагностики КН;
- исключены умеренные и выраженные (деменция) КН;
- предъявляемые жалобы на нарушение когнитивных функций не связаны с текущими и/или установленными неврологическими (кроме нейродегенеративных заболеваний), психиатрическими, соматическими заболеваниями или использованием лекарственных препаратов.

Вместе с тем показано, что в 6,7% случаев у лиц, отмечающих СКН, в течение года развиваются легкие или умеренные КН [26]. Данные нейровизуализационных исследований демонстрируют у пациентов с СКН статистически значимое уменьшение объема энторинальной коры, ответственной за эпизодическую, семантическую и автобиографическую память [27], и наличие соответствующих биомаркеров в спинномозговой жидкости [25], что позволяет многим исследователям рассматривать СКН как наиболее раннюю стадию нейродегенеративных заболеваний [25, 27]. Результаты двух метаанализов свидетельствуют об увеличенном в 2 раза риске возникновения умеренных КН и деменции при наличии у пациентов СКН [28, 29].

При легких КН (ЛКН) наблюдается снижение познавательных функций, и отклонения можно обнаружить только при выполнении сложных нейропсихологических тестов. Наличие ЛКН не вызывает у пациентов профессиональной, социальной или бытовой дезадаптации. Пациенты с СКН и ЛКН представляют достаточно гетерогенную группу, включающую больных с тревожными, депрессивными, ипохондрическими и астеническими расстройствами, адекватная коррекция которых приводит к значимому клиническому эффекту, а также лиц с изначально большим когнитивным резервом и высоким интеллектуальным уровнем развития, снижение которого не всегда можно

обнаружить при использовании тестов, ориентированных на среднестатистический уровень. В этом случае важно ориентироваться на стойкость предъявляемых жалоб и толерантность к умственным нагрузкам в обычной жизни как на возможные симптомы развивающегося нейродегенеративного процесса на доклиническом уровне. Пациенты с СКН и ЛКН требуют динамического наблюдения, соблюдения поведенческих рекомендаций, оказывающих положительное влияние на когнитивные функции, и коррекции имеющихся факторов риска развития КН.

Пристальное внимание клиницистов последние годы привлекают *умеренные КН (УКН)*, заметные для пациента и окружающих его людей и являющиеся явным клиническим синдромом, подтвержденным с помощью данных нейропсихологического тестирования. При этом наличие УКН не вызывает профессиональной дезадаптации и не нарушает самостоятельности пациента в повседневной жизни. Модифицированные диагностические критерии синдрома УКН [30]:

- наличие КН, о которых сообщают пациент и/или лица из его ближайшего окружения;
- снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, свидетельства которых получены от пациента и/или его ближайшего окружения;
- наличие объективных проявлений нарушений памяти и/или других когнитивных функций, по данным нейропсихологических тестов;
- отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, при этом могут отмечаться нарушения сложных видов деятельности;
- отсутствие деменции.

Углубленное исследование данных расстройств позволит лучше изучить клинические и патогенетические особенности наиболее ранних дементных нарушений и выявить пациентов с негрубым когнитивным дефицитом, находящихся в группе риска дальнейшего развития деменции [5], а также позволит как можно раньше использовать разнообразные терапевтические стратегии, обоснованные в зависимости от выявленной этиологии.

Этиопатогенетические причины в основе развития КН весьма разнообразны. Значительное число заболеваний,

связанных с поражением ЦНС, сопровождаются развитием КН разной степени выраженности. К ним относятся нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания, нейроинфекции, сосудистые заболевания головного мозга, травматические повреждения, опухоли головного мозга и др. В частности, у 10–82% больных после инсульта отмечаются КН в виде снижения скорости психомоторных реакций, нарушения исполнительных и зрительно-пространственных функций и конструктивных способностей [31], при этом восстановление нарушенных функций в течение полугода возможно на 35–80%, в течение 2 лет когнитивный статус значительной части пациентов остается стабильным или улучшается: в 14% случаев — от постинсультной деменции до КН, не достигающих степени деменции [31]. Эти данные свидетельствуют об адаптивной пластической перестройке высших мозговых функций в постинсультный период [5]. Вместе с тем в большинстве исследований оценка когнитивной сферы проводится лишь через 3 мес. от начала заболевания, а адекватное патогенетически обоснованное лечение получает меньшая часть пациентов [31].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Общими принципами ведения пациентов с КН являются определение этиопатогенетической причины, характера и выраженности имеющихся расстройств, уменьшение степени и предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита, воздействие на сосудистые факторы риска и, таким образом, улучшение качества жизни этой категории больных.

Диагностический алгоритм пациентов с КН начинается с подробного анализа предъявляемых жалоб больно-го и окружающих его людей, тщательного обследования неврологического статуса, психоэмоциональной сферы и нейропсихологического тестирования. В клинической практике для диагностики КН используются различные шкалы, опросники и тесты (табл. 1), однако недостаточная степень их чувствительности может препятствовать своевременному выявлению нарушений или адекватному анализу когнитивного дефицита. Стратегически важны при



ЦЕРЕПРО®
НЕЙРОПРОТЕКТОР С КОМПЛЕКСНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ¹



veropharm
Церепро®
Холина альфосцерат
Капсулы 400 мг, № 14, № 28, № 56
Ампулы 250 мг/мл, № 3, № 5

- УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ²
- ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ³
- СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНВАЛИДИЗАЦИИ³

На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т. п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата «Церепро».

Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Церепро® вы можете найти на сайте: <https://products.veropharm.ru/>

1. В. В. Афанасьев, Фармакология и клиническое применение холинотропных средств. ИПП Искусство России 2011.
2. A. Muratorio I., U. Bonuccelli. Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с использованием холина альфосцерата. Международный неврологический журнал № 3 (65), 2014.
3. Л.В. Стаховская, С.А. Румянцев, Е.В. Силина и соавт. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиции доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). Фарматек № 8, 2011, стр. 60–66.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Церепро®
5. Средняя цена аптеки среди МНН холина альфосцерата: капсулы 400 мг в сравнении с Глиатилином, данные Medlux.ru 06.2018.

АО «ВЕРОФАРМ». 107023, Россия, г. Москва, Барабаный пер., д. 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru, VERCER180665 от 13.09.2018.

ведении больных с КН оценка психоэмоционального статуса и выявление аффективных (тревожных и депрессивных) нарушений, при существенной выраженности которых необходимо привлечение психиатра.

Необходимым этапом диагностического алгоритма являются *нейровизуализационные методы исследования* (магнитно-резонансная томография, мультисистемная компьютерная томография, реже — позитронно-эмиссионная томография). Это позволяет уточнить локализацию и выраженность структурных изменений головного мозга и обнаружить потенциально курабельные причины для развития КН, например опухоль, гидроцефалию или субдуральную гематому, требующие привлечения нейрохирургов для определения тактики дальнейшего лечения этих пациентов.

Принципиально важным для больных с КН является *развернутое клиническое исследование* для исключения и своевременной коррекции потенциально обратимых патологических состояний и заболеваний. Большое количество болезней могут приводить к развитию КН, и вполне закономерно, что в клинической практике эта категория пациентов наблюдается у специалистов разного профиля, в т. ч. терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, эндокринологов и др. Далеко не полный перечень патологических состояний, приводящих к нарушению когнитивных функций, включает: соматические заболевания (сердечно-сосудистую патологию, нарушение функции печени и почек, дыхательную недостаточность); дефицитарные состояния (недостаточность витаминов В₁₂, В₆, В₁ и фолиевой кислоты); эндокринную патологию (сахарный диабет, гипотиреоз); промышленные, бытовые и лекарственные интоксикации (прием препаратов из группы холинолитиков, бензидиазепинов, барбитуратов, химиотерапевтические средства, алкоголизм, наркоманию, тяжелые металлы и инсектициды).

Лечение пациентов с когнитивными нарушениями

Лечение больных с КН должно быть направлено, по возможности, на этиопатогенетические механизмы заболевания, лежащего в основе развития когнитивного расстройства. Однако на практике это не всегда представляется возможным. В подавляющем большинстве случаев доступна симптоматическая терапия, позволяющая уменьшить выраженность когнитивных и нервно-психических нарушений и тем самым повысить качество жизни пациента и его родственников.

Своевременная диагностика потенциально обратимых состояний позволяет назначить этиотропную терапию пациентам с КН, курабельность которых напрямую зависит от максимально полной коррекции имеющейся соматической патологии.

В повседневной клинической практике лечения пациентов с недементными КН широко используются препараты разных фармакологических групп, направленные на коррекцию различных звеньев патогенеза КН. При этом среди лекарственных средств с преобладающим влиянием на мнестические и познавательные функции, нарушенные при недементных КН, в первую очередь рассматриваются холинергические препараты.

Ацетилхолин является одним из основных нейромедиаторов головного мозга и синтезируется в пре-

Таблица 1. Нейропсихологическое тестирование когнитивных нарушений разной степени выраженности

Диагностический тест	Когнитивные нарушения		
	легкие	умеренные	деменция
Краткая шкала исследования психического статуса (MMSE)	-	-/+	+
Тест рисования часов	-	+/-	+
Тест «5 слов»	-	-	+
Батарея лобной дисфункции	-	-	+
МоСА-тест	-/+	+	+

синаптических мембран холинергических нейронов, широко представленных в различных отделах нервной системы [32], в частности в области базальных ганглиев, мозжечка, таламуса, ядра моста, гиппокампа, хвостатого ядра, передних рогов боковых желудочков, серого вещества полушарий головного мозга и вегетативных образований нервной системы [33]. Многие заболевания протекают на фоне холинергической дисфункции [34]. В условиях патологии, при недостаточном количестве холина или повышенной потребности в ацетилхолине фосфолипиды нейронов становятся основным источником холина, что приводит к разрушению мембран нервных клеток [34] и дальнейшему усугублению имеющихся нарушений, поэтому применение средств, уменьшающих холинергический дефицит, патогенетически обосновано.

Среди эффективных представителей холинергических препаратов можно выделить **холина альфосцерат (Церепро®)**, содержащий 40,5% метаболитически защищенного холина, способного проникать через гематоэнцефалический барьер и выступать донором при биосинтезе ацетилхолина, и глицерофосфат — предшественник фосфолипидов, участвующий в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипида) в нейрональных мембранах. Указанные направления фармакологического действия Церепро® приводят к улучшению синаптической передачи, в т.ч.: холинергической трансмиссии, являющейся ключевым фактором развития КН; пластичности и функционального состояния мембранных структур нейронов, т. е. основным процессам нейропластичности, определяющим формирование и поддержание церебрального резерва. Важным преимуществом Церепро® по сравнению с другими пресинаптическими холинотропными средствами является прямое сохранение, а возможно, увеличение и депонирование эндогенного пула ацетилхолина, миелина и фосфолипидов [33]. Терапевтическая эффективность Церепро® определяется также прямым влиянием на другие церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую и дофаминергическую. Альфа-адреноблокирующее действие приводит к улучшению кровотока и нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга. Препарат обладает широким терапевтическим потенциалом и с успехом используется для лечения КН разной степени выраженности. Эффективность холина альфосцерата при лечении больных с мягкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа доказана во многих международных исследованиях [35, 36]. При этом показано, что длительный и регулярный прием препарата не только уменьшает выраженность КН, но и несколько замедляет прогрессирование заболевания.

В отечественном исследовании пациентов с УКН и с выраженным когнитивным дефицитом (легкой деменцией) на фоне хронических цереброваскулярных заболеваний было показано, что прием холина альфосцерата в течение 3–6 мес. в дозе 1200 мг/сут в составе стандартной гипотензивной и антиагрегантной терапии вызвал у 71,2% больных достоверное улучшение когнитивных функций, по данным нейропсихологических тестов, причем у 48,1% наблюдалась значительная положительная динамика [37].

Клинический эффект Церепро® у больных с разнообразными заболеваниями головного мозга, в т. ч. с деменцией и энцефалопатией, заключается в уменьшении выраженности когнитивно-мнестических и поведенческих расстройств: улучшении процессов запоминания, мышления, внимания, мотивации, концентрации внимания и др. Неоднократно продемонстрировано [33, 37, 38] положительное влияние терапии Церепро® на качество жизни больных с хронической ишемией головного мозга, заключавшееся в достоверном повышении физической активности, улучшении общего восприятия состояния своего здоровья и жизнеспособности, а также в достоверном увеличении социальной активности, что имеет очень большое значение для пациентов с прогрессирующей сосудисто-мозговой недостаточностью.

Таким образом, Церепро® обладает не только симптоматическим позитивным эффектом при КН, но и патогенетически обоснованно и прицельно влияет на адаптационные процессы нейропластичности, что позволяет его применять при широком спектре дегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и инволюционных изменений разной степени выраженности. Важно подчеркнуть, что холина альфосцерат имеет дозозависимый эффект, поэтому длительный и регулярный прием не только уменьшает выраженность когнитивных расстройств, но и несколько замедляет прогрессирование имеющихся нарушений [33, 38]. На практике при наличии выраженного когнитивного дефицита или обострении текущего хронического заболевания в виде ухудшения мнестических или других когнитивных функций отчетливый клинический эффект имеет парентеральное применение Церепро® в течение 2 нед. в суточной дозе 1000 мг/сут с последующим пероральным длительным приемом препарата в дозе 1200 мг/сут с преимущественным приемом в первой половине дня. Наличие ЛКН или УКН у молодых людей активного трудоспособного возраста с ведущими жалобами на нарушение памяти, концентрации и внимания предполагает назначение повторных, менее продолжительных курсов приема Церепро® (3 мес.) наряду с нефармакологическими методами лечения и поведенческими рекомендациями.

В последние годы активно обсуждается ведущее значение перекисного окисления липидов, окислительного фосфорилирования, оксидантного стресса, нарушения внутриклеточных энергетических процессов и гипоксии в возникновении и развитии различных нарушений, в т. ч. когнитивного дефицита, при поражении головного мозга [16, 39–41]. В связи с этим целесообразно и оправданно применение препаратов с метаболическим, антигипоксическим и антиоксидантным действием, предназначенных для коррекции энергетических процессов, связанных с утилизацией кислорода и глюкозы и получением аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Одним из таких средств с направленным нейрометаболическим действием является **идебенон (Нейромет)**, замедляющий процессы перекисного окисления липидов, тем са-

мым предохраняющий мембраны нейронов и митохондрий от повреждений; повышающий скорость нейрофизиологических реакций, обменных процессов в головном мозге путем активации синтеза глюкозы и АТФ и улучшающий кровоснабжение и оксигенацию тканей мозга [40, 41].

Протективное действие идебенона посредством предотвращения процессов высвобождения холина из фосфолипидов нейронов и дисфункции нейрональной мембраны было продемонстрировано японскими исследователями в экспериментальных работах еще много лет назад [42]. Это соотносится с наблюдаемыми на практике клиническими эффектами препарата в виде повышения скорости сенсомоторных реакций, улучшения показателей краткосрочной и оперативной памяти и внимания [39, 43], а также с антиастеническим, психостимулирующим, антидепрессивным и ноотропным влиянием уже через 3–4 нед. его приема [43]. Данные мультимодальные эффекты идебенона позволяют рекомендовать Нейромет пациентам с цереброваскулярными расстройствами, психоорганическим синдромом, эмоционально-лабильными нарушениями и астеническими состояниями.

В клинической практике все чаще обсуждается целесообразность комбинаций лекарственных средств однонаправленного действия с взаимодополняющими и синергичными влияниями на нейрональные структуры. Это позволит безопасно и эффективно усилить предполагаемое нейропротективное действие препаратов и повысить эффективность проводимой терапии. Рациональной комбинацией представляется совместное применение препаратов Церепро® и Нейромет, каждый из которых имеет свои точки приложения, при этом конгруэнтно оказывая нейропротективное воздействие, положительно влияя на синтез ацетилхолина, усиливая метаболические процессы в ЦНС, улучшая кровоснабжение и оксигенацию тканей мозга. Комбинированное применение идебенона и холина альфосцерата не имеет противопоказаний и в настоящее время активно обсуждается в действующих методических рекомендациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КН в клинической практике, как правило, представляют непростую задачу для врачей различных специальностей с точки зрения диагностики и подбора эффективной терапии и нередко требуют привлечения нескольких клиницистов при ведении одного больного. Далеко не каждое снижение когнитивных функций является неуклонно прогрессирующим и приводит к развитию деменции. Своевременное выявление и назначение патогенетически обоснованной терапии принципиально важно, поскольку способствует функциональному восстановлению церебральных структур и предотвращает необратимые последствия.

Несмотря на многолетний опыт использования препаратов с нейропротективным действием, схемы назначения лекарственных средств остаются эмпирическими. Вместе с тем все чаще обсуждается важность дифференцированного и своевременного применения препаратов нейроцитопротективного и нейрометаболического действия, как и необходимость длительного, возможно, постоянного использования патогенетически обоснованных лекарственных средств или их комбинаций, обладающих синергичными и взаимодополняющими эффектами.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ

ГБУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И МЕДИЦИНСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА ДЗМ»

АНО «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Научно-практической конференции
«ИНСУЛЬТ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА»

22–23 ноября 2018 года

Место проведения: отель «Азимут Москва Олимпик», г. Москва, Олимпийский пр-т, 18/1

Мероприятие проводится согласно конгрессно-выставочному плану
Департамента здравоохранения города Москвы.

Организаторами подана заявка в Координационный совет по развитию непрерывного
медицинского образования с целью получения участниками баллов НМО.

В конференции принимают участие Главные внештатные специалисты департамента
здравоохранения города Москвы по направлениям: неврология, кардиология,
нейрохирургия, терапия, реабилитология.

Основные разделы научной программы:

Диагностика и лечение инсультов

Возможности лечения коморбидных состояний при инсульте

Постинсультная деменция

Постинсультная эпилепсия

Постинсультные нарушения в эмоциональной сфере

Постинсультная спастичность

Другие последствия нарушений мозгового кровообращения

Приглашаем врачей неврологов, психиатров, терапевтов, кардиологов,
нейрохирургов и других специалистов, интересующихся тематикой конференции!

Участие в конференции – бесплатное.

Регистрация на сайте: med-marketing.ru

Контакты: +7 (495) 641-82-39, info@med-marketing.ru

ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР



ИНТЕГРИТИ
ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОГО
МАРКЕТИНГА И КОММУНИКАЦИЙ

Возможности применения пирибедила с точки зрения доказательной медицины

К.м.н. А.А. Пилипович, профессор В.Л. Голубев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В статье сделан обзор данных современной иностранной и отечественной литературы, посвященной применению агониста дофаминовых рецепторов пирибедила в неврологии по основным показаниям: болезнь Паркинсона (БП), умеренные когнитивные расстройства и сенсорный дефицит у пожилых пациентов. Такое разноплановое применение препарата обусловлено своеобразными механизмами действия, отличающими его от других агонистов дофаминовых рецепторов. Разбираются механизмы действия препарата. Приводятся данные основных клинических исследований эффективности и безопасности применения пирибедила. Международное общество по изучению БП и расстройств движения (MDS-EBM) оценивает пирибедил как «эффективный» и «клинически полезный» для симптоматического лечения пациентов на ранних стадиях БП как в качестве монотерапии, так и в сочетании с леводопой. Препарат уменьшает основные двигательные симптомы паркинсонизма, а также оказывает положительное влияние на немоторные расстройства: депрессию, апатию, когнитивный дефицит. Положительное влияние пирибедила на когнитивные функции было показано более чем в 10 зарубежных клинических исследованиях с участием около 7000 пациентов и в значительном количестве отечественных работ. Этот эффект с успехом используется при различных видах когнитивных расстройств как нейродегенеративного, так и сосудистого характера легкой и умеренной степени выраженности.

Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, пирибедил, Проноран.

Для цитирования: Пилипович А.А., Голубев В.Л. Возможности применения пирибедила с точки зрения доказательной медицины // PMЖ. 2018. № 12(1). С. 39–43.

ABSTRACT

The possibilities of using piribedil in terms of evidence-based medicine

A.A. Pilipovich, V. L. Golubev

Sechenov University, Moscow

The article reviews the data of modern foreign and domestic literature on the use of piribedil as one of the dopamine agonists for the main indications: Parkinson's disease, moderate cognitive impairment and sensory deficiency in elderly patients. Such a multiple use of this drug is due to its unique mechanisms of action that distinguish it from other dopamine agonists. The mechanisms of action of the drug are discussed. The data of the main clinical studies of the efficacy and safety of piribedil are given. The Movement Disorder Society (MDS-EBM) estimates that piribedil is «effective» and «clinically useful» for the symptomatic treatment of patients at the early stages of Parkinson's disease both as monotherapy and in combination with levodopa. The drug reduces the main motor symptoms of parkinsonism, and also has a positive effect on non-motor disorders: depression, apathy, cognitive decline. The positive effect of piribedil on cognitive function has been shown in more than 10 foreign clinical trials involving about 7000 patients and in a significant number of domestic works. This effect is successfully used in various types of cognitive disorders, both neurodegenerative and vascular, of mild to moderate severity.

Key words: moderate cognitive impairment, Parkinson's disease, dopamine agonists, piribedil, Pronoran.

For citation: Pilipovich A.A., Golubev V. L. The possibilities of using piribedil in terms of evidence-based medicine // PMJ. 2018. № 12(1). P. 39–43.

Первый незрголиновый агонист дофаминовых рецепторов (АДР) — пирибедил был разработан в 1970-х годах для дополнительной терапии болезни Паркинсона (БП). На сегодняшний день по всему миру широко применяется таблетированная форма пирибедила замедленного действия. Показания к назначению пирибедила (**Проноран**) за это время расширились и теперь выглядят следующим образом:

- болезнь Паркинсона (БП) (монотерапия ранних стадий, комплексная терапия развернутых стадий);

- нарушения когнитивных функций и нейросенсорный дефицит;
- перемежающаяся хромота вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей;
- офтальмологические заболевания ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.).

Такое разноплановое применение препарата при заболеваниях, в патогенезе которых важную роль играет дофамин (рис. 1), обусловлено своеобразными механизмами действия, отличающими его от других АДР:

- частичный агонизм к дофаминовым D₂- и D₃-рецепторам;
- антагонизм к α₂A- и α₂C-адренорецепторам;
- низкое сродство к серотониновым 5-HT рецепторам (низкий риск развития психотических нарушений);
- незначительное сродство к гистаминергическим и холинергическим рецепторам.

ПРИМЕНЕНИЕ ПИРИБЕДИЛА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Основными направлениями фармакотерапии БП можно считать: нейропротективное лечение (предотвращение гибели клеток и замедление скорости нейродегенерации) и симптоматическую терапию (коррекцию двигательных и немоторных проявлений БП).

Симптоматическая терапия БП на сегодняшний день является ведущей и основывается на компенсации дофаминергического дефицита и коррекции двигательных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, тремора покоя, ригидности). Предпринимаются также попытки воздействовать на другие звенья патогенеза БП (адренергический, холинергический, серотонинергический дисбаланс), обуславливающие дофаминорезистентные симптомы БП [1, 2].

Наиболее эффективным симптоматическим средством лечения БП остаются препараты леводопы, но в связи с рядом побочных эффектов в большинстве случаев (исключением является старческий возраст, наличие тяжелого моторного дефицита, непереносимость, противопоказания или неэффективность других противопаркинсонических средств) терапию БП не рекомендуется начинать непосредственно с препаратов леводопы. Предпочтение отдается АДР, ингибиторам МАО-В, амантадину [3], у которых предполагается нейропротективный эффект [4]. По мере прогрессирования БП назначение леводопы становится неизбежным, однако сочетание ее с другими противопаркинсоническими средствами дает возможность долгое время принимать небольшие дозы леводопы, тем самым снижая риск возникновения нежелательных явлений [5].

Эффективность пирибедила в отношении двигательных симптомов БП (гипокинезии, ригидности, дрожания, постуральных расстройств) доказана в большой серии наблюдений [6–8]. Рабочая группа MDS-EBM (Международное общество по изучению БП и расстройств движения)

Таблица 1. Динамика основных показателей Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS III) через 7 мес. монотерапии пирибедилом [10]

UPDRS	Исходный балл +/- динамика, баллов		p
	Плацебо (199 пациентов)	Пирибедил (187 пациентов)	
Тремор покоя	2,2-0,4	2,2+1,0	<0,0001
Акционный/постуральный тремор	1,3-0,1	1,3+ 0,2	<0,01
Ригидность	2,7-0,3	2,6+0,7	<0,0005
Брадикинезия	4,4-1,4	5+2,4	<0,0001
Аксиальные показатели (речь, поза, постуральная устойчивость, походка)	1,2-0,3	1,3+0,3	<0,0005

оценила пирибедил как «эффективный» и «клинически полезный» для симптоматического лечения пациентов на ранних стадиях БП как в качестве монотерапии, так и в сочетании с леводопой. Из-за отсутствия результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований «имеющихся доказательств недостаточно» для того, чтобы сделать вывод об эффективности пирибедила в лечении и предупреждении моторных флюктуаций [9].

Эффективность *монотерапии* пирибедилом показана в двух крупных исследованиях. В плацебо-контролируемом исследовании REGAIN [10] нелеченные пациенты на ранней стадии БП в течение 7 мес. получали терапию пирибедилом (до 300 мг/день) или плацебо, было достигнуто улучшение в виде снижения суммарного балла на 4,9 (против ухудшения в группе плацебо на 2,6 балла) по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (UPDRS) III субшкале двигательной активности (табл. 1) [10] и улучшение по UPDRS II субшкале повседневной активности. В другом, открытом исследовании участвовали 113 больных с БП, ранее не получавших лечения, результаты этого исследования подтвердили положительный эффект монотерапии пирибедилом относительно основных двигательных симптомов и настроения [11].

Эффективность пирибедила *в комбинации с препаратами леводопы* была оценена в 4-х плацебо-контролируемых [12–15] и ряде открытых исследований [16–20]. Результаты всех исследований показали достоверное уменьшение двигательных симптомов БП при присоединении пирибедила к терапии леводопой. При использовании средней дозы пирибедила 150 мг/день в течение 6 мес. уменьшились все основные двигательные симптомы: тремор — на 72,2%, ригидность — на 66,6%, гипокинезия — на 72,1% [13]. Ряд авторов подчеркивают преимущественное влияние препарата на тремор [9, 16], однако большинство исследований показывают эффективность в отношении всех моторных симптомов [21]. Эффективность пирибедила (150 мг/день) сравнивалась с бромкриптином (25 мг/день), в результате была показана одинаковая эффективность этих препаратов (через 12 мес. терапии произошло улучшение по UPDRS III: -7,9±9,7 и -8,0±9,5 соответственно) [22].

Влияние пирибедила на *моторные флюктуации* изучено недостаточно. Показано, что введение пирибедила реже

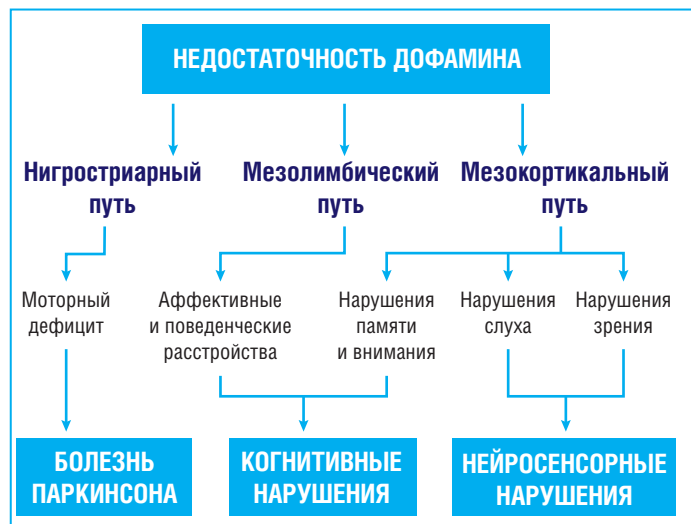


Рис. 1. Участие дофамина в патогенезе ряда заболеваний

приводит к развитию дискинезий у животных, и их интенсивность значительно ниже, чем при введении леводопы [23]. По данным плацебо-контролируемого исследования [24] однократная внутривенная инфузия пирибедила через 15 мин эффективно уменьшала двигательные расстройства по шкале UPDRS III и купировала состояние «выключения» у 7 из 10 пациентов. В другом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 30 пациентов по эффективности прерывания эпизодов «выключения» с помощью ородиспергируемой сублингвальной формулы пирибедил достоверно превосходил плацебо (-13 против -7) [25]. Приведенные результаты свидетельствуют об эффективности пирибедила у пациентов с поздними стадиями БП и флюктуациями, но требуют дальнейшей проверки на более многочисленных выборках.

Действие пирибедила на немоторные симптомы БП изучалось в исследованиях [22, 26, 27], в которых определялось положительное действие на эмоциональные, мотивационные и когнитивные нарушения. Авторами подчеркивается продолжительность оказываемого эффекта в течение года [22]. Схожие результаты получены в отечественном исследовании эффективности пирибедила (150–250 мг/день) у 60 пациентов с БП, у которых в течение 6 мес. терапии отмечалось улучшение нейродинамических характеристик, памяти и регуляторных функций [4]. При сравнении пирибедила с другими АДР, выявляется его превосходство в плане влияния на когнитивные функции. Например, в сравнительном исследовании пирибедила с бромокриптином достоверное улучшение по Висконсинскому тесту сортировки карточек (оценка исполнительных функций) показано при приеме пирибедила, но не бромокриптина [22]. Дополнительные преимущества пирибедила в отношении когнитивных функций авторы объясняли влиянием на кортико-лимбическую адренергическую и холинергическую трансмиссию [16].

Уменьшение депрессии у пациентов с БП на фоне приема пирибедила получено в ряде исследований [11, 28]. Антидепрессивный эффект препарата в данном случае очень полезен, поскольку тревожно-депрессивными расстройствами страдают приблизительно треть пациентов с БП [29]. Частое возникновение депрессии при БП во многом объясняется нейрхимическими нарушениями, главным образом дефицитом норадреналина и серотонина, возникающим при дегенерации ядер шва, а также недостатком дофаминергического возбуждения орбито-фронтальной коры [30]. Умеренное по выраженности антидепрессивное действие пирибедила связывают с дофаминергическим влиянием на мезолимбическую систему, а также с норадренергическими эффектами (см. рис. 1).

Многие пациенты с БП также имеют мотивационные нарушения и страдают от симптомокомплекса «анергия, ангедония, апатия». Этот комплекс выделяют отдельно от депрессии, скорее всего он имеет иную природу: такие пациенты не имеют характерных для депрессии черт (чувства печали, вины, безнадежности, пессимизма) и плохо отзываются на терапию традиционными антидепрессантами. Апатия наблюдается в среднем у 40–45% пациентов с БП, может возникнуть вне зависимости от депрессии и когнитивных нарушений. Данный симптом очень плохо поддается терапии, и обнаружение у пирибедила способности снижать его выраженность стало неожиданной и полезной находкой. Положительное влияние пирибедила (300 мг/день) на апатию и аффективные расстройства было показано

ВЕРНИТЕ ТОЧНОСТЬ ДВИЖЕНИЯМ



ДОКАЗАННЫЙ ЭФФЕКТ В ОТНОШЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА:

✓ Тремор ✓ Гипокинезия ✓ Ригидность



Рег. номер: П N015516/01

Монотерапия

в день от 3-х
до 5 таблеток



В комбинации с леводопой

в день
3 таблетки



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОНОРАН

Состав: Проноран 50 мг; таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит пирибедила 50 мг. **Показания к применению:** Вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивной функции и нейролептическом дефиците в процессе старения (расстройства внимания, памяти и т.д.); болезнь Паркинсона: монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор); в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор, в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромате, возникающей вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (2-я стадия по классификации Leriche и Fontaine); терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.). **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивая половиной стакана воды, не разжевывая. При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на одну таблетку (50 мг) каждые две недели. **Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; коллаген; острый инфаркт миокарда; совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина); детский возраст до 18 лет. **Особые указания:** На фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом. Следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотензией или спутанностью сознания. Пациенты и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства поведения (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переключение) при приеме препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом. Краситель пунцовый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции. В связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом сукрозоизомалязы препарат принимать не рекомендуется. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: нейролептики (за исключением клозапина). Не рекомендуется: тетрабензидин, алкоголь и лекарственные средства, обладающие седативным действием. **Фертильность. Беременность. Период кормления грудью:** Препарат не должен применяться. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций: Пациентам, имеющим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций. **Побочное действие:** Часто: незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), психические расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение или головноекружение, сонливость. Иногда: гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием или слабостью артериального давления. Крайне редко: выраженная сонливость в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания. Неучтенной частотой: склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переключение. **Передозировка. Свойства:** Пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровяток головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, по 50 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Представительство АО «Лаботории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павловская пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru. Регистрационный номер: П-15516/01

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru

в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании 37 пациентов с БП и апатией [26]:

- показатель апатии улучшился на 34,6% (в группе плацебо — на 3,2%) по шкале апатии Starkstein и на 46,6% (в группе плацебо ухудшился на 2,3%) по шкале апатии Robert Inventory score;
- показатель депрессии по шкале Бека улучшился на 19,8% (в группе плацебо ухудшился на 1,4%);
- показатель тревоги по шкале Бека улучшился на 22,8% (в группе плацебо — на 8,3%);
- показатель ангедонии по шкале Бека улучшился на 49% (в группе плацебо — на 5,6%).

Предполагается, что апатия при БП развивается под влиянием мезолимбического дофаминергического дефицита. Таким образом, влияние пирибедила патогенетически обоснованно и скорее всего связано с действием на дофаминовые D₃-рецепторы [23]. Следует подчеркнуть, что очень немногие препараты доказали свою эффективность в отношении апатии [31], и важно, что эффективность пирибедила доказана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

ПРИМЕНЕНИЕ ПИРИБЕДИЛА ПРИ ЛЕГКИХ И УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Пирибедил (Проноран) выгодно отличается от множества других препаратов большой доказательной базой в плане терапии умеренных когнитивных расстройств (УКР). Его действие обусловлено недостаточностью дофаминергической и адренергической медиации, развивающейся в мозге в процессе нормального и патологического старения [32, 33]. Даже небольшая «возрастная» дофаминовая недостаточность играет значимую роль в снижении когнитивных функций у пожилых людей. Естественно, что при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях гибель нейронов и медиаторная дисфункция увеличиваются во много раз, поэтому восполнение дофаминергического дефицита является полезным для любых вариантов УКР [34].

Поскольку пирибедил сочетает в себе дофаминергические и адренергические свойства, соответственно он улучшает не только дофаминергическую, но и норадренергическую передачу, которая не менее важна для когнитивной деятельности (поддержания активного бодрствования, адекватного уровня внимания, процессов запоминания). Такое сочетанное действие усиливает ноотропный эффект. Кроме того, показано, что на фоне применения Пронорана увеличивается церебральное и периферическое кровоснабжение, что важно для терапии пациентов с когнитивными нарушениями при цереброваскулярных заболеваниях [35].

Положительное влияние пирибедила при УКР различного генеза было показано более чем в 10 зарубежных клинических исследованиях с участием около 7000 пациентов и в значительном количестве отечественных работ, из которых наиболее известны:

- исследование эффективности Пронорана при легких и умеренных когнитивных нарушениях сосудистого характера с участием 29 пациентов — продемонстрировало достоверное уменьшение выраженности нарушений памяти, абстрагирования и нарушений праксиса [36];
- исследование «Прометей» с участием более 2000 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

и УКР — через 12 нед. терапии Пронораном показало «умеренное» или «значительное» улучшение показателей когнитивных функций у 67% пациентов [37];

- исследование «ФУЭТЕ» с участием 189 пациентов с УКР на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза — обнаружило регресс объективных когнитивных расстройств и субъективных жалоб во всех 4-х сравниваемых терапевтических группах (Проноран, пирацетам, экстракт гинкго билобы, винпоцетин), однако выраженность улучшения была достоверно большей в группе Пронорана [38];
- исследование эффективности Пронорана у 55 пациентов с УКР различной этиологии — показало умеренное/выраженное улучшение у пациентов как с дисрегуляторным (сосудистым) типом УКР (36 и 43% пациентов), так и с амнестическим (альцгеймеровским) типом УКР (44 и 36% пациентов) [39];
- сравнительное исследование эффективности Пронорана с гинкго билоба (35 пациентов с УКР на фоне дисциркуляторной энцефалопатии в 3-х терапевтических группах (Проноран, Проноран + гинкго билоба, гинкго билоба) — показало достоверное улучшение в группе Пронорана, значительно превосходящее улучшение в группе монотерапии препаратом гинкго билоба [40].

За рубежом был проведен ряд многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности пирибедила. В частности, 90-дневное двойное слепое исследование обнаружило улучшение когнитивных показателей по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [41, 42], положительное влияние на мышление (осмысление, рассуждение, разработка стратегий и решение проблем) [43]. В исследовании С. Corradino [44] было показано, что терапия Пронораном 50 мг в течение 3-х месяцев приводит к улучшению когнитивных функций на 33% (особенно памяти) и повышению уровня бодрствования на 34%. На фоне применения дозы 50 мг отмечается улучшение не только когнитивных функций, но и ряда сенсорных показателей астено-депрессивного характера, происходит достоверное уменьшение зрительных, слуховых расстройств и головокружений (у 41, 71 и 84% пациентов соответственно) [45, 46], депрессивной и тревожной симптоматики, пациенты меньше жалуются на забывчивость, головные боли, утомляемость, шум в голове. Таким образом, для терапии когнитивных расстройств не требуется назначения высоких доз препарата, достаточной является доза 50 мг (1 таблетка) в день. Данная дозировка считается эффективной и безопасной, хорошо переносится пациентами и не вызывает серьезных нежелательных реакций.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПИРИБЕДИЛА

Побочные эффекты (ПЭ) пирибедила сравнимы по спектру и частоте возникновения с аналогичными показателями других неэрголоиновых АДР [11]. Большинство ПЭ дозозависимые и уменьшаются или исчезают при уменьшении дозы принимаемого препарата.

Наиболее частыми, по данным клинических исследований, являются желудочно-кишечные симптомы тошнота/рвота (0–33% случаев, по разным источникам) и гипотензия/головокружение (3–30%). Стратегия борьбы с данными ПЭ включает прием препарата после еды и прием блокатора периферических дофаминовых рецепторов

домперидона, который устраняет дофаминергическое действие леводопы и АДР вне центральной нервной системы. Есть данные, что домперидон усиливает эффект пирибедила, вызывая более интенсивное и длительное повышение двигательной активности и уменьшение когнитивного дефицита [47].

Довольно распространенным ПЭ при терапии АДР являются приступы дневной сонливости (2–30%), однако различий между пирибедилом и плацебо в ряде работ не найдено [48]. Кроме того, в рандомизированном слепом исследовании было показано, что переход на пирибедил пациентов с БП, испытывающих внезапную дневную сонливость на терапии прамипексолом или ропиниролом, приводил к значительному сокращению сонливости, улучшению показателей шкалы сонливости Эпворта и общего впечатления от проводимого лечения, при отсутствии изменений двигательных характеристик [26]. Такие результаты позволяют предположить более низкий риск сонливости при использовании пирибедила, что объясняется дополнительными адренергическими свойствами, повышающими уровень бодрствования и внимания.

Психические расстройства — еще один тип ПЭ, ожидаемый при назначении АДР, особенно у пожилых пациентов и при наличии когнитивного дефицита. В данном случае рекомендуется более длительное титрование и меньшие терапевтические дозы АДР. На терапии пирибедилом психические расстройства наблюдались с различной частотой (4–23%), но нужно отметить, что в ряде исследований их уровень был сопоставим с уровнем у принимавших плацебо. Например, в исследовании О. Rascol et al. [25] о психиатрических нарушениях при приеме пирибедила сообщалось в 2,3% случаев, а плацебо — в 1,8% случаев. В другом сравнительном исследовании пирибедила (150 мг/день) и бромокriptина (25 мг/день) с леводопой у пациентов с ранними стадиями БП частота галлюцинаций на пирибедиле составила 8,1%, на бромокriptине — 2,8%, вышли из исследования в связи с этим ПЭ 2,9% и 1,4% пациентов соответственно [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, необходимо отметить, что применение пирибедила в терапии БП эффективно в качестве монотерапии на ранних стадиях и в сочетании с препаратами леводопы на развернутых стадиях. Не вызывает сомнения его благоприятное влияние на двигательные проявления БП, а также на ряд немоторных расстройств, предполагается его нейропротективное действие. Пирибедил не уступает по эффективности и переносимости другим незрголиновым АДР, кроме того, имеет адренергические свойства, предполагающие дополнительные возможности воздействия на немоторные симптомы БП, такие как депрессия, апатия и когнитивный дефицит. Эффективность и безопасность применения пирибедила у пациентов с легким и умеренным когнитивным дефицитом на сегодняшний день подтверждена многократными клиническими исследованиями. Препарат оказывает положительное действие на когнитивные функции у большинства пациентов, улучшая мышление, память и внимание, кроме того, положительно влияет на нейросенсорный дефицит у пожилых. Рекомендуется начинать лечение как можно раньше, поскольку терапия пирибедилом эффективна на додементных стадиях когнитивных нарушений.

Литература

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. [Электронный ресурс] URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg35/documents/parkinsons-disease-review-decision2> (дата обращения: 07.08.2018).
2. Gold B.G., Nutt J.G. Neuroimmunophilin ligands in the treatment of Parkinson's disease // *Curr Opin Pharmacol*. 2002. Vol. 2(1). P.82–86. doi: 10.1016/S1471-4892(01)00125-4
3. Grimes D., Gordon J., Snelgrove B. et al. Canadian guidelines on Parkinson's disease // *Can J Neurol Sci*. 2012. Vol. 39 (Suppl 4). P.S1–S30.
4. Пилипович А.А., Голубев В.Л. Влияние пронорана на когнитивные и аффективные нарушения при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005. Т.105(4). С.41–47 [Pilipovich A.A., Golubev V.L. Vliyaniye pronorana na kognitivnyye i afektivnyye narusheniya pri bolezni Parkinsona. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005. T.105(4). S.41–47 (in Russian)].
5. Пилипович А.А., Голубев В.Л. Проблемы терапии поздних стадий болезни Паркинсона и роль пронорана в их разрешении // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006. Т.4(106). С.34–37 [Pilipovich A.A., Golubev V.L. Problemy terapii pozdnikh stadiy bolezni Parkinsona i rol' pronorana v ikh razreshenii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006. T.4(106). S.34–37. (in Russian)].
6. Sweet R.D., Wasterlain C.C., McDowell F.H. Piribedil a dopamine agonist in Parkinson's disease // *Clin Pharmacol Ther*. 1974. Vol. 6(16). P.1077–1082.
7. McLellan D., Chalmers R., Johnson R. Clinical and pharmacological evaluation of the effects of piribedil in patients with Parkinsonism // *Acta neuroscand*. 2009. Vol. 1(51). P.74–82. doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb01360.x
8. Perez-Lloret S., Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease // *CNS Drugs*. 2016. Vol. 30(8). P.703–717. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
9. Truelle J., Chanelet J., Bastard J. et al. Piribedil, dopaminergic agonist. Prolonged clinical and electrophysiological study in 60 parkinsonian patients // *Nouv Presse Med*. 1977. Vol. 6(33). P.2987–2990.
10. Rascol O., Dubois B., Caldas A.C. et al. Early Piribedil Monotherapy of Parkinson's Disease: A Planned Seven-Month Report of the REGAIN Study // *Movement Disorders*. 2006. Vol. 12(21). P.2110–2115. doi: 10.1002/mds.21122
11. Rondot P., Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study // *J Neurol*. 1992. Vol. 239. P.28–34.
12. Callaghan N., Fitzpatrick G., O'Mahony J.B. Piribedil (ET 495) in the treatment of Parkinson's disease combined with amantadine or levodopa // *Acta Neurol Scand*. 1975. Vol. 3(52). P.179–186. doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb05772.x
13. Ziegler M., Castro-Caldas A., Del Signore S. et al. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled study // *Mov Disord*. 2003. Vol. 18. P.418–425.
14. Salazar T.G., Wix R.R., Salazar A.P., Jiménez León J.C. The effectiveness and tolerance of piribedil as adjunct therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease: a nine month follow up // *Rev Neurol*. 2004. Vol. 38(8). P.715–719.
15. Федорова Н.В. Применение пронорана (пирибедила) при болезни Паркинсона: результаты мультицентрового исследования // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2003. Т.103(2). С.21–24 [Fedorova N.V. Primeneniye pronorana (piribedila) pri bolezni Parkinsona: rezul'taty mul'titsentrovogo issledovaniya // *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2003. T.103(2). S.21–24 (in Russian)].
16. Mentenopoulos G., Katsarou Z., Bostantjopoulou S., Logothetis J. Piribedil therapy in Parkinson's diseases // *Clin Neuropharmacol*. 1989. Vol. 12. P.23–28.
17. Evidente V.G., Esteban R.P., Domingo F.M. et al. Piribedil as an adjunct to levodopa in advanced Parkinson's disease: the Asian experience // *Parkinsonism Relat Disord*. 2003. Vol. 10(2). P.117–121.
18. Suwantamee J., Nidhinandana S., Srisuwananukorn S. et al. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study // *J Med Assoc Thai*. 2004. Vol.87(11). P.1293–1300.
19. Rondot P., Bathien N., Dumas J.L. Indications of piribedil in L-DOPA-treated parkinsonian patients: physiopathologic implications // *Adv Neurol*. 1975. Vol. 9. P.373–381.
20. Tan E.K., Ratnagopal P., Han S.Y., Wong M.C. Piribedil and bromocriptine in Parkinson's disease: a single-blind crossover study // *Acta Neurol Scand*. 2003. Vol. 107(3). P.202–206. doi: 10.1034/j.1600-0404.2003.02104.x
21. Engel J., Granerus A., Savanborg A. Piribedil in Parkinson's syndrome: a clinical study // *Eur J Clin Pharmacol*. 1975. Vol. 2–3(8). P.223–226. doi: 10.1007/bf00567119
22. Castro-Caldas A., Delwaide P., Jost W. et al. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease // *Mov Disord*. 2006. Vol. 21(4). P.500–509. doi: 10.1002/mds.20750
23. Smith L.A., Jackson M.J., Johnston L. et al. Switching from levodopa to the long-acting dopamine D2/D3 agonist piribedil reduces the expression of dyskinesia while maintaining effective motor activity in MPTP-treated primates // *Clin Neuropharmacol*. 2006. Vol. 29(3). P.112–125. doi: 10.1097/J1.WNF.0000220818.71231.DF
24. Simon N., Micallef J., Reynier J.C. et al. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/ pharmacodynamic, randomized, double-blind study // *Mov Disord*. 2005. Vol. 7(20). P.803–809. doi: 10.1002/mds.20400
25. Rascol O., Azulay J.P., Blin O. et al. Orodispersible sublingual piribedil to abort OFF episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study // *Mov Disord*. 2010. Vol. 25(3). P.368–376. doi: 10.1002/mds.22922
26. Thobois S., Lhommée E., Klinger H. et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil // *Brain*. 2013. Vol. 136. P.1568–1577. doi: 10.1093/brain/awt067

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы

Профессор П.Р. Камчатнов¹, д.м.н. Ф.К. Дзугаева^{2,3}, к.м.н. А.В. Чугунов¹,
д.м.н. А.Ю. Казаков¹

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФГБУ «СК ММЦ» Минздрава России, Беслан

³ ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, Владикавказ

РЕЗЮМЕ

Поражения периферической нервной системы обусловлены широкой гетерогенной группой заболеваний. Наиболее частыми их клиническими проявлениями являются периферические парезы и болевые синдромы. Адекватный выбор лекарственных препаратов и немедикаментозного лечения обеспечивает достаточную эффективность лечения пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. Одним из направлений лечения таких пациентов является применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ), в частности препарата Аксамон (ипидакрин). Он оказывает стимулирующее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по нервным волокнам вследствие ингибирования активности АХЭ и блокады калиевых каналов, которая вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса и обеспечивает выход большого количества ацетилхолина в синаптическую щель. Вследствие угнетения активности натриевых каналов применение препарата Аксамон (ипидакрин) обеспечивает умеренно выраженный противоболевой эффект. Рассматриваются возможности применения препарата Аксамон (ипидакрин) при моно- и полинейропатиях преимущественно с моторными нарушениями — периферическими парезами, а также при нейропатии лицевого нерва.

Ключевые слова: периферическая нервная система, периферический парез, ноцицептивная боль, нейропатический болевой синдром, лечение, ипидакрин, Аксамон.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Дзугаева Ф.К., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы // РМЖ. 2018. № 12(1). С. 44–48.

ABSTRACT

Use of ipidacrine in patients with peripheral nervous system diseases

P.R. Kamchatnov¹, F.K. Dzugaeva^{2,3}, A.V. Chugunov¹, A.Yu. Kazakov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² North-Caucasian multidisciplinary medical center, Beslan

³ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

Peripheral nervous system lesions are caused by a wide heterogeneous group of diseases. The most frequent clinical manifestations of them are peripheral paresis and pain syndromes. Adequate choice of drugs and non-drug treatment can achieve sufficient effectiveness in treatment of patients with peripheral nervous system diseases. One of directions of the treatment of such patients is use of acetylcholinesterase inhibitors (AChEI), and Axamon (ipidacrine) is a representative of this class of drugs. It has a stimulating effect on neuromuscular transmission and conduction of excitation through nerve fibers due to inhibition of AChEI activity and potassium channel blockade, which causes an elongation of the excitation period in a presynaptic fiber during a passage of nerve impulse and allows a large amount of acetylcholine to escape into a synaptic cleft. Due to inhibition of sodium channel activity, the use of drug provides a moderate analgesic effect. Possibilities of using the drug Axamon (ipidacrine) in mono- and polyneuropathies mainly with motor disorders — peripheral paresis, treatment of patients with facial nerve neuropathy are considered.

Key words: peripheral nervous system, peripheral paresis, nociceptive pain, neuropathic pain syndrome, treatment, ipidacrine, Axamon.

For citation: Kamchatnov P.R., Dzugaeva F.K., Chugunov A.V., Kazakov A.Yu. Use of ipidacrine in patients with peripheral nervous system diseases // RMJ. 2018. № 12(1). P. 44–48.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Поражения периферической нервной системы обусловлены широкой гетерогенной по своим патогенетическим механизмам и клиническим проявлениям группой заболеваний [1]. Наиболее частыми их клиническими

проявлениями являются периферические парезы и болевые синдромы. Сходные клинические проявления и общность ряда патогенетических механизмов, лежащих в их основе, обеспечивают возможность применения лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на ключевые звенья патологического процесса. Одним из направлений лечения таких пациентов является

применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Их назначение при поражении периферических нервов приводит к увеличению содержания ацетилхолина в синаптической щели, тем самым обеспечивая активацию нервно-мышечной передачи и улучшая проведение импульса по периферическим нервам. Один из представителей этого класса препаратов — **Аксамон** (ипидакрин), который оказывает стимулирующее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по нервным волокнам вследствие ингибирования активности АХЭ и блокады калиевых каналов [2], которая вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса и обеспечивает выход большого количества ацетилхолина в синаптическую щель. Считается, что именно вследствие избирательной блокады калиевых каналов мембран (ключевой механизм действия препарата) и одновременного повышения скорости вхождения ионов кальция в окончания аксонов наблюдается удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса, что в итоге обеспечивает увеличение поступления ацетилхолина в синаптическую щель [3]. Установлено, что антихолинэстеразный эффект ипидакрин носит кратковременный характер (20–30 мин) и является обратимым, тогда как блокада калиевой проницаемости мембраны сохраняется в течение 2-х часов после введения.

Клинические эффекты ипидакрин, зарегистрированные в условиях экспериментальных и клинических исследований, подтверждаются результатами электромиографии (ЭНМГ). Так, было показано, что на фоне применения ипидакрин у пациентов с периферическими парезами различной этиологии увеличивалась амплитуда М-ответа в пораженных мышцах, нарастали амплитуда и длительность потенциалов двигательных единиц, уменьшалась резидуальная латентность, характеризующая состояние окончаний двигательных аксонов, что являлось свидетельством активизации процессов реиннервации [4]. Уменьшение длительности резидуальной латентности отражает восстановление трофического обеспечения и функционального состояния аксонов и представляет собой благоприятный в отношении восстановления прогностический признак. Также установлено, что при длительном применении ипидакрин имеет место повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам, отражающей активность процессов ремиелинизации [5].

Вследствие угнетения активности натриевых каналов применение препарата обеспечивает умеренно выраженный противоболевой эффект. Подтверждением этому служит тот факт, что в основе противоболевого действия некоторых современных противоэпилептических препаратов лежит именно блокада потенциалзависимых натриевых каналов [6]. Также есть основания полагать, что ипидакрин обеспечивает увеличение длительности периода реполяризации пресинаптической мембраны, его применение способствует блокаде эктопических очагов и эфалгической передаче возбуждения, которые связаны с формированием нейропатического болевого синдрома и крампи [5].

Противоболевой эффект ипидакрин выражен в относительно меньшей степени, чем повышение активности нервно-мышечной передачи. Вместе с тем следует отметить, что влияние препарата на характер и выраженность болевого синдрома остается недостаточно изученным. Требуют дальнейшего исследования вопросы преимущественного его влияния на ноцицептивный и нейропатический ком-

поненты боли, определения дозовой зависимости терапевтического эффекта, способности потенцировать действие других лекарственных средств, применяемых с целью купирования болевого синдрома.

Кроме того, ипидакрин обладает свойствами частично-агониста M_2 -холинергических рецепторов, с наличием которых связана способность препарата оказывать влияние на процессы нейропластичности [7]. Указанный процесс преимущественно выражен в ткани центральной нервной системы, что позволяет использовать ипидакрин при лечении больных с цереброваскулярными, нейродегенеративными заболеваниями, последствиями травматического поражения головного мозга [8, 9]. Можно предположить, что положительные эффекты применения Аксамона у пациентов с поражением периферической нервной системы в определенной степени могут быть реализованы и за счет воздействия на центральные механизмы компенсации нарушенных функций.

Клиническая эффективность ипидакрин

На сегодняшний день накоплен значительный опыт клинического применения ипидакрин при различных заболеваниях периферической нервной системы. Наиболее полно изучена эффективность препарата при моно- и полинейропатиях преимущественно с моторными нарушениями — периферическими парезами. Интерес к возможности применения ипидакрин у данного контингента больных в значительной степени был обусловлен относительно небольшим числом препаратов, способных оказывать влияние на состояние нервно-мышечной передачи при удовлетворительной переносимости. Также необходимо отметить, что определение точки приложения антихолинэстеразных препаратов при поражениях периферических нервов зачастую бывает затруднительным, учитывая, что область поражения располагается в теле нейрона или аксоне, а эффекты препаратов реализуются в основном за счет увеличения концентрации нейромедиатора ацетилхолина в синаптической щели. В этой связи возможность применения ипидакрин представляет исключительный интерес, учитывая его непосредственное влияние не только на процессы синаптической передачи, но и проведение импульса по нервному волокну [10, 11].

Существенный интерес представляют результаты открытого клинического исследования, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости Аксамона у пациентов с мононейропатиями [12]. В исследование были включены 35 пациентов с поражениями периферических нервов, обусловленных туннельными синдромами либо радикулопатией шейной и/или пояснично-крестцовой локализации за счет грыжи межпозвонкового диска. Клинический диагноз полинейропатии был подтвержден методами электромиографии и ЭНМГ. Пациенты основной группы в течение 6 нед. наряду с базисной терапией (витамины группы В, тиоктовая кислота) получали Аксамон в течение 2-х недель по 15 мг/мл в сутки (внутримышечно или подкожно), далее в течение 4-х недель — перорально по 20 мг 3 р./сут. Пациенты группы сравнения получали только базисную терапию.

Положительная клиническая динамика на фоне применения Аксамона подтверждалась результатами ЭНМГ. У больных основной группы в достоверно большей степени, чем в группе сравнения, увеличивалась скорость распространения возбуждения по периферическим нервам, свидетельствующая об активизации процессов ремиелинизации, увеличива-

лась амплитуда М-ответа в мышцах кистей и стоп. Так, например, скорость распространения импульса по *nervus medianus* на пораженной стороне составила $45,3 \pm 1,3$ м/с до начала лечения и $61,2 \pm 1,2$ м/с по окончании лечения ($p < 0,05$), соответственно скорость распространения импульса по *nervus tibialis* на стороне поражения — $42,3 \pm 1,2$ м/с до лечения и $48,7 \pm 1,0$ м/с после лечения. Следует отметить, что в группе сравнения, несмотря на регресс болевого синдрома и расширение способности к повседневной активности, изменений скорости распространения импульса (как и других показателей ЭНМГ) не зарегистрировано. Результаты исследования подтвердили, что Аксамон является мощным антихолинэстеразным препаратом проводникового действия, точкой приложения которого являются в первую очередь эфферентные (двигательные) волокна периферических нервов.

Интересным результатом исследования явилось уменьшение выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (с $23,2 \pm 1,2$ до $12,0 \pm 1,3$ балла; $p < 0,05$), а также уменьшение выраженности чувствительных расстройств в зонах поражения. После окончания курса терапии было отмечено расширение объема активных и пассивных движений на стороне поражения в пораженных отделах позвоночника, восстановление симметричности распределения мышечной активности. Указанное наблюдение подтверждает наличие противоболевого эффекта Аксамона, что расширяет область его применения у пациентов с вертеброгенными дорсопатиями. Также примечательно, что использование ипидакрина обеспечивает возможность уменьшения выраженности крампи, что, в частности, было отмечено при лечении пациентов с диабетической полинейропатией [5].

Показана значительная клиническая эффективность ипидакрина при компрессионно-ишемических и травматических периферических нейропатиях, а также при нейропатии лицевого нерва. Применение препарата сопровождалось более ранним наступлением положительного клинического эффекта, сокращением сроков лечения, более полным восстановлением двигательных функций и эффективным устранением болевого синдрома. Так, было показано, что при своевременно начатом лечении пациентов с мононейропатиями наступление эффекта отмечалось к 14–19-м суткам, при этом длительность восстановительного периода сократилась в среднем на $6,7 \pm 2,1$ сут [13]. Применение препарата также сопровождалось увеличением числа пациентов с максимально полным восстановлением нарушенных функций и уменьшением выраженности болевого синдрома. Ипидакрин, как правило, назначался в составе комплексной медикаментозной терапии (витамины группы В, тиоктовая кислота), лечебной гимнастики и физиотерапевтических процедур.

Учитывая способность ипидакрина угнетать активность натриевых каналов и обусловленную этим противоболевую активность, несомненный интерес представляет возможность применения препарата с целью уменьшения интенсивности болевого синдрома. Так, неоднократно изучались возможности ипидакрина в комплексной терапии пациентов с сочетанием двигательных нарушений и болевых синдромов — поясничной боли, обусловленной дегенеративными поражениями позвоночника.

Результаты применения ипидакрина в составе комплексной терапии пациентов с дискогенной радикулопатией и миелопатией, как и следовало ожидать, оказались вполне обнадеживающими [10]. Выраженность имевшихся у пациентов вялых парезов на фоне проводимой терапии

достоверно уменьшалась, как уменьшалась и интенсивность болевого синдрома, обусловленного поражением поясничных спинальных корешков и имевшего в своем составе нейропатический компонент. Положительный эффект в отношении моторных и сенсорных нарушений, вероятно, был обусловлен известными свойствами препарата усиливать синаптическую нервно-мышечную передачу, улучшать аксональную проводимость, а также регулировать работу потенциалзависимых натриевых насосов.

Еще одно исследование показало, что применение ипидакрина сопровождается уменьшением интенсивности болевого синдрома не только в тех случаях, когда имеется невропатический компонент, но и у больных с дорсопатией, не сочетающейся с болевым корешковым синдромом [11]. В исследование были включены пациенты с острым болевым синдромом (длительность более 3-х недель), у части из которых отсутствовали явления плексопатии и/или радикулопатии, что не дает основания рассматривать противоболевой эффект ипидакрина как связанный с блокадой натриевых насосов, характеризующихся избыточной активностью при хроническом болевом синдроме или нейропатической боли. Не исключено, что в основе противоболевого эффекта ипидакрина у пациентов с дорсопатией лежат и другие окончательно не расшифрованные на сегодняшний день механизмы.

Дальнейшие исследования подтвердили эффективность и целесообразность применения Аксамона при лечении больных с дорсопатией на различных этапах течения заболевания. В частности, было установлено, что его применение обеспечивало более быстрое наступление обезболивающего эффекта у пациентов с дорсопатией, получающих комплекс реабилитационных мероприятий в амбулаторных условиях [2]. Авторы отметили, что одновременное применение Аксамона и Пантогама оказывало выраженное противоболевое действие и по своей эффективности не уступало назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Интенсивность болевого синдрома, оцениваемая во ВАШ на фоне проводимой терапии, снизилась с $15,1 \pm 1,1$ до $11,0 \pm 1,3$ балла ($p = 0,02$), причем выраженность положительного эффекта превышала таковую у больных, не получавших Аксамона. Уменьшение интенсивности боли отмечалось как в покое, так и при физической нагрузке, что обеспечивало расширение двигательного режима у наблюдавшихся больных. Примечательным результатом было достоверное уменьшение выраженности тревожных и астенических нарушений, которое наблюдалось на фоне лечения Аксамоном или Аксамоном и Пантогамом, но отсутствовало у больных, получавших только НПВП и немедикаментозное лечение (группа сравнения). Как и в других исследованиях, посвященных изучению эффективности и переносимости Аксамона, авторы отметили отсутствие клинически значимых побочных эффектов, в частности негативного влияния терапии на состояние сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Указанное наблюдение имеет большое практическое значение с учетом высоких рисков осложнений со стороны разных органов и систем организма, которые возрастают при назначении НПВП, в особенности у пациентов с коморбидными состояниями и больных пожилого возраста.

Изучению эффективности применения ипидакрина у пациентов с различными формами поясничной дорсопатии с корешковым синдромом, в частности перенесших операцию дискэктомии без регресса интенсивности боли (синдром неудачной операции на позвоночнике), было

посвящено отдельное исследование [14]. В соответствии с протоколом исследования ипидакрин применялся в составе комплексной терапии, включавшей назначение НПВП, локальное введение лекарственных препаратов и немедикаментозную терапию. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с применением ипидакрина способствовала не только более полному восстановлению двигательной функции (результаты динамического клинического наблюдения были подтверждены данными электрофизиологического обследования), но и уменьшению выраженности болевого корешкового синдрома. Авторы исследования отметили и хорошую переносимость лечения, отсутствие негативного влияния ипидакрина на сердечно-сосудистую систему и органы ЖКТ, а также отсутствие генерализованного холиномиметического эффекта. Особенностью включенных в данное исследование пациентов явилось наличие радикулопатии, характеризующейся чертами нейропатического болевого синдрома (отсутствие раздражения ноцицепторов, разлитой характер боли, нередко с неприятным гиперпатическим оттенком, который тяжело поддается описанию привычными в обиходе семантическими оборотами-дескрипторами). Противоболевой эффект ипидакрина в этой ситуации, скорее всего, обусловлен его влиянием на натриевые потенциалзависимые каналы аксона нейрона.

Важной областью применения Аксамона является лечение пациентов с нейропатией лицевого нерва. Данное заболевание достаточно широко распространено в популяции, а его последствия в виде значимого косметического дефекта нередко ограничивают трудоспособность больного и снижают качество его жизни. Для терапии пациентов с нейропатией лицевого нерва широко используются антихолинэстеразные препараты. Применение данной группы лекарственных средств продемонстрировало свою определенную эффективность у таких больных, однако их использование требует аккуратности, т. к. сопряжено с риском развития контрактуры мимической мускулатуры. Важно, что исследования, посвященные изучению данной проблемы, показали безопасность применения ипидакрина, в частности отсутствие увеличения числа больных с контрактурой мимических мышц. В результате многочисленных исследований было показано, что применение ипидакрина у пациентов с нейропатией лицевого нерва сопровождается значительным клиническим эффектом в виде сокращения сроков достижения максимально полного восстановления двигательных функций лицевой мускулатуры, увеличением числа больных, достигших полного восстановления [15]. Так, в работе Т.Т. Батышевой и соавт. было установлено, что использование ипидакрина в комплексном лечении больных с нейропатией лицевого нерва с длительностью заболевания более 10 дней (но менее 2-х месяцев) в 2 раза ускоряет восстановление двигательной функции лицевого нерва, не приводя, в отличие от лечения неостигмина метилсульфатом, к развитию контрактур лицевых мышц. Были обследованы и распределены в 3 группы 78 пациентов с нейропатией лицевого нерва. Больные 1-й группы применяли неостигмина метилсульфат по 1,0 мл подкожно в течение 10 дней, затем по 5 мг в течение 20 дней, пентоксифиллин 100 мг 3 р./сут, витамины группы В. Пациенты 2-й группы получали ипидакрин по 20 мг 2 р./сут в течение месяца на фоне того же лечения, что и 1-я группа, за исключением неостигмина метилсульфата. Пациенты 3-й группы наряду с терапией

Аксамон®
ипидакрин**Возвращение
к активной жизни**

Реклама



- Российский препарат ипидакрина по доступной цене
- Стимулирует нервно-мышечную передачу
- Ускоряет восстановление двигательных реакций при нейропатии, в т.ч. лицевого нерва
- Включен в стандарты лечения поражений лицевого нерва (Приказ №1497 от 24.12.2012 г.)

www.pikfarma.ru

2-й группы получали антиоксидантную терапию тиоктовой кислотой внутривенно капельно по 600 мг 1 р./сут, далее 600 мг внутрь 20 дней, а также альфа-токоферола ацетат 40 мг, витамин С 100 мг 2 р./сут в течение месяца, никотинамид внутримышечно по 2 мл 10 дней. Восстановление двигательной активности по данным клинко-неврологического осмотра в 1-й группе в среднем было отмечено через 2,5 нед., во 2-й и 3-й — через 1,8 и 1,2 нед. соответственно. Полное восстановление к концу курса лечения зафиксировано у 34% в 1-й группе, 61 и 72% — во 2-й и 3-й группах соответственно. Применение ипидакрина у пациентов с нейропатией лицевого нерва повышает эффективность лечения в среднем в 2,5 раза, что позволяет сократить длительность восстановительного периода в среднем на $8,5 \pm 3,5$ дня [15]. Применение Аксамона возможно начиная с первых суток заболевания, продолжительность лечения определяется конкретными условиями — состоянием больного, выраженностью моторного дефицита, эффективностью проводимого лечения. Аксамон у больных с нейропатией лицевого нерва назначается до 60–80 мг/сут в 3–4 приема. Одновременно требуется использование и других способов лекарственной и немедикаментозной терапии.

В настоящее время ипидакрин в Российской Федерации выпускается фармацевтической компанией «ПИК-ФАРМА» под торговой маркой Аксамон в таблетках по 20 мг и растворе для инъекций 5 мг/мл и 15 мг/мл. Ипидакрин адсорбируется в двенадцатиперстной кишке, в значительно меньшей степени в желудке, на 40–55% связывается с белками крови. Максимальная концентрация ипидакрина в крови после перорального введения достигается через час после введения, период полувыведения составляет 0,7 часа. Препарат выводится из организма в основном почками, хотя существуют и внепочечные механизмы его элиминации (секреция с желчью и биотрансформация). Ипидакрин начинает действовать на 5–10 мин позже неостигмина метилсульфата и оказывает менее выраженный, но более длительный (3–5 часов) эффект по сравнению с неостигмина метилсульфатом (2,0–2,5 часа).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о широких возможностях применения Аксамона при лечении пациентов с различными клиническими проявлениями поражений периферической нервной системы. В терапевтических дозировках препарат оказывает значимое влияние на моторный и сенсорный компоненты нервной системы. По своей эффективности Аксамон сопоставим со многими другими противобольными препаратами, при том что частота побочных эффектов его применения незначительна. Также препарат характеризуется хорошим соотношением риска и пользы при лечении пациентов с периферическими парезами, что выгодно отличает его от классических периферических ингибиторов АХЭ. Правильный выбор показаний для назначения Аксамона, тщательный подбор суточной дозировки и продолжительности курса лечения способны обеспечить максимальный эффект от его применения.

Статья впервые опубликована в журнале Неврология и Ревматология (прил. к журн. Consilium Medicum), 2018, № 1, с. 34–38.

Литература

1. Гусев Е.И., Никифоров А.С. Камчатнов П.Р. Неврологические симптомы, синдромы и болезни. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Gusev E.I., Nikiforov A.S., Kamchatnov P.R. Nevrologicheskie simptomy, sindromy i bolezni. 2-e izd. M. GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
2. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Зайцев К.А. и др. Применение препарата аксамон в комплексной реабилитации больных с двигательными нарушениями при патологии поясничного отдела позвоночника // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 9. С.45–47 [Bojko A.N., Batysheva T.T., Zajtsev K.A. i dr. Primenenie preparata aksamon v kompleksnoj reabilitatsii bol'nykh s dvigatel'nymi narusheniyami pri patologii poynasnichnogo otdela pozvonochnika // Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2008. № 9. С.45–47 (in Russian)].
3. Лаврецкая Э.Ф. Амиридин. М., 1995 [Lavretskaya E.F. Amiridin. M., 1995 (in Russian)].
4. Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р. и др. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы // Фарматека. 2009. № 15. С.51–57 [Katunina E.A., Avanesova O.V., Pestovskaya O.R. i dr. Primenenie inhibitorov acetilholinesterazy pri lechenii zabolevanij perifericheskoy nervnoj sistemy. Farmateka. 2009. № 15. С.51–57 (in Russian)].
5. Строков И.А., Захарова В.В., Головачева В.А., Брат Т.Я. Активация холинэргической иннервации заболеваний периферической и центральной нервной системы // Неврологический журн. 2013. № 6. С.91–100 [Strokov I.A., Zaharova V.V., Golovacheva V.A., Brad T.Ya. Aktivatsiya holinergicheskoy innervatsii zabolevanij perifericheskoy i central'noj nervnoj sistemy. Nevrologicheskij zhurn. 2013. № 6. С.91–100 (in Russian)].
6. Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain // J Neurol. 2018. Vol. 265. P.231–238.
7. Авакян Г.Н., Быстрова Е.С. Избирательность действия антихолинэстеразных веществ на нейромоторный аппарат у крыс. Сб.: Физиология и биохимия медиаторных процессов. М., 1985. С. 35–37 [Avakyan G.N., Bystrova E.S. Izbiratel'nost' dejstviya antiholinesteraznyh veshchestv na nejromotornyj apparat u krys. Sb.: Fiziologiya i biokhimiya mediatornyh processov. M., 1985. С. 35–37 (in Russian)].
8. Дамулин И.В. Использование ипидакрина (аксамона) в неврологической практике. Трудный пациент. 2007. Т. 5 (11). С.15–20 [Damulin I.V. Ispol'zovanie ipidakrina (aksa-mona) v nevrologicheskoy praktike. Trudnyj pacient. 2007. T. 5 (11). С. 15–20 (in Russian)].
9. Козелкин А.А., Сикорская М.В., Козелкина С.А. Опыт применения препарата нейромидин у больных ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде // Украинский вестн. психоневрологии. 2004. Т. 12 (2). С. 12–14 [Kozelkin A.A., Sikorskaya M.V., Kozelkina S.A. Opyt primeneniya preparata nejromidin u bol'nykh ishemicheskim insul'tami v ostrom i ranem vosstanovitel'nom periode // Ukrainskij vestn. psikhonevrologii. 2004. T. 12 (2). С.12–14 (in Russian)].
10. Дзяк Л.А., Зорин Н.А. Результаты комплексного лечения больных с радикулопатией и радикулоишемией, обусловленными патологией межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника, с включением препарата нейромидин // Украинский нейрохирургический журн. 2004. № 4. С.98–101 [Dzyak L.A., Zorin N.A. Rezul'taty kompleksnogo lecheniya bol'nykh s radikulopatiej i radikuloishemiej, obuslovlennymi patologiej mezhpозvonochnykh diskov poynasnichnogo otdela pozvonochnika, s vklucheniem preparata nejromidin // Ukrainskij neirohirurgicheskij zhurn. 2004. № 4. С.98–101 (in Russian)].
11. Колмыков В.И. Опыт применения препарата аксамон в составе комплексной терапии у больных в лечении дорсопатий и плексопатий, связанных с болевым синдромом и нарушением походки, в условиях городской поликлиники. Справочник поликлинического врача. 2012. № 9. С.8–10 [Kolmykov V.I. Opyt primeneniya preparata aksamon v sostave kompleksnoj terapii u bol'nykh v lechenii dorsopatij i pleksopatij, svyazannyh s boleвым sindromom i narusheniem pohodki, v uslovijah gorodskoj polikliniki. Handbook for Practitioners Doctors. 2012. № 9. С. 8–10 (in Russian)].
12. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 9. С.17–22 [Avakyan G.N., Avakyan G.G. Kliniko- elektronейромиографическое issledovanie effektivnosti ipidakrina u pacientov s mononevropatiyami. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015. № 9. С. 17–22 (in Russian)].
13. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы // Нервные болезни. 2003. № 3. С.17–18 [Sanadze A.G., Kasatkina L.F., Samojlov M.I. Primenenie nejromidina v lechenii zabolevanij perifericheskoy nervnoj sistemy. Nervnye bolezni. 2003. № 3. С.17–18 (in Russian)].
14. Живолупов С.А., Воробьева М.Н., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 8. С.25–28 [Zhilupov S.A., Vorob'eva M.N., Samarcev I.N., Rashidov N.A. Innovatsii v differentsial'noj diagnostike i monitoringe terapii poynasnichno-krestcovykh radikulopatij. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014. № 8. С.25–28 (in Russian)].
15. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Бойко А.Н. Комплексное лечение невропатии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т.6 (4). С.199–202 [Batysheva T.T., Kostenko E.V., Bojko A.N. Kompleksnoe lechenie nevropatii licevogo nerva s primeneniem nejromidina i antioksidantnoj terapii. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2004. T.6 (4). С.199–202 (in Russian)].

Эффективность теноксикама в терапии дорсалгии

Д.м.н. О.А. Шавловская

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) остается актуальной проблемой в связи с ее широкой распространенностью, она занимает 5-е место по частоте среди причин обращения к врачу и относится к самым распространенным среди хронических болевых синдромов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принято считать «золотым стандартом» в купировании боли в спине. Инъекционные формы введения НПВП (тенотоксикам) пациентам с дорсалгиями сокращают сроки лечения, способствуют более выраженному регрессу болевого синдрома, обеспечивая более длительные периоды ремиссии. Тенотоксикам принадлежит к группе оксикамов, неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), он быстро всасывается — максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 2-х часов после перорального применения и уже через 15 мин после внутримышечного введения. Биодоступность препарата при пероральном приеме достигает 100%. У тенотоксикама имеется ряд преимуществ в скорости наступления и длительности эффекта перед другими представителями класса оксикамов. Показано, что терапия тенотоксикамом сопоставима с таковой при приеме кортикостероидов.

Ключевые слова: боль, боль в нижней части спины, дорсалгия, нестероидные противовоспалительные препараты, оксикамы, тенотоксикам, Тексаред.

Для цитирования: Шавловская О.А. Эффективность тенотоксикама в терапии дорсалгии // PMЖ. 2018. № 12(1). С. 49–52.

ABSTRACT

The effectiveness of tenoxicam in the treatment of dorsalgia
O.A. Shavlovskaya

Sechenov University, Moscow

Lower-back pain (LBP) remains an urgent problem due to its widespread. LBP is one of the most common among chronic pain syndromes, and the fifth most common cause of seeing a doctor.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered to be a gold standard in relieving back pain. Parenteral forms of administration NSAIDs (tenoxicam) to patients with dorsalgia reduces the duration of treatment, provides greater regression of pain and longer remissions. Tenoxicam belongs to the group of oxicams, non-selective inhibitors of cyclooxygenase. It is rapidly absorbed since the maximum plasma concentration is reached within 2 hours after intramuscular injection (the concentration is 90% or higher). Bioavailability of the drug by oral administration reaches 100%. Tenoxicam has a number of advantages in terms of speed and duration of the effect over other oxicams. It has been shown that tenoxicam therapy is quite equal to corticosteroid one.

Key words: pain, lower-back pain, dorsalgia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, oxicam, tenoxicam, Texared.

For citation: Shavlovskaya O.A. The effectiveness of tenoxicam in the treatment of dorsalgia // RMJ. 2018. № 12(1). P. 49–52.

В настоящее время острая боль в нижней части спины (БНЧС) остается актуальной проблемой в связи с ее широкой распространенностью и, по данным экспертов ВОЗ, достигает размеров неинфекционной эпидемии в развитых странах. БНЧС является пятой по частоте среди причин обращения к врачу и одной из самых распространенных (56,7%) среди хронических болевых синдромов [1]. Вероятность в течение жизни перенести эпизод БНЧС составляет 60–90%, число случаев в год — 15–45 на 100 человек; около 40% пациентов обращаются за медицинской помощью по поводу БНЧС. В течение жизни около 80% европейцев испытывают БНЧС; распространенность тяжелых случаев составляет около 14% [3]. Около трети пациентов, страдающих БНЧС, сообщают об ограничении мобильности вследствие персистирующих или рецидивирующих эпизодов болевого синдрома. Высокая инвалидизация лиц трудоспособного возраста вследствие поражений опор-

но-двигательного аппарата возводит проблему лечения болей в спине в ранг актуальных [4].

Боль в спине, или дорсопатия, в МКБ-10 разделяется на деформирующие дорсопатии, спондилопатии, другие дорсопатии (дегенерация межпозвонковых дисков, симпаталгические синдромы) и дорсалгии. Дорсопатии могут протекать в острой (до 3-х недель), подострой (3–12 нед.) и хронической (более 12 нед.) формах. Все болевые синдромы в спине можно классифицировать по следующим категориям [5]:

- 1) по причине (вертеброгенные и невертеброгенные);
- 2) по механизму (рефлекторные, компрессионные, на фоне нестабильности позвоночного двигательного сегмента, сосудистые, воспалительные);
- 3) по локализации (локальные, отраженные и иррадиирующие);
- 4) по длительности (острые и хронические).

В зависимости от причины выделяют вертеброгенные (патогенетически обусловленные изменениями позвоночника) и невертеброгенные болевые синдромы [6]. Дорсопатии характеризуются хроническим течением и периодическими обострениями заболевания, при которых ведущими являются различные болевые синдромы. Они представляют собой широко распространенный вид патологии, которой страдают более 45% населения в развитых странах. Хотя эпизод БНЧС часто бывает кратковременным, примерно у 25% пациентов в последующем развивается хроническая боль, которая служит причиной длительной нетрудоспособности [5].

Терапия при БНЧС

Лечение в первую очередь направлено на уменьшение и затем полное снятие болевого синдрома. Ведущим механизмом формирования болевого синдрома, связанного со скелетно-мышечными расстройствами, является воздействие альгогенных веществ — продуктов метаболизма арахидоновой кислоты — на ноцицепторы с формированием ноцицептивной боли, поэтому наиболее целесообразно в этих случаях применять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые принято считать «золотым стандартом» в купировании боли в спине [2]. При этом также практикуется ограничение физической активности, применение НПВП в сочетании с миорелаксантами, а при хронической боли — применение реабилитационных программ, постепенно расширяющейся дозированной физической и рациональной двигательной активности, сон на жесткой постели с использованием ортопедического матраца и обучение больного индивидуально подобранному для него двигательному режиму [7–10].

При общей тенденции к старению человеческого общества растет и число пациентов, нуждающихся в применении НПВП. Широкое внедрение в клиническую практику НПВП нового класса — селективных (нимесулид и др.) и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (коксибов) позволило в значительной степени снизить количество побочных реакций НПВП в терапевтической клинике. Механизм действия НПВП заключается в ингибировании ЦОГ — ключевого фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины,

простаглицлин и тромбоксан. Большинство НПВП являются органическими кислотами, которые связываются с белками крови и, накапливаясь в очаге воспаления, подавляют активность ЦОГ. ЦОГ представляет собой полиферментный комплекс, включающий целый ряд компонентов (диоксигеназа, изомераза, редуктаза), который в присутствии молекулярного кислорода катализирует две основные реакции (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) превращения арахидоновой кислоты в циклические эндоперекиси. Сегодня используется классификация НПВП по степени селективности к изоформам ЦОГ (табл. 1).

Селективность принципиального значения не имеет, т. к., во-первых, препараты для купирования острого болевого синдрома назначают на короткое время, во-вторых, применение метода полимодальной аналгезии позволяет значительно снизить дозировку каждого из используемых препаратов и тем самым снизить риск развития побочных реакций. Кроме того, как правило, высокая селективность в отношении ЦОГ-2 значительно снижает антиноцицептивный потенциал препарата. То есть зачастую достаточно выбрать аналгетик группы неселективных ингибиторов ЦОГ с минимальной гастроинтестинальной токсичностью. Согласно Рекомендации, утвержденной в 2017 г. научным обществом гастроэнтерологов России (табл. 2) [14], пациентам, у которых отсутствуют желудочно-кишечные (ЖКТ) факторы риска и имеет место низкий кардиоваскулярный риск, можно назначать любые НПВП [15–17].

По особенностям фармакокинетики и аналгетической активности все НПВП можно разделить на 4 большие группы: 1) с относительно низкой аналгетической активностью и коротким периодом полувыведения; 2) с высокой аналгетической активностью и коротким периодом полувыведения; 3) с умеренной аналгетической активностью и средним периодом полувыведения; 4) с высокой аналгетической активностью и длительным периодом полувыведения [1]. Классическим представителем I группы НПВП является ибупрофен, в данную группу также входят салицилаты; препараты II группы относятся к классическим средствам для купирования ревматических (артритических) болей, наиболее широко используется диклофенак, в данную группу также входят индометацин, лорноксикам и кетопрофен; к препаратам III группы относится напроксен.

Таблица 1. Распределение НПВП по механизму действия [11–13]

Степень селективности к ЦОГ-1/ЦОГ-2	Наименование препарата
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота в низких дозах (75–150 мг/сут)
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, напроксен
Неселективные ингибиторы ЦОГ	Ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (1–3 г/сут и более), диклофенак, ибупрофен, лорноксикам, теноксикам, декскетопрофен
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, эторикоксиб
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол, метамизол натрия

Таблица 2. Выбор НПВП в зависимости от степени кардиоваскулярного и ЖКТ-рисков

Степень риска	Низкий кардиоваскулярный риск	Умеренный/высокий кардиоваскулярный риск	Очень высокий кардиоваскулярный риск
Нет ЖКТ-риска	Любые НПВП	НПВП с меньшим риском: напроксен, кетопрофен, ибупрофен <1200 мг	Не назначать
Умеренный ЖКТ-риск	Неселективные НПВП + ингибиторы протонной помпы (ИПП). Селективные НПВП	Неселективные НПВП + ИПП. Селективные НПВП	
Высокий ЖКТ-риск	Селективные НПВП	Селективные НПВП + ИПП	

сен; IV группу составляют оксикамы: мелоксикам, пироксикам и теноксикам.

Как правило, НПВП назначаются коротким курсом, и при их выборе основное внимание следует уделять безопасности препарата. Преимущество имеют препараты пролонгированного действия, оказывающие длительный анальгетический эффект. Это позволяет снизить кратность приема, особенно в ночное время, и сочетать его с миорелаксантами. Указанным характеристикам соответствует препарат **теносикам**, принадлежащий к группе оксикамов, неселективных ингибиторов ЦОГ [18, 19]. Он имеет уникальные фармакокинетические свойства: быстро всасывается — максимальная концентрация в плазме достигается в течение 2-х часов после перорального применения, после внутримышечного введения концентрация, составляющая 90% и выше, достигается уже через 15 мин после введения. Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 100%. Длительный период полувыведения (70 часов) обуславливает однократный прием препарата в сутки при пролонгированном анальгетическом эффекте. Кумулятивный эффект не отмечен. Показаниями к применению теноксикама являются болевой синдром (слабой и средней интенсивности) на фоне острых и хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, остеоартроз — ОА), подагрический артрит, анкилозирующий спондилит — АС) [18, 19]. Низкая липофильность теноксикама способствует снижению степени распределения препарата в тканях, что обеспечивает низкую частоту нежелательных явлений в сравнении с более липофильными НПВП [20].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕНОКСИКАМА

В проведенном исследовании по оценке эффективности и безопасности инъекционных форм теноксикама в сравнении с таковыми у лорноксикама и декскетопрофена трометамола у 123 больных с почечной коликой было показано, что эти препараты имеют схожие показатели [21]. Данные по осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы при применении теноксикама ограничены, однако другие представители семейства оксикамов (мелоксикам и пироксикам) характеризуются средним риском их развития [20].

Препараты на основе теноксикама широко применяются в европейских странах. На российском рынке препарат под торговым названием Тексамен появился в 2008 г. Препарат имел две формы выпуска: таблетки 20 мг № 10 и лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 20 мг № 1. Тексамен показал высокую эффективность в терапии 50 больных (42,2±6,8 года) с острой цервикалгией и миофасциальным болевым синдромом [22]. В основной группе (n=30) назначался теноксикам (20 мг) однократно утром в течение 7 дней и лечебная гимнастика с элементами постизометрической релаксации для мышц шеи; в группе контроля (n=20) — миорелаксанты и массаж шейно-воротниковой зоны. Статистически значимые различия получены на 1–3-и сутки терапии — в группе больных, лечившихся Тексаменом, анальгетический эффект наступал быстрее, чем в группе контроля. В основной группе обезболивающий эффект в течение суток был достаточно продолжительным. Введение в комплексную терапию острой цервикалгии теноксикама (Тексамена) позволило существенно ускорить регресс болевого синдрома. В 2017 г. при дальнейшем продвижении на рынке фармпрепаратов торговое название Тексамен было заменено на Тексаред.

Клиническая эффективность и безопасность теноксикама продемонстрирована в ряде зарубежных исследований [23–28]. При купировании острого болевого синдрома показана сопоставимая эффективность инъекционных форм теноксикама 20 мг и метилпреднизолона 40 мг (оба препарата в комбинации с 2% лидокаином) [23]. В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании продемонстрирован обезболивающий эффект теноксикама 20 мг у 120 больных с послеоперационным болевым синдромом в нижней части спины [24]. В проспективном двойном слепом контролируемом мультицентровом исследовании на 1001 пациенте также продемонстрирована хорошая клиническая переносимость и безопасность теноксикама в послеоперационном периоде больных, подвергшихся оперативному вмешательству в ЛОР-стационаре [25].

В ряде исследований [26, 27] показана эффективность внутрисуставных инъекций теноксикама в сравнении с пероральным приемом препарата. Так, в одном из исследований [26] у 69 больных с ОА коленных суставов теноксикам назначался внутрисуставно (20 мг/сут) и перорально (20 мг/сут) в течение 3-х недель. Эффективность внутрисуставных инъекций была сопоставима с пероральным приемом препарата. В аналогичном исследовании [27] у 60 пациентов с ОА коленных суставов также показана высокая эффективность внутрисуставных инъекций теноксикама, сопоставимая с пероральным приемом. Результаты полученных исследований свидетельствуют, что инъекционная форма теноксикама может быть альтернативой для пациентов, которые не могут принимать препарат перорально.

Теноксикам показал себя также действенным средством в лечении дорсалгии. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования дана высокая оценка эффективности теноксикама (20 мг) при 2-недельном курсе лечения 78 пациентов с острой БНЧС, о чем свидетельствуют существенное уменьшение боли и улучшение функции позвоночника [28].

В одном из отечественных исследований [29] приведены результаты 7-дневного лечения 50 больных с выраженным корешковым болевым синдромом поясничной области с помощью эпидурального введения теноксикама (20 мг) в сравнении с кортикостероидной (7 мг бетаметазона на 20 мл 0,25% р-ра бупивакаина гидрохлорида) терапией 30 больных. Средний возраст больных составил 43,7±8 года. При выписке болевой синдром в основной группе (1,5±0,2 балла по ВАШ) был достоверно менее выражен в сравнении с группой контроля (3,5±0,5 балла), так же как и представленность чувствительных нарушений (гипоалгезия, жжение).

На основании ряда проведенных исследований [29–31] можно заключить, что назначение инъекционной и таблетированной форм введения теноксикама пациентам с дорсалгиями сокращает сроки лечения, способствует более выраженному регрессу болевого синдрома, обеспечивая более длительные периоды ремиссии, что сопоставимо с терапией кортикостероидами.

Актуальными на сегодня являются результаты проведенного исследования по назначению теноксикама после неэффективного приема других НПВП в режиме «по требованию» у больных с АС, имевших индекс активности заболевания BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) 4,0 и выше через 52 нед. приема НПВП в режиме

«по требованию» [32]. Данное сравнительное рандомизированное исследование включало 40 больных с АС: в основной группе (n=30) назначался постоянный пероральный прием теноксикама (20 мг), в группе контроля (n=10) продолжали проводимую ранее терапию. Динамика показателей активности АС оценивалась при помощи индекса BASDAI и шкалы ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и по уровню С-реактивного белка через 52 и 56 нед. лечения. На фоне постоянного приема теноксикама уменьшились исходно повышенные индексы BASDAI и ASDAS, тогда как показатели активности АС у больных, принимавших НПВП «по требованию», не изменились. Замена неэффективного длительного приема НПВП в режиме «по требованию» на постоянный прием теноксикама ассоциируется с быстрым (в течение 4-х недель) уменьшением клинических проявлений АС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных ряда проведенных исследований можно заключить, что инъекционная и таблетированная формы теноксикама сокращают сроки лечения пациентов с дорсалгиями, способствуют более выраженному регрессу болевого синдрома, обеспечивая более длительные периоды ремиссии. Теноксикам имеет ряд преимуществ в скорости наступления и длительности эффекта перед другими представителями класса оксикамов. Также показано, что терапия теноксикамом сопоставима с таковой при применении кортикостероидов.

В настоящее время на российском рынке имеется теноксикам под торговым названием **Тексаред** с режимом дозирования: 1) при внутримышечном/внутривенном введении 20 мг/сут; при подагрическом артрите — 40 мг/сут в течение 1–2-х дней, в последующие 3–5 дней по 20 мг/сут; 2) при приеме внутрь — 20 мг/сут (1 таблетка); при острых приступах подагры — по 40 мг/сут в течение первых 2-х дней, с последующим переходом на 20 мг/сут в течение 5 дней. Рекомендуется двухэтапная схема терапии: в первые 3 дня назначается инъекционная форма теноксикама с последующим переходом на пероральный (таблетки) прием препарата. Пожилым пациентам теноксикам назначается по 20 мг/сут.

Литература

1. Подчуфарова Е.В. Значение роли невропатического, ноцицептивного и психогенного механизмов в формировании хронических болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011 [Podchufarova E.V. Znachenie roli nevropaticheskogo, nociceptivnogo i psihogenного механизмов v formirovaniy hronicheskikh bolevykh sindromov poyasnichno-krestcовой lokalizacii: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2011 (in Russian)].
2. Подчуфарова Е.В. Лечение острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации // Consilium medicum. 2006. Т.4. №4. С.41–46 [Podchufarova E.V. Lechenie ostrykh bolevykh sindromov poyasnichno-krestcовой lokalizacii // Consilium medicum. 2006. T.4. №4. S.41–46 (in Russian)].
3. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr Med Res Opin. 2009. Vol.25. №11. P.2589–2599.
4. Карнеев А.Н., Соловьева Э.Ю. Практика лечения дорсопатий // Consilium medicum. 2011. №2. С.85–90 [Karneeve A.N., Solov'eva E.Yu. Praktika lecheniya dorsopatij // Consilium medicum. 2011. №2. S.85–90 (in Russian)].
5. Пизова Н.В. Боль в спине: что мы знаем и что должны знать? // Consilium medicum. 2008. №7. С.108–112 [Pizova N.V. Bol' v spine: chto my znaem i chto dolzhny znat' // Consilium medicum. 2008. №7. S.108–112 (in Russian)].
6. Крыжановский Г.Н., Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М. Вертеброгенные и неverteброгенные механизмы дисрегуляции при болях в спине: эффективность декскетопрофена // Справочник поликлинического врача. 2008. №2. С.80–83 [Kryzhanovskij G.N., Merkulov Yu.A., Merkulova D.M. Vertebrogennye i nevertebrogennye mekhanizmy dizregulyacii pri bol'yah v spine: effektivnost' deksketoprofena // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2008. №2. S.80–83 (in Russian)].

7. Меркулов Ю.А., Меркулова Д.М., Крыжановский Г.Н. Эффективность терапевтического влияния дексалгина на вертеброгенные и неverteброгенные механизмы дисрегуляции при болях в спине // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т.106. №5. С.20–24 [Merkulov Yu.A., Merkulova D.M., Kryzhanovskij G.N. Effektivnost' terapevтического vliyaniya deksalgina na vertebrogennye i nevertebrogennye mekhanizmy dizregulyacii pri bol'yah v spine // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2006. T.106. №5. S.20–24 (in Russian)].
8. Путилина М.В. Особенности диагностики и лечения дорсопатий в неврологической практике // Consilium medicum. 2006. Т.8. №8. С.44–48 [Putilina M.V. Osobennosti diagnostiki i lecheniya dorsopatij v nevrologicheskoy praktike // Consilium medicum. 2006. T.8. №8. S.44–48 (in Russian)].
9. Сурская Е.В. Современные аспекты лечения дорсопатии // PMJ. 2009. №20. С.1311–1316 [Surskaya E.V. Sovremennye aspekty lecheniya dorsopatii // RMZh. 2009. №20. S.1311–1316 (in Russian)].
10. Камчатнов П.Р., Сальникова Г.С. Рациональные подходы к ведению пациентов с хронической болью в спине // Consilium Medicum. 2011. №2. С.31–34. [Kamchatnov P.R., Sal'nikova G.S. Ratsional'nye podhody k vedeniyu pacienta s hronicheskoy bol'yu v spine // Consilium Medicum. 2011. №2. S.31–34 (in Russian)].
11. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии // PMJ. 2007. №29. С.2206–2211 [Burov N.E. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v anesteziologii i reanimatologii // RMZh. 2007. №29. S.2206–2211 (in Russian)].
12. Побел Е.А. Сравнительное исследование препарата Дексалгин и других анальгетиков, применяемых для послеоперационного обезболивания // Поликлиника. 2012. №21. С.40–42 [Pobel E.A. Sravnitel'noe issledovanie preparata Deksalgin i drugih anal'getikov, primenyaemykh dlya posleoperatsionnogo obezbolivaniya // Poliklinika. №21. S.40–42 (in Russian)].
13. Максимов М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов // PMJ. 2014. №28. С.2015–2021 [Maksimov M.L. Aktual'nye voprosy effektivnosti i bezopasnosti sovremennykh nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov // RMZh. 2014. №28. S.2015–2021 (in Russian)].
14. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеев С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т.3. №151. С.4–18 [Lazebnik L.B., Golovanova Ye.V., Alekseyenko S.A. i dr. Rekomendacii po profilaktike i lecheniyu ehsofago-gastro-ehntero-kolopatij, inducirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami (NPVP) // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya. 2018. T.3. №151. S.4–18 (in Russian)].
15. Champion G.D., Feng P.H., Azuma T. et al. NSAID-induced gastrointestinal damage // Drugs. 1997. Vol. 53. №1. P.6–19.
16. Lanis A., Ferrandez A. NSAID-induced gastrointestinal damage: Current clinical management and recommendations for prevention // Chinese Journal of Digestive Diseases. 2006. Vol. 7. №3. P.127–133.
17. Шавловская О.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии дорсалгии // Справочник поликлинического врача. 2017. №5. С.24–29 [Shavlovskaya O.A. Effektivnost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v terapii dorsalgii // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2017. №5. S.24–29 (in Russian)].
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Тексаред [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya. Teksared (in Russian)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=992de003-582d-4384-b1e1-14ac986aa0fb&t= (дата обращения: 24.08.2018).
19. Инструкция по применению лекарственного средства теноксикам ЛС-000294-230617 [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo sredstva tenoksikam. LS-000294-230617 (in Russian)]. https://medi.ru/instruktsiya/teksared_13663/
20. Каратеев А.Е. Теноксикам // Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т.26. №5. С.44–50 [Karateev A.E. Tenoksikam // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2017. T.26. №5. S.44–50 (in Russian)].
21. Cevik E., Cinar O., Salman N. et al. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dextetopropfen trometamol for the treatment of renal colic // Am J Emerg Med 2012. Vol. 30. P. 1486–1490.
22. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Теноксикам (тексамен) в лечении острой цервикалгии: результаты открытого сравнительного исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т.114. №4. С.47–51 [Azimova Yu.E., Tabeeva G.R. Tenoksikam (teksamen) v lechenii ostroj cervikalгии: rezul'taty otkrytogo sravnitel'nogo issledovaniya // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014. T.114. №4. S.47–51 (in Russian)].
23. Guner S., Onder H., Guner S.I. et al. Effectiveness of local tenoxicam versus corticosteroid injection for plantar fasciitis treatment // Orthopedics. 2013. Vol. 36. P.1322–1326.
24. Gunusen I., Karaman S., Acar A. et al. The efficacy of paracetamol versus tenoxicam on postoperative pain and morphine consumption after abdominal hysterectomy: a placebo-controlled, randomized study // Clin Exp Obstet Gynecol 2012. Vol. 39. P.49–52. PMID: 22675955
25. Merry A.F., Webster C.S., Holland R.L. et al. Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients—a prospective, controlled, double-blind, multi-centre study // Pain. 2004. Vol.111. P.313–322.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

РАБОТАЕТ ДО 24 ЧАСОВ^{1,3}

ТЕКСАРЕД

**Высокая скорость действия
и стабильный результат 24 часа^{1,2}**



- Скоростной результат — максимальная концентрация **через 15 минут**^{1,2}
- **До 24 часов** от боли и воспаления^{1,3}
- Удобство применения — **1 раз в сутки**^{4,5,6}
- **Широкий спектр** показаний^{4,5}
- Инъекционная и таблетированная формы

1. «Теноксикам (тексамен) в лечении острой цервикалгии: результаты открытого сравнительного исследования» Ю.Э. Азимова, Г.Р. Табеева. «Неврология и психиатрия» №4, 2014.
2. SPC Tenoxicam 20 mg lyophilisate for solution for injection. <http://www.mhra.gov.uk> (от 28.06.18)
3. «Эффективное лечение боли: важен системный подход» А.Б.Данилов «Медицинский совет» №17,2017г
4. Инструкции по медицинскому применению препарата Тексаред лиофилизат для приготовления раствора для инъекции 20 мг №1, РУ ЛС-000295 от 23.06.17; Инструкции по медицинскому применению препарата Тексаред таблетки 20 мг №10, РУ ЛС-000294, РУ ЛС-000295 от 23.06.17
5. «Теноксикам». Каратеев А.Е. «Клиническая фармакология и терапия». 26.5.2017
6. «Эффективность теноксикама у больных с анкилозирующим спондилитом» И.З.Гайдукова, А.В.Апаркина, Э.В.Хондкряян, А.П.Ребров. «Неврология и психиатрия» №2,2018

Терапевтический потенциал ацетил-L-карнитина в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста

Профессор С.И. Гаврилова

ФГБНУ НЦПЗ, Москва

РЕЗЮМЕ

Дан обзор литературы по оценке терапевтического потенциала ацетил-L-карнитина (АЛК) (Карницетина) в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста. АЛК представляет собой мозгоспецифичное производное L-карнитина, он является легкодоступным субстратом для запуска энергозависимых обменных процессов в митохондриях, поставляя ацетильную группу непосредственно в матрикс митохондрий для образования ацетилкофермента А без расходования аденозинтрифосфата (АТФ) и кислорода. За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов в условиях сниженного потребления кислорода АЛК защищает нейроны при ишемической гипоксии. В ряде экспериментальных исследований было установлено также антиоксидантное действие АЛК. АЛК уменьшает образование свободных радикалов и способствует сохранению АТФ. Благодаря структурному сходству с ацетилхолином оказывает холиномиметическое действие, а также модулирует активность дофаминергической и серотонинергической систем. Препараты на основе L-карнитина и АЛК относятся к энерготропным средствам, способным восстанавливать нарушенный клеточный энергетический метаболизм. В данной статье описаны механизмы действия препарата, проведена оценка эффективности и безопасности его применения в геронтологической практике. Приведен анализ результатов преclinical и клинических исследований АЛК в мировой медицинской практике.

Ключевые слова: поздний возраст, деменция, когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, депрессия, лечение, ацетил-L-карнитин, Карницетин.

Для цитирования: Гаврилова С.И. Терапевтический потенциал ацетил-L-карнитина в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста // PMJ. 2018. № 12(1). С. 54–60.

ABSTRACT

The therapeutic potential of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive and depressive disorders in elderly patients
S.I. Gavrilova

Mental Health Research Center, Moscow

A literature review is given on the evaluation of the therapeutic potential of acetyl-L-carnitine (ALC) (Carnicetine) in the treatment of cognitive and depressive disorders in elderly patients. ALC is a brain-specific derivative of L-carnitine, it is an easily accessible substrate for triggering volatile metabolic processes in the mitochondries, supplying the acetyl group directly to the mitochondrial matrix to synthesize acetyl coenzyme A without consuming ATP and oxygen. By improving the energy supply of neurons in conditions of reduced oxygen consumption, ALC protects neurons from ischemic hypoxia. A number of experimental studies have also established the antioxidant effect of ALC. ALC reduces free radicals formation and promotes the preservation of ATP.

Due to structural similarity with acetylcholine, it has a cholinomimetic effect, and also modulates the activity of dopaminergic and serotonergic systems. Pharmaceutic preparations based on L-carnitine and ALC refer to energy-consuming agents that can restore the damaged cellular energy metabolism. This article describes the mechanisms of action of the drug, assessed the effectiveness and safety of its use in gerontological practice. Analysis of the results of preclinical and clinical studies of ALC in the world medical practice is given.

Key words: late age, dementia, cognitive disorders, Alzheimer's disease, depression, treatment, acetyl-L-carnitine, Carnicetine.

For citation: Gavrilova S.I. The therapeutic potential of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive and depressive disorders in elderly patients // RMJ. 2018. № 12(1). P. 54–60.

Болезнь Альцгеймера (БА) признана ВОЗ приоритетной проблемой современного здравоохранения в связи с неуклонным ростом численности больных и особой тяжестью ее медико-социальных последствий. Успешно развивавшиеся в течение последней четверти века биологические исследования патогенетических механизмов БА, как и достижения нейрофармакологии, к сожалению,

не привели ни к открытию этиотропной терапии этого разрушительного нейродегенеративного процесса, ни к внедрению в клиническую практику эффективных методов его лечения, способных остановить или существенно замедлить прогрессирование деменции. Зарегистрированные международными регуляторными органами препараты для лечения БА (ингибиторы холинэстеразы и мемантин)

способны давать только ограниченный во времени, умеренный симптоматический эффект. Столь скромные результаты психофармакотерапии БА обусловлены не только трудностями в поиске новых терапевтических мишеней и новых таргетных лекарственных средств, но и тем обстоятельством, что болезнь, как правило, впервые диагностируют и соответственно впервые начинают лечить только в стадии синдрома деменции, свидетельствующего о далеко зашедшем нейродегенеративном процессе с необратимыми распространенными патологическими изменениями в различных корковых и подкорковых структурах головного мозга, а также истощении компенсаторных механизмов, направленных на защиту и восстановление мозга.

В настоящее время установлено [1], что развитию деменции, обусловленной БА, предшествует длительный (до 20 лет) период субклинического течения заболевания. По данным расширенных популяционных исследований [2], не менее 5% пожилых (60 лет и старше) страдают деменцией, вызванной БА, а еще 18% — обнаруживают признаки когнитивных расстройств, не достигающих уровня деменции. По результатам эпидемиологических исследований [3], среднегодовая частота конверсии синдрома мягкого когнитивного снижения (*mild cognitive impairment* — MCI) в деменцию альцгеймеровского типа равна 10–12%, тогда как в пожилой популяции без когнитивных нарушений она не превышает 1–2%.

В связи с этим задачами первостепенной значимости стали диагностика БА на ее наиболее раннем (продромальном, или додементном) этапе и разработка методов болезнь-модифицирующей терапии, направленной на предупреждение или замедление перехода заболевания в стадию, клинически определяемую формированием синдрома деменции.

Последние годы ознаменовались существенным прогрессом в области ранней (додементной) диагностики БА, что привело к расширению ее диагностических границ. Исследовательская группа Национального института старения США и группа экспертов Альцгеймеровской ассоциации разработали новые критерии (NIA-AA) прижизненной диагностики БА на ее субклиническом этапе, клинически соответствующем синдрому MCI [4, 5]. Синдром MCI неоднороден как по клинической структуре, так и по вероятности прогрессирования до деменции. За 5 лет примерно только у 1/2 больных с синдромом MCI была диагностирована деменция, обусловленная БА. Как следствие, было признано необходимым, особенно в исследовательских целях, «идентифицировать» критерии додементной диагностики БА как с клинических, так и с биологических позиций.

В соответствии с критериями NIA-AA диагноз БА при отсутствии у пациента деменции альцгеймеровского типа может быть поставлен на основании двух следующих симптомов: присутствия амнестического типа синдрома MCI (aMCI) и биомаркеров, отражающих биологическую природу альцгеймеровской нейродегенерации. Диагностическими биомаркерами БА признаны ликворные маркеры (снижение содержания β -амилоида и увеличение уровня общего и фосфолированного τ -протеина) и доказательства накопления амилоида (по данным исследования RET с амилоидным лигандом) в церебральных структурах. Однако исследование таких биомаркеров требует использования либо инвазивных, нередко травматичных для пожилых больных диагностических методик (таких как спинномозговая пункция), либо высокотехнологичных,

весьма дорогостоящих диагностических методов, таких как RET с амилоидными лигандами. Таким образом, поиск надежных и доступных в массовом масштабе диагностических маркеров по-прежнему остается задачей первостепенной значимости как для исследователей и врачей, так и для самих пациентов и их семей.

Как свидетельствует анализ публикаций последних двух десятилетий, многочисленные попытки разработки превентивной терапии БА до сих пор не увенчались успехом. В качестве возможных превентивных терапевтических подходов применялись разные виды терапевтического вмешательства, включающие как средства нового поколения, применяемые в настоящее время для лечения БА (в частности, донепезил и галантамин), так и давно известные препараты (Гинкго двулопастного листьев экстракт, нестероидные противовоспалительные средства, статины, токоферола ацетат, аскорбиновая кислота и т. п.), однако ни один из них не показал клинически значимого превентивного эффекта.

Поиск возможных подходов к разработке превентивных противодементных терапевтических стратегий остается, наряду с разработкой новых методов ранней диагностики (нетравматичных и недорогостоящих), одним из основных направлений научных исследований, выполняемых в последнее десятилетие в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ. Предметом особого внимания стали исследования, направленные на разработку превентивного нейропротективного и нейротрофического воздействия, которое может расцениваться как своего рода барьер на пути развития нейродегенеративного процесса, повышая выживаемость нейронов в патологических условиях (например, при аномальном амилоидогенезе, эксайтотоксичности, ишемии, гипоксии, накоплении свободных радикалов и др.).

Появились новые данные о роли митохондриальной дисфункции в развитии нейродегенерации альцгеймеровского типа. Как известно, нормальное функционирование ЦНС зависит от адекватного церебральным метаболическим процессам поступления энергетических субстратов и кислорода, а также целого ряда веществ, необходимых для протекания физиологических, анаболических и кatabолических процессов. Головной мозг имеет огромные энергетические потребности. В частности, известно, что ткань головного мозга должна получать для нормального функционирования до 40% от общего потребления организмом кислорода. Именно она при отсутствии адекватного снабжения кислородом оказывается наиболее уязвимой из всех жизненно важных систем организма. Причем наибольшей чувствительностью к ишемии обладают нейроны гиппокампа, пирамидные клетки, полосатое тело и клетки Пуркинье, которые в условиях ишемии необратимо повреждаются уже через 4–6 мин. Поскольку процессы памяти и другие когнитивные функции обеспечиваются корково-подкорково-гиппокампальными структурами мозга, именно когнитивная деятельность наиболее сильно страдает из-за гипоксии, ишемии и оксидантного стресса. В недавно проведенных исследованиях было установлено, что нарушение функций митохондрий играет триггерную роль в разрушении механизма, обеспечивающего энергетический метаболизм нейронов, и в запуске апоптоза — процесса программируемой клеточной гибели. В связи с этим возможность существенно уменьшить митохондриальную дисфункцию представляется актуальной задачей в разработке методов превентивной терапии БА и других деменций позднего возраста.

L-карнитин (ЛК) — природное низкомолекулярное вещество, которое синтезируется в печени и почках человека и животных. Одна из важных функций ЛК — перенос жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для образования в процессе β -окисления энергии, которая необходима для функционирования всех клеток организма [6]. Внутри митохондрий жирные кислоты, подвергаясь β -окислению, образуют ацетилкофермент А, который служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в организме [7]. ЛК оказывает защитное действие при апоптозе, что обусловлено ингибированием синтеза церамидов и активностью каспаз. Нейропротективный эффект ЛК, установленный в серии экспериментальных исследований на животных [8], предположительно связан с предотвращением нарушения метаболических процессов, приводящих к энергетическому дефициту.

Из ЛК в мозговой ткани, печени и почках синтезируется ацетил-L-карнитин (АЛК). АЛК представляет собой мозго-специфичное производное ЛК, он является легкодоступным субстратом для запуска энергозависимых обменных процессов в митохондриях, поставляя ацетильную группу непосредственно в матрикс митохондрий для образования ацетилкофермента А без расходования АТФ и кислорода. Метаболическое равновесие между АЛК и ЛК является основой ацетильной буферной системы организма. За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов в условиях сниженного потребления кислорода АЛК защищает нейроны при ишемической гипоксии, последствия которой связаны с запуском каскада эксайтотоксических реакций с накоплением в синаптической щели глутамата, активирующего NMDA-рецепторы и вызывающего неконтролируемый вход кальция в нейроны и последующую их гибель [9, 10].

В ряде экспериментальных исследований [11–13] было установлено также антиоксидантное действие АЛК. Введение АЛК перед острой экспериментальной ишемией уменьшает образование свободных радикалов и способствует сохранению АТФ. Благодаря структурному сходству с ацетилхолином АЛК оказывает холиномиметическое действие, а также модулирует активность дофаминергической и серотонинергической систем.

Препараты на основе ЛК и АЛК относятся к так называемым энерготропным средствам, способным восстанавливать нарушенный клеточный энергетический метаболизм. В зарубежной медицине они нашли довольно широкое применение. Способность карнитина и ряда его производных обеспечивать митохондрии нейронов энергетическим субстратом послужила основанием для его назначения больным с острым ишемическим инсультом, нейродегенеративными заболеваниями и при ряде соматических заболеваний [14, 15].

Карнидетин — отечественный препарат на основе АЛК. Он продемонстрировал в экспериментальных условиях выраженное нейропротективное и нейротрофическое действие. При его пероральном введении экспериментальным животным (на модели БА) были выявлены его антиамнестическая активность и способность воздействовать на обучение при отсутствии нежелательных эффектов седативного или миорелаксирующего характера. За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов АЛК защищает их при ишемии, последствием которой является запуск каскада патологических эксайтотоксических реакций с выбросом в синаптическую щель возбуждающих аминокислот (глутамат и аспартат), активирующих NMDA-рецепторы и вызывающих неконтролируемый вход кальцийзависимых протеаз с последующей гибелью нейронов.

По данным Т.А. Ворониной и Р.У. Островской [16], Карнидетин сопоставим по эффективности и безопасности с зарубежными препаратами на основе АЛК. По сравнению с карнитином АЛК обнаруживает выраженную нейропротективную и нейротрофическую активность, способствующую восстановительным процессам в структуре клетки, что доказано на различных экспериментальных моделях. В частности, было установлено моделирующее действие Карнидетина и способность поддерживать нормальное функционирование глиальной системы [17]. АЛК стимулирует синтез ацетилхолина из холина, действуя как поставщик активированных ацетильных групп. При длительном применении АЛК увеличивает плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, коре и стриатуме и препятствует возрастзависимому уменьшению их плотности [18]. В серии экспериментальных исследований [19] было выявлено, что введение АЛК может замедлить патологические процессы, вызванные окислительной деструкцией митохондрий у старых крыс. На модели экспериментальной ишемии было показано [20], что последующее введение АЛК предохраняет структуру лобной коры от свободного радикального окисления и тем самым уменьшает выраженность мозгового повреждения.

Особую значимость с точки зрения разработки патогенетической терапии БА представляют данные R. Epis et al. [19], касающиеся влияния АЛК на метаболизм β -амилоида, которое было установлено на моделях клеток нейробластомы и на нейронах гиппокампа экспериментальных животных. Полученные авторами результаты дали основание предполагать, что антиамнестическая активность АЛК, подтвержденная и в клинических, и в экспериментальных исследованиях, может быть обусловлена не только увеличением продукции ацетилхолина, но и его специфическим метаболическим действием на аномальный метаболизм β -амилоида, который рассматривается как первичное звено в каскаде патогенетических событий при развитии альцгеймеровской нейродегенерации. АЛК способствует усилению физиологической β -секретазной активности и тем самым снижает вероятность превращения (с помощью β - и γ -секретаз) белка-предшественника амилоида в амилоидогенный метаболит, обладающий нейротоксическими свойствами.

Появляется все больше доказательств позитивного влияния АЛК на процессы нейрогенеза и дифференцировки стволовых клеток в гиппокампе [21, 22], что открывает новые возможности в применении АЛК при нейродегенеративных заболеваниях в качестве средства превентивной терапии.

Была выполнена серия клинических исследований [23–26] АЛК у больных с деменцией, включая БА, и при возрастзависимых (недементных) когнитивных расстройствах. Контролируемые клинические испытания, проводившиеся в Японии, США и ряде европейских стран у пациентов с БА или другой деменцией, доказали способность препаратов на основе АЛК улучшать память и другие когнитивные функции как у недементных пожилых людей, так и у пациентов с деменцией, обусловленной БА или церебрально-сосудистой патологией. Результаты зарубежных клинических исследований эффективности препаратов АЛК при БА оказались не вполне сопоставимыми (из-за методологической неоднородности), однако боль-

шинство исследователей отметили позитивный эффект АЛК в отношении когнитивных функций, сопоставимый с эффектом антихолинэргических препаратов. Одно из исследований было посвящено изучению терапевтической эффективности комбинированной терапии ингибитором ацетилхолинэстеразы (донепезила или ривастигмина) в сочетании с АЛК у тех пациентов с БА, которые оказались резистентными к лечению этими препаратами. Добавление АЛК к терапии донепезилом или ривастигмином позволило повысить эффективность терапии с 38 до 50%.

Результаты метаанализа [26] данных 21 рандомизированного контролируемого клинического исследования у больных с синдромом МСІ и начальной стадией деменции при БА показали достоверные преимущества АЛК по сравнению с плацебо. В метаанализ были включены данные 1204 пациентов (средний возраст $71,9 \pm 0,5$ года), из них 591 больной получал АЛК, 631 — плацебо. Суточная доза АЛК варьировала от 1,5 до 3,0 г/сут. Отличалась и продолжительность лечения: от 3 до 12 мес. Поскольку набор когнитивных шкал в исследованиях различался, для анализа использовали специальный расчетный коэффициент, учитывавший изменение по всем шкалам, а также отдельно оценивали коэффициент, отражающий эффективность по шкале общего клинического впечатления (CGI) или по шкале CIBIC. Результаты проведенного анализа показали значимо более высокую эффективность АЛК по сравнению с плацебо как по данным психометрической оценки с помощью когнитивных шкал, так и по общей клинической оценке. При этом была установлена высокая степень корреляции между этими параметрами. Достоверные изменения по шкале CGI в большинстве исследований отмечались уже к концу 3-го мес. терапии, а суммарный показатель терапевтической эффективности по психометрическим шкалам достигал максимума через 6 мес. лечения АЛК. Во всех исследованиях была установлена хорошая переносимость АЛК, количество нежелательных эффектов на фоне терапии АЛК оказалось сопоставимым с группой плацебо.

Также в течение последних 6 лет в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ была проведена серия клинических исследований по применению Карницетина у пациентов с начальной стадией деменции, обусловленной БА или сосудистой деменцией, у пациентов с аМСІ, а также у пожилых депрессивных больных с сопутствующими нерезко выраженными органическими церебральными нарушениями различного генеза.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Карницетина у пожилых с мягкой деменцией, обусловленной БА или церебрально-сосудистой патологией, приняли участие 60 больных, соответствующих критериям включения и исключения, из которых были составлены 2 сопоставимые по численности группы [27]. Все больные получали закодированные препараты: в 1-й группе — Карницетин в дозировке от 2250 до 3000 мг/сут, во 2-й — плацебо. Демографическое и синдромально-диагностическое распределение больных в обеих группах не имело значимых различий. Исследование продолжалось 4 мес., из которых 1 мес. занимал скрининг, 3 мес. — курсовое лечение. Эффективность терапии оценивали по клиническим и психометрическим шкалам: MMSE, CGI, субтестам «инициация», «концептуализация» и «память» шкалы деменции Маттиса, тесту рисования часов. Кроме того, оценивалась активность в повседневной жизни (шкала IADL). Оценка проводилась перед началом и после окончания лечения.

Результаты исследования показали достоверно большую частоту наступления положительного эффекта (по шкале CGI) у больных, принимавших Карницетин, по сравнению с группой плацебо. Терапевтический эффект Карницетина подтвержден значимым улучшением когнитивных функций больных при их оценке по ряду шкал: MMSE, тест рисования часов, по одному из тестов шкалы деменции Маттиса, а также по шкале IADL. При этом терапевтический эффект в отношении общего клинического улучшения (шкала CGI) оказался достоверно выше у больных БА, чем у пациентов с сосудистой деменцией. Различия в терапевтическом эффекте Карницетина у пациентов с БА и сосудистой деменцией не зависели от исходной выраженности когнитивного дефицита.

С учетом спектра фармакологической активности Карницетина (способность нивелировать негативные воздействия патогенетических факторов, участвующих в развитии нейродегенерации, и усиливать компоненты внутренней системы защиты и восстановления мозга за счет свойственного ему нейротрофического, нейропротективного и антиапоптозного действия), а также в связи с доказанной безопасностью его длительного применения представлялась весьма перспективной попытка разработки стратегии и тактики применения препарата в рамках превентивной противодементной терапии, особенно пожилых из группы риска БА или другой нейродегенеративной деменции.

В целях поиска подхода к решению этой задачи было предпринято открытое сравнительное исследование дозозависимых эффектов Карницетина при лечении пациентов из групп риска БА, т. е. пожилых, состояние когнитивных функций которых соответствовало синдрому аМСІ. В 3-месячном исследовании сравнивались две суточные дозы Карницетина: 1770 мг/сут (т. е. по 2 капсулы 3 р./сут) и 2360 мг/сут (по 2 капсулы 4 р./сут). По исходным когнитивным характеристикам между группами пациентов, получавших разные дозы препарата, не было значимых различий. Критериями включения были: возраст от 50 до 90 лет, соответствие критериям диагностики синдрома аМСІ, оценка по шкале Хачинского менее 4 баллов и оценка по шкале Гамильтона менее 18 баллов.

Для оценки эффективности лечения применяли следующие шкалы и тесты: MMSE, батарею лобной дисфункции, тест рисования часов, Бостонский тест называния, тест запоминания 10 слов, звуковые и категориальные ассоциации шкалы деменции Маттиса. Для оценки общего клинического эффекта использовали шкалу CGI. Безопасность терапии определялась по показателям витальных функций и с помощью регистрации нежелательных явлений [28].

К середине курса лечения было отмечено значимое улучшение когнитивных функций по большинству применяемых тестов в обеих группах больных. К окончанию терапии в группе, получавшей Карницетин в дозе 1770 мг/сут, было установлено значимое улучшение по всем проводившимся оценочным тестам и шкалам, кроме батареи лобной дисфункции. В то же время у пациентов, применявших большую дозу препарата (2360 мг/сут), наблюдалось значимое улучшение только по 3 из 7 шкал. Однако показатель терапевтического эффекта, определявшийся по разности между финальной и исходной оценкой, не имел значимых межгрупповых отличий. По общему клиническому впечатлению терапевтический эффект оценивался как выраженное улучшение в большинстве случаев вне зависимости от применяемых доз препарата. Субъективная оценка

пациентами эффекта лечения сводилась к улучшению концентрации внимания, запоминания, сообразительности и настроения. За период терапии наблюдались нежелательные явления у 2 пациентов — появление изжоги. Один пациент принимал препарат до еды, другой — после предварительного растворения в воде. У обоих больных изжога и чувство дискомфорта прошли после изменения режима приема лекарства.

Проведенное исследование показало эффективность и безопасность Карнитетина и целесообразность применения дозы 1770 мг/сут (6 капсул в 3 приема) для лечения когнитивных расстройств у пожилых из группы риска БА (пациенты с синдромом аМСІ).

Полученные в ходе этого пилотного исследования результаты свидетельствуют о целесообразности проведения более масштабного специального проспективного плацебо-контролируемого клинического испытания Карнитетина в дозе 1770 мг/сут (с пероральным приемом) в виде повторяющихся 2 раза в год 3-месячных курсов терапии. Основанием для такого заключения служат как фармакологические характеристики препарата и наличие полимодальных нейротропных свойств, так и его доказанная клиническая эффективность при лечении начальных стадий БА, сосудистой деменции и додементных когнитивных нарушений, а также удобство перорального способа введения и безопасность препарата.

Особый практический интерес вызвали сообщения, посвященные антидепрессивным эффектам АЛК, в частности данные о результатах его применения при так называемой «сенильной депрессии» [17]. Как было ранее доказано, депрессия сопровождается нейродегенеративными изменениями в зубчатой извилине гиппокампа, выраженность которых коррелирует с длительностью депрессии. Важнейшим компонентом действия современных антидепрессантов считают их влияние на нейропластичность за счет стимуляции выброса нейротрофинов. Установленные нейротрофические эффекты АЛК и наблюдавшееся в отдельных клинических исследованиях его тимолептическое действие стали основанием для проведения двойного слепого рандомизированного исследования [29] применения АЛК в сравнении с флуоксетином у пожилых. АЛК назначали в дозе от 1,5 до 3,0 г/сут, флуоксетин — 40 мг/сут. Результаты клинического исследования показали, что АЛК обладает антидепрессивным эффектом, сравнимым с действием флуоксетина. Более того, в группе АЛК он выявлялся уже через неделю приема, значительно опережая соответствующее действие флуоксетина. Преимуществом АЛК было также существенное улучшение когнитивной деятельности к окончанию терапии, отсутствовавшее в группе флуоксетина. По данным этого исследования, свидетельствующего об эффективности применения АЛК у пожилых пациентов с депрессией и возможной когнитивной дисфункцией, было высказано предположение о вероятности потенцирующего действия Карнитетина на терапевтический эффект антидепрессантов, по крайней мере у больных пожилого возраста.

Для проверки указанной гипотезы в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ было предпринято открытое сравнительное исследование противодепрессивной монотерапии с использованием одного из современных антидепрессантов (венлафаксин, агомелатин или флувоксамин) и комбинированной терапии теми же препаратами в сочетании с Карнитетином [30]. В исследовании участвовали 40 больных

в возрасте от 60 до 79 лет с депрессией легкой или умеренной тяжести (по МКБ-10), распределенных в 2 равные по численности, демографическим и клиническим характеристикам группы. Пациенты обеих групп получали антидепрессивную терапию. В группе комбинированной терапии Карнитетин принимали в дозе 1000 мг/сут (по 2 капсулы 2 р./сут). Длительность лечения составила 8 нед. в обеих группах. Эффективность терапии оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-17) и по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A). Уровень когнитивной активности оценивали по шкале MMSE. Обследование проводилось в течение терапевтического курса 4 раза (до начала лечения, на 14, 28, 56-е сутки лечения). Оценка переносимости и безопасности терапии проводилась на основании шкалы регистрации нежелательных эффектов лечения (SARS).

Результаты проведенного исследования показали, что включение Карнитетина в суточной дозе 1000 мг в антидепрессивную терапию позволяет достигнуть более быстрого и полного терапевтического ответа: через 4 нед. лечения полная ремиссия была достигнута в группе комбинированной терапии в 30% случаев, тогда как в группе монотерапии — только в 15,8%. Достигнутый к окончанию 8-недельного лечения эффект оказался более выраженным в группе комбинированной терапии: полная ремиссия была достигнута у большинства (73,6%) больных, принимавших дополнительно Карнитетин, и только у 26,3% пациентов, леченных только антидепрессантами. Преимущество комбинированной терапии (Карнитетин + антидепрессант) подтверждается и динамикой тестовых оценок по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона, а также по шкале общего клинического впечатления.

Динамика когнитивных показателей оказалась положительной в обеих группах, однако в группе комбинированной терапии (с включением Карнитетина) достоверный прокогнитивный эффект был достигнут уже к 28 сут лечения, тогда как в группе монотерапии — только к окончанию курса терапии. Переносимость применявшейся терапии оказалась лучшей также в группе сочетанной терапии. Нежелательные эффекты легкой или средней степени тяжести отмечались чаще (недостоверно) в группе монотерапии. Однако серьезных нежелательных эффектов не наблюдалось ни в одной из групп.

Таким образом, проведенное исследование позволило прийти к заключению об ускоряющем влиянии Карнитетина (в суточной дозе 1000 мг) на развитие антидепрессивного терапевтического ответа и рекомендовать сочетанную терапию с Карнитетином для оптимизации антидепрессивной терапии у больных пожилого и старческого возраста.

Некоторые авторы [31] связывают антидепрессивный эффект АЛК с его способностью участвовать в регуляции метаболитных рецепторов глутамата в гиппокампе и префронтальной коре. Однако механизмы антидепрессивного действия препаратов на основе АЛК, в т. ч. Карнитетина, по мнению авторов, требуют дальнейшего изучения.

Не так давно итальянские авторы опубликовали 2 метааналитических исследования, посвященных антидепрессивным эффектам АЛК. N. Veronesi et al. [32] провели анализ литературных источников по всем имеющимся базам данных. Рассматривались все опубликованные результаты рандомизированных клинических исследований по применению АЛК или комбинированных исследований с включением этого препарата при лечении депрессий. В качестве

контрольной группы рассматривались пациенты с депрессией, получавшие плацебо или остававшиеся без лечения. Проанализированные данные касались 9 рандомизированных исследований, включавших 231 пациента, принимавшего АЛК, и 216 больных, получавших плацебо или нелеченых. Общий вывод сводился к тому, что применение АЛК достоверно уменьшает симптомы депрессии по сравнению с плацебо (или при отсутствии терапии). В 3 исследованиях, сравнивавших эффекты АЛК и известных антидепрессантов (по 162 больных в каждой группе), было показано, что рассматриваемый препарат обнаруживает терапевтический эффект, аналогичный эффектам зарегистрированных антидепрессантов. При этом число нежелательных эффектов при лечении АЛК оказалось достоверно меньшим в сравнении с антидепрессантами. Указывается также на наибольшую эффективность АЛК при лечении пожилых с депрессией.

В последнем из опубликованных в 2017 г. обзоров [33] анализируются эффекты АЛК. Помимо роли препарата в улучшении энергетического метаболизма, авторы акцентировали внимание на современных исследованиях, в которых были установлены его антиоксидантные, нейромодуляторные и нейропротективные терапевтические свойства. Их результаты стали основанием для изучения терапевтических возможностей препарата при целом ряде неврологических расстройств, а также при лечении депрессивных состояний (табл. 1) [10, 34–49].

Сегодня АЛК зарегистрирован как препарат для лечения нейропатической боли. Недавние преclinical и клинические исследования, доказавшие его новые молекулярные, клеточные и энергетические механизмы действия, в сочетании с результатами клинических исследований дали основания авторам обзора рассматривать АЛК как лекарственное средство нового поколения антидепрессантов, сопоставимое по эффективности с рядом других средств той же группы, но имеющее более высокий профиль безопасности.

Широкий диапазон возможных механизмов действия был предложен для объяснения множественных эффектов препарата. К наиболее значимым из вновь установленных механизмов фармакологического действия следует отнести его нейротрофическое свойство, реализуемое через повышение активности фактора роста нерва (NGF) и повышение экспрессии NGF в рецепторах стриатума и гиппокампа. Этот механизм действия был доказан в ряде экс-

Карнитетин®

ацетилкарнитин



**Энергетическая
реанимация
клеток**

- Улучшает нейропластичность в гиппокампе и префронтальной коре
- Замедляет процессы нейродегенерации и старения
- Повышает эффективность антидепрессивной терапии
- Включен в стандарты лечения легкой и умеренной депрессии

Таблица 1. Ацетил-L-карнитин в клинических исследованиях

Клиническое состояние	Авторы
Болезнь Альцгеймера	L. Pettegrew et al. [10], A. Barrett [34], L. Tsal et al. [35], S. Montgomery et al. [36]
Болезнь Паркинсона	T. Puca et al. [37]
Болезнь Гентингтона	C. Goety et al. [38]
Синдром Дауна	F. De Falco et al. [39]
Дистимия и депрессия	G. Bersani et al. [40], R. Zanardi, E. Smeraldi [41]
Нейропатия при ВИЧ	M. Osio et al. [42]
Диабетическая нейропатия	D. De Grandis, C. Minardi [43], A. Sima et al. [44], S. Li et al. [45], S. Li et al. [46]
Туннельный синдром	M. Curran et al. [47]
Фибромиалгия	P. Leombruni et al. [48], M. Rossini et al. [49]



периментальных исследований на старых крысах [50–52]. Результаты экспериментов, проведенных авторами рассматриваемого обзора [53, 54], показывают, что АЛК регулирует активность NF- κ B-сигнального пути, тем самым повышая транскрипционную активность белка. Этот эффект коррелирует со способностью препарата индуцировать экспрессию глутаматного рецептора 2-го типа (mGlu2), что может рассматриваться как потенциальный механизм, лежащий в основе широкого спектра его фармакологической активности от анальгетических до пронеурогенных и антидепрессивных компонентов действия.

В настоящее время антидепрессивный эффект АЛК еще не вполне ясен. Очевидно, что препарат имеет иной механизм действия, нежели классические антидепрессанты. По мнению авторов [54], механизм антидепрессивного действия АЛК может объясняться его высокой потенциальной нейрогенетической активностью, сопровождающейся влиянием на нейрональную дифференциацию прогениторных нейронов в гиппокампе. В этом отношении препарат обнаруживает сходство с классическими антидепрессантами, которые также повышают нейрогенез у экспериментальных животных при хроническом введении [55]. Однако вызванный АЛК нейрогенный эффект оказался более продолжительным, чем у классических антидепрессантов, и продолжался более 2 нед. после прекращения введения препарата, тогда как после окончания введения трициклического антидепрессанта он исчезал немедленно.

Другое объяснение антидепрессивного эффекта АЛК было предложено T. Lau et al. [56], которые предположили, что препарат может действовать как антидепрессант через повышение уровня глиального нейротрофического фактора артемин.

Кроме того, показано [57], что АЛК повышает уровень норадреналина и серотонина в гиппокампе, которые являются позитивными модуляторами нейрогенеза у взрослых животных.

И наконец, авторы [56] допускают возможность того, что антидепрессивный эффект АЛК реализуется через повышение энергетического синаптического механизма. В экспериментальных исследованиях выявлено, что не только гиппокамп, но и префронтальная кора, и нейроны миндалины являются теми структурами, в которых препарат улучшает структурную пластичность.

Таким образом, АЛК, представляющий собой препарат с широким спектром действия, по-видимому, превосходит классические моноаминергические антидепрессанты, что выражается в скорости наступления терапевтического эффекта при лучшей его переносимости. Установленные мультимодальные механизмы действия АЛК открывают новые возможности его применения не только в терапии когнитивных расстройств при нейродегенеративных заболеваниях, но и в лечении хронической боли при миалгических синдромах (в т. ч. широко распространенных у пожилых больных фибромиалгией), а также депрессивных расстройств. Необходимо подчеркнуть, что этот препарат может найти широкое применение в гериатрии как эффективное и безопасное средство лечения широко распространенных в пожилой популяции когнитивных, депрессивных и болевых синдромов, которые в значительной части случаев выступают в рамках одного клинического состояния, независимо от его этиологии.

Литература

1. Braak H., Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease // *Acta Neurol Scand Suppl.* 1996. Vol. 165. P.3–12.
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения // *Вестник РАМН.* 2002. №9. С.15–20 [Gavrilova S.I., Kalyn Ya.B. Sotsial'no-sredovyye faktory i sostoyaniye psikhicheskogo zdorov'ya pozhilogo naseleniya // *Vestnik RAMN.* 2002. №9. S.15–20 (in Russian)].
3. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol.* 1999. Vol. 56. P.303–308.
4. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 8. P.734–746.
5. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd; 2001.
6. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions // *Physiol Rev.* 1983. Vol. 63. P.1420–1480.
7. Rasanu T., Mehediuti-Mancu M., Alexiani M. Carnitine deficiency // *Rom J Morpho Embriol.* 2012. Vol. 53(2). P.203–206.
8. Taglialetta G., Caprioli A., Giuliani A., Ghirardi O. Spatial memory and NGF levels in aged rats: natural variability and effects of acetyl-L-carnitine treatment // *Exp Gerontol.* 1996. Vol. 31. P.577–587.
9. Calvani M., Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion // *Int J Tissue React.* 1999. Vol. 21. P.1–6.
10. Pettegrew J.W., Klunk W.E., Panchalingam K. et al. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease // *Neurobiol Aging.* 1995. Vol. 16. P.1–4.
11. Tempesta E., Janiri L., Pirrongelli C. Stereospecific effects of acetylcarnitine on the spontaneous activity of brainstem neurones and their responses to acetylcholine and serotonin // *Neuropharmacology.* 1985. Vol. 24. P.43–50.
12. Harsing L.G. Jr, Seršen H., Toth E. et al. Acetyl-L-carnitine releases dopamine in rat corpus striatum: an in vivo microdialysis study // *Eur J Pharmacol.* 1992. Vol. 218. P.117–121.
13. Imperato A., Ramacci M.T., Angelucci L. Acetyl-L-carnitine enhances acetylcholine release in the striatum and hippocampus of awake freely moving rats // *Neurosci Lett.* 1989. Vol. 107. P.251–255.
14. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001 [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogo mozga. M.: Meditsina; 2001 (in Russian)].
15. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // *PMЖ.* 2003. T.11(10). С.5–9 [Kuzin B.M. Karnitina khlorid (25 let v klinicheskoy praktike) // *RMZh.* 2003. T.11(10). S.5–9 (in Russian)].
16. Воронина Т.А., Островская Р.У. Отчет об экспериментальном изучении нейротропной активности ацетил-L-карнитина. М.: НИИ фармакологии РАМН; 2000 [Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. Otchet ob eksperimental'nom izuchenii neyropsikhotropnoy aktivnosti atsetil-L-karnitina. M.: NII farmakologii RAMN; 2000. (in Russian)].
17. Pettegrew J.W., Levine J., McClure R.J. Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression // *Molecular Psychiatry.* 2000. Vol. 5(6). P.616–632.
18. Castorina M., Ambrosini A.M., Pacific L. et al. Age-dependent loss of NMDA receptors in hippocampus, striatum, and frontal cortex of the rat: prevention by acetyl-L-carnitine // *Neurochem Res.* 1994. Vol. 19. P.795–798.
19. Epis R., Marcello E., Gardoni F. et al. Modulatory effect of acetyl-L-carnitine on amyloid precursor protein metabolism in hippocampal neurons // *Eur J Pharmacol.* 2008. Vol. 597(1–3). P.51–56.
20. Bagetta T., Barone I., Ghiglieri V. Acetyl-L-carnitine selectively prevents post-ischemic LTP via a possible action on mitochondrial energy metabolism // *Neuropharmacology.* 2008. Vol. 55(2). P.223–229.
21. Mole S.E., Williams R.E., Goebel H.H. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses // *Neurogenetics.* 2005. Vol. 6(3). P.107–126.
22. Nalecz K., Miecz D., Berezowski V., Cecchelli R. Carnitine: transport and physiological functions in the brain // *Mol Aspects Med.* 2004. Vol. 25(5–6). P.551–567.
23. Malaguarnera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness // *Curr Opin Gastroenterol.* 2012. Vol. 28. P.166–176.
24. McMackin C., Widlansky M., Hambur G.N. et al. Effect of combined treatment with alpha lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in coronary artery disease patients // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007. Vol. 9(4). P.249–255.
25. Mingorance C., Rodriguez-Rodriguez R., Justo M.L. et al. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders // *Vase Health Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P.169–176.
26. Montgomery S.A., Thai L.J., Amrein R. Meta-analysis of double-blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease // *Int Clin Psychopharmacol.* 2003. Vol. 18. P.61–71.
27. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Ацетил-L-карнитин (карнитин) в лечении начальных стадий болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. T.111(9). С.16–22 [Gavrilova S.I., Kalyn Ya.B., Kolyhalov I.V. et al. Atsetil-L-karnitin (karnitsetin) v lechenii nachal'nykh stadiy bolezni Al'tsgeymera i sosudistoy dementsii // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011. T.111(9). S.16–22 (in Russian)].

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Физиологические основы восприятия и воспроизведения ритма в неврологии

К.Б.н. А.В. Ковалева

ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина», Москва

РЕЗЮМЕ

Процессы восприятия и воспроизведения ритма затрагивают обширные зоны слуховой, моторной коры, префронтальные корковые области, а также такие подкорковые образования, как базальные ганглии, мозжечок и некоторые другие. Восприятие и воспроизведение ритма чаще всего исследуют по результатам выполнения заданий на сенсомоторную синхронизацию, когда человеку необходимо синхронизировать свои движения со звуковыми или зрительными стимулами. В обзоре рассматриваются подходы к изучению восприятия и воспроизведения ритма, описываются современные представления о роли различных структур головного мозга в этом процессе, а также о связи ритмического праксиса с когнитивными функциями. Акцент делается на роли мозжечка и базальных ганглиев в процессах слухомоторной синхронизации. В последней части обзора рассмотрены подходы к реабилитации пациентов с различной неврологической патологией (аутизм, инсульты, паркинсонизм, хорей Хантингтона, опухоли головного мозга) при помощи музыки, ритмической звуковой стимуляции и заданий на синхронизацию с ритмом. Двигательная реабилитация, в т. ч. с использованием музыки и ритмических воздействий, широко применяется для развития координации и регуляции обработки сенсорной и моторной информации, что является необходимым условием для социального взаимодействия, речевой коммуникации и в целом для интеграции с окружающей средой.

Ключевые слова: ритм, тейпинг, слухомоторная синхронизация, ритмический праксис, мозжечок, когнитивные функции, реабилитация, аутизм, инсульт, болезнь Паркинсона, хорей Хантингтона, опухоль головного мозга.

Для цитирования: Ковалева А.В. Физиологические основы восприятия и воспроизведения ритма в неврологии // РМЖ. 2018. № 12(1). С. 61–65.

ABSTRACT

Physiological basis of rhythm perception and reproduction in neurology

A.V. Kovaleva

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow

The processes of perception and reproduction of rhythm affect the vast areas of the auditory, motor cortex, prefrontal cortical areas, and also subcortical structures such as the basal ganglia, the cerebellum and others. Perception and rhythm reproduction are most often investigated by the results of a person's sensorimotor synchronization task performance, when a person needs to synchronize his/her movements with sound or visual stimulus. The review examines approaches to the study of perception and reproduction of rhythm, describes the current understanding of the role of various brain structures in this process, as well as the connection of rhythmic praxis to cognitive functions. The emphasis is on the role of the cerebellum and basal ganglia in the processes of auditory-motor synchronization. The last part of the review is devoted to the consideration of approaches to the rehabilitation of patients with various neurological pathologies (autism, strokes, parkinsonism, Huntington's chorea, brain tumors) with the help of music, rhythmic sound stimulation and performing tasks for synchronization with rhythm. Motor rehabilitation, including with the use of music and rhythmic influences, is widely used to develop coordination and regulation of sensory and motor information processing, which is a necessary condition for social interaction, voice communication and, in general, for integration with the environment.

Key words: rhythm, tapping, auditory-motor synchronization, rhythmic praxis, cerebellum, cognitive functions, rehabilitation, autism, stroke, Parkinson's disease, Huntington's chorea, brain tumor.

For citation: Kovaleva A.V. Physiological basis of rhythm perception and reproduction in neurology // RMJ. 2018. № 12(1). P. 61–65.

ВВЕДЕНИЕ

Восприятие и воспроизведение ритма, чувство ритма оценивают по способности синхронизировать свои движения (чаще всего это ритмичные движения или тейпинг пальцем) со звуковыми или со зрительными ритмическими стимулами, предъявляемыми с различной частотой [1, 2]. Наличие внутреннего представления о ритме можно исследовать при выполнении задания на ритмические движения в произвольном темпе [3–5]. Кроме того, часто оценивают способность воспроизводить ритм по памяти [6]. Синхро-

низация движений с ритмом, или сенсомоторная синхронизация (СМС) — это сложное задание, заключающее в себе несколько составляющих, которые невозможно разделить, используя только задание на простой тейпинг и оценку его variability. Успешное воспроизведение ритма включает в себя [5]:

- вычленение последовательности межстимульных интервалов;
- внутреннюю репрезентацию ритма;
- двигательное выполнение (воспроизведение) ритма;
- коррекцию ошибок.

Таким образом, нарушения чувства ритма могут быть связаны с дефицитностью на каждом этапе этого процесса и могут отражать нарушения в работе как корковых, так и подкорковых структур головного мозга.

Планирование движения (праксис) является важным навыком для реализации различных двигательных функций [7]. Планирование ритмического движения, восприятие и воспроизведение ритма можно, таким образом, назвать ритмическим праксисом [8]. Наиболее распространенным подходом к изучению ритмического праксиса является синхронизация со звуковыми стимулами (например, звуками метронома) — слухомоторная синхронизация, поскольку известно, что синхронизировать свои движения со звуковым стимулом легче, чем со зрительным [9, 10].

При исследовании процессов восприятия и воспроизведения различных ритмов человеку подаются, как правило, ритмичные стимулы с различной частотой (от нескольких миллисекунд до нескольких секунд). Часто применяется задание на удержание ритма в памяти, когда вначале испытуемый синхронизирует движения с заданным ритмом под звук метронома, после чего звук выключается, и человек должен продолжать воспроизводить ритм без подсказок. Для количественной оценки удержания заданного ритма оцениваются различные параметры [1, 3]:

- межстимульный интервал;
- интервал между ударами;
- вариабельность интервалов между ударами;
- стандартное отклонение длительности интервалов между ударами;
- асинхронность, или ошибка синхронизации (разница между временем удара и временем включения стимула);
- стандартное отклонение асинхронности (показатель стабильности).

Также часто оценивают собственный предпочитаемый ритм теппинга, когда испытуемому предлагается выполнить ритмические удары пальцем в произвольном ритме [3–5, 11]. Особенно важно оценивать собственный ритм при изучении ритмического праксиса у детей, поскольку в исследованиях показано, что дети могут добиться успехов в СМС, но только если задаваемый ритм близок к их собственному, или, как его еще называют, референтному ритму [3].

Мозговые структуры, участвующие в восприятии и воспроизведении ритма

Простое на первый взгляд задание — отбивать заданный ритм — в реальности является весьма специализированным, сложным процессом, который затрагивает обширные зоны слуховой, моторной коры, префронтальные корковые области, а также ряд подкорковых образований [12, 13].

Известно, что слухомоторная синхронизация в большей степени опирается на двигательные системы [12, 14] и что индивидуальные различия в результатах теппинга связаны с объемом белого вещества лобных долей [15], серого вещества в мозжечке [16], а также с активностью структур базальных ганглиев и мозжечка [17].

Во многих исследованиях предполагается, что восприятие ритмических стимулов анатомически вовлекает такие области мозга, как премоторная кора, дополнительная моторная зона и мозжечок [13, 18, 19], которые играют важ-

ную роль в двигательном контроле. Эти данные свидетельствуют о том, что информация о ритме представлена и удержана как информация о последовательности движений тела в моторной системе мозга. N. Konoike et al. (2015) предполагают, что информация о ритме представлена двумя способами: в виде временной и в виде двигательной последовательности. Двигательная (моторная) последовательность зависит от эффектора, а временная — нет [6].

Было проведено несколько исследований активации мозга вне зависимости от эффектора при теппинге [20–22]. В них выявлено перекрывание зон активации в дорсальной премоторной коре, верхней височной извилине, дополнительной моторной зоне и мозжечке как для речи, так и для теппинга пальцем. Кроме того, и в других исследованиях при помощи метода функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показано [23], что во время запоминания и воспроизведения ритма происходит активация в определенных корковых зонах (нижняя лобная извилина, нижняя теменная доля, дополнительная моторная область), а также в мозжечке.

Роль мозжечка в процессах ритмического праксиса

Недавние свидетельства, полученные в результате исследований функциональных связей в организме человека, выявили, что мозжечок вовлечен в функциональные нейронные сети с сенсомоторными областями коры в отношении моторного контроля и с ассоциативными областями коры больших полушарий в отношении когнитивных процессов [24–26]. Кроме того, характерным последствием повреждения мозжечковых структур являются нарушения движений глаз [27]. Однако было показано, что после инсульта, затрагивающего область мозжечка, ожидаемые нарушения двигательной сферы (ухудшение походки, нарушения координации, нарушения движений глаз и нечленораздельная речь) наблюдаются не у всех [28]. Одновременно у части пациентов развивается мозжечковый когнитивно-аффективный синдром (cerebellar cognitive affective syndrome). Этот синдром характеризуется дефицитом когнитивных функций, ухудшением обработки пространственной информации, нарушением отдельных аспектов речи и аффектом.

Можно предположить, что различные клинические симптомы развиваются вследствие различной локализации повреждений мозжечка. В зависимости от того, какие структуры и связи мозжечка поражены, можно предположить, что активационные паттерны мозжечка, выявленные в нейровизуализационных исследованиях, отражают вовлечение разных кортико-мозжечковых связей при выполнении разных типов заданий. Так, в частности, теппинг пальцем активировал сенсомоторные пути между корой больших полушарий, долями IV, V и VIII мозжечка и спинным мозгом. В последние годы показано, что мозжечок, помимо двигательных функций, вовлечен в процессы вербальной и невербальной рабочей памяти, речи, а также показана его роль в процессах отсчета времени (тайминга) [2] и усвоения последовательности стимулов [29, 30].

Показано, что кора мозжечка и червь связаны с продукцией двигательного ответа, структурированного во времени, особенно если он сложный и/или новый [31]. Пациенты с мозжечковыми нарушениями имеют проблемы с двигательным планированием [32] и двигательной адаптацией [33], хотя при этом относительно не затронута сенсорная адаптация.

Связь чувства ритма с когнитивными процессами

В обзоре С.М. Vicario (2013) продемонстрирована тесная связь между исполнительными функциями (когнитивными процессами высшего уровня) и способностью к таймингу [34].

Очевидно, что синхронизированный теппинг требует хорошего двигательного контроля, но он также требует и слухового процессинга, т. к. необходимо аккуратно отслеживать ритм ударов (звуков), чтобы воспроизводить их. Этот ритмический тренинг может быть основан на процессах, общих с языковыми. Существует предположение, что способность отмерять временные интервалы в поступающей звуковой информации является важной для разделения слов на слоги и, таким образом, для успешного освоения навыка чтения [35]. Дети и взрослые с нарушениями чтения демонстрируют большую вариабельность при теппинге постоянного ритма, чем без проблем с чтением [36]. Показана связь чувства ритма с рабочей памятью [6, 8, 34] и тормозным контролем [34].

Выявлена также взаимосвязь между результатами теппинга и вниманием. Так, у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью показатель теппинга более вариабелен как в случае слуховой, так и в случае зрительной модальности [37]. Поскольку в данной работе связь внимания с результатами воспроизведения ритма выявлена вне зависимости от модальности стимулов, предполагается, что синхронизированный теппинг организуется неким общим исполнительным процессом, по-видимому, связанным с тем, что успешное воспроизведение ритма требует от испытуемого постоянного пересмотра, оценки своих действий для того, чтобы минимизировать разницу между моторной реакцией и слуховым восприятием. Поддержание внимания в обеих модальностях также коррелирует со способностью к чтению. Вероятно, следует говорить шире: исполнительные функции связаны со способностью к чтению [38, 39].

В исследованиях чувства ритма у детей с повреждениями области мозжечка и ствола (после лечения злокачественных опухолей) отмечается тесная связь результатов в заданиях на воспроизведение ритмов с результатами некоторых нейропсихологических тестов [11] и заданий на исполнительные функции, в частности на процессинг [4] и рабочую память [8].

Возможности развития (тренировки) чувства ритма для неврологической реабилитации больных

Возможности восстановления пораженных функций в результате реабилитационных процедур, а также при развитии имеющихся и формировании новых способностей основаны на таком хорошо известном свойстве нервной ткани, как пластичность. В различных исследованиях сообщается о том, что у людей, которые регулярно подвержены воздействию музыки, происходят морфологические изменения в коре больших полушарий. Так, музыканты по сравнению с немусыкантами имеют отличия в слуховых областях и в областях, участвующих в мультисенсорной интеграции [40, 41]. Поскольку длительное воздействие музыки может менять мозговые структуры, то предполагается, что и кратковременные воздействия тоже могут привести к пластическим изменениям в нервной ткани. После нескольких недель тре-

нинга с ритмическими слуховыми воздействиями была обнаружена более высокая активация моторных зон, включая прецентральный извилину и дополнительную моторную зону [42], а также мозжечка [43].

Показана пластичность нервных структур не только на уровне коры больших полушарий, но даже на уровне ствола. В частности, тренировки со звуковыми стимулами изменяют ответные реакции (вызванные потенциалы) ствола, улучшая речевые способности детей, имеющих трудности в обучении [44].

Исследования, посвященные ритму и его мозговым субстратам, позволили предположить, что взаимодействия между ритмическим воздействием и двигательной ответной реакцией могут эффективно применяться при реабилитации двигательных расстройств [45].

Двигательная реабилитация широко используется для развития координации и регуляции обработки сенсорной и моторной информации [46].

A. Bobin-Bègue et al. (2014) показали, что даже маленькие дети (от 3-х лет) способны синхронизировать свои движения с внешним ритмом, хотя чем старше ребенок, тем лучше у него получается выполнение заданий на СМС, интервалы между ударами становятся менее вариабельными [3].

Рассмотрим на нескольких примерах возможность тренировки чувства ритма для коррекции нарушений при разных заболеваниях нервной системы.

Аутизм

Расстройства аутистического спектра (РАС) традиционно связывают с проблемами в социальном взаимодействии, коммуникации, наличием повторяющегося стереотипного поведения, интересов. Однако в последние годы понимание РАС стало расширяться, и к перечисленным нарушениям стали добавлять двигательные нарушения [46, 47]. В исследовании 67 детей с РАС выявлено, что 83% из них демонстрируют результаты по двигательным тестам, отличающиеся от таковых в здоровой популяции как минимум на одно стандартное отклонение [48]. В других исследованиях число детей с аутизмом, имеющих ту или иную степень нарушений двигательных функций, оценивается от 80 до 90% [7]. В связи с этим исследования движений имеют большое значение для лечения и терапии пациентов с РАС, поскольку координация и регуляция сенсорной и двигательной информации необходимы для социального взаимодействия, речевой коммуникации и в целом для взаимодействия с окружающей средой [7, 46].

Анатомо-морфологические особенности мозга детей с РАС активно изучаются как при жизни (при МРТ-исследовании), так и посмертно [7, 49]. Несмотря на то что еще в 1990-х годах были задокументированы аномалии практически во всех областях головного мозга [7], исследования при помощи МРТ и аутопсии постоянно выявляют отклонения в анатомии мозжечка как наиболее общие для этой группы заболеваний. У детей с РАС выявлены морфологические изменения в мозжечке: гипер- или гипоплазия полушарий и одного или нескольких участков червя, нарушения в работе нейромедиаторных систем, отличия в количестве клеток Пуркинье, а также нейровоспалительный процесс [50]. В обзоре S.H. Fatemi et al. (2012) приведены данные, встречающиеся во многих работах об анатомических и нейрохимических аномалиях в мозжечке, а также о двигательных и когнитивных нарушениях у детей с РАС [49].

J.D. Schmahmann и D.N. Pandaya (2008) предположили, что мозжечок координирует когнитивные и эмоциональные процессы таким же образом, как он координирует и двигательные функции, а именно путем обеспечения этапов планирования и подготовки [51]. G. Allen et al. (2004) предположили, что дети с РАС имеют проблемы с координацией именно из-за дефицитарности процессов планирования и подготовки двигательного акта. Этот дефицит функции подготовки двигательного акта может приводить к тому, что при сохранности крупной моторики в целом у таких детей будут страдать именно процессы координации движений и их планирования [50].

Поскольку, как было описано выше, мозжечок тесно связан с процессами восприятия и воспроизведения ритма, была продемонстрирована возможность применения тренинга с ритмическими звуковыми стимулами для коррекции двигательных проблем у детей с аутизмом [7]. Воздействие ритмических звуков, в частности музыки, существенно облегчает формирование планирования и антиципации движения, поскольку в ритмической последовательности двигательных актов каждое следующее действие легко предсказуемо, а наличие звуковых стимулов-подсказок создает дополнительную опору для реализации такого действия и облегчает планирование.

Инсульт

Известно, что после инсульта значительная часть пациентов остается с нарушениями движений, чаще на одной стороне в зависимости от стороны поражения [52]. Что касается теппинга пальцем, то в результате инсульта эта функция также страдает. Нейровизуализационные исследования показали, что это нарушение связано с повреждением премоторной и префронтальной коры [53]. В отношении реабилитации показано, что походка у постинсультных пациентов хорошо восстанавливается, если тренировать ее под звуковые стимулы [54]. Однако для восстановления движений в верхних конечностях данные не столь оптимистичны [55]. Тем не менее в литературе сообщается и о положительном влиянии ритмического тренинга на движения верхних конечностей у неврологических пациентов: в результате тренинга у них снижается вариабельность движений, растёт их скорость, сглаживается траектория [56], а также уменьшаются компенсаторные движения туловища, которые часто сопровождают движения рук пациентов после инсульта [57].

Болезнь Паркинсона

Основная двигательная проблема при болезни Паркинсона это тремор, нестабильность позы, брадикинезия, ригидность, которые приводят к нарушению походки и баланса. Часто проблемы с ходьбой не поддаются фармакотерапии и остаются наиболее инвалидизирующим симптомом этого заболевания [58]. В качестве основной причины называют нерегулярный ритм ходьбы, что приводит к нарушению координированной ритмичной локомоции. Во многих исследованиях продемонстрирована возможность улучшения акта ходьбы под воздействием музыки и ритмической звуковой стимуляции [58, 59]. При болезни Паркинсона наблюдаемые улучшения в ходьбе возникают благодаря синхронизации движения с ожиданием появления регулярного звука в определенный момент времени, замещающего нарушенную функцию внутреннего тайминга. Присутствие регулярных ритмических звуков также может

активировать такую структуру системы базальных ганглиев, как скорлупа (*putamen*), и таким образом компенсировать сниженную активность дофаминергической системы в базальных ганглиях [58]. В результате улучшается не только общий паттерн ходьбы (включая постральный контроль), но также и способность генерировать сложные координированные последовательности движений с вовлечением как верхних, так и нижних конечностей [59].

Хорея Хантингтона

Существует всего несколько исследований, посвященных влиянию звуковых стимулов на восстановление походки и движений рук при хорее Хантингтона. Это заболевание, характеризующееся беспорядочными и неконтролируемыми резкими, порывистыми движениями (гиперкинезами), связано с воздействиями на базальные ганглии и является интересным в контексте ритма движений. Однако было выяснено, что пациенты с этим заболеванием неспособны синхронизировать свою походку с метрономом [60]. Использование звуковых стимулов-подсказок не улучшает напрямую движения при хорее. Тем не менее типичная для хорей дефицитарность исполнительных функций [61] может иметь отношение к сниженной у таких пациентов способности к СМС.

Опухоли головного мозга

В отношении организации ритмических процессов наибольший интерес представляют опухоли, локализованные в области задней черепной ямки (ЗЧЯ), затрагивающие стволовые структуры и мозжечок. Такой вид опухолей ЗЧЯ, как медуллобластома, относится к часто встречающимся злокачественным глиальным опухолям (16–20% всех злокачественных образований в ЦНС), возникающим в детском и юношеском возрасте. Этот вид опухолей затрагивает структуры мозжечка и ствола головного мозга, в результате чего нарушается координация движений, в т. ч. глаз [27], работы черепно-мозговых нервов. Лечение медуллобластомы включает в себя хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию, что также негативно сказывается на состоянии двигательной, когнитивной и вегетативной сфер [62].

В работе S. Droit-Volet et al. (2013) исследовали способность к СМС и когнитивные функции у детей с медуллобластомой и у здоровых детей [4]. Авторы показали, что дети с опухолью воспроизводят короткие интервалы как более длинные и с большей вариабельностью, чем здоровые. Что касается когнитивных функций, то с воспроизведением ритма оказалась связана скорость процессинга, которая достоверно ниже у детей с опухолью области ЗЧЯ, чем у здоровых детей. Предполагается, что именно снижение скорости обработки информации, а не собственно нарушения чувства ритма, являются причиной плохого воспроизведения коротких интервалов детьми с опухолями области мозжечка.

В исследовании J. Provasi et al. (2014) с детьми, перенесшими лечение по поводу медуллобластомы, и здоровыми детьми, предлагались задания на различение ритмов и синхронизацию с заданными ритмами [11]. В ситуации, когда предлагалось выполнять ритмичные движения со своим собственным, комфортным для них ритмом, дети с медуллобластомой демонстрировали большую вариабельность от удара к удару, чем здоровые. Затем с ними проводились тесты на синхронизацию с заданными ритмами.

Было продемонстрировано, что даже дети с поражениями области мозжечка в результате патологического процесса и/или агрессивного лечения могут восстановить процессы восприятия и воспроизведения ритма в ходе тренировок.

Таким образом, слуховая ритмическая стимуляция является эффективным инструментом для восстановления крупной моторики (в частности, походки) после инсультов, при паркинсонизме и при повреждениях мозжечка. Успех, наблюдаемый у этих пациентов, связывают с процессами обработки ритма в мозге и двигательной синхронизацией. Кроме того, вероятно, что ритмические звуковые стимулы активируют мотонейроны спинного мозга через ретикуло-спинальные пути, эффективно настраивая двигательную систему, которая весьма чувствительна к активации со стороны слуховой системы [56].

Специальные исследования показали, что звуковые ритмические стимулы добавляют стабильности в моторный контроль практически одновременно с их включением (через 2–3 стимула) [63].

Обширные исследования по применению музыки для реабилитационного процесса [10, 56]. Поскольку основной организующий фактор в любой музыке — это ритм, полагают, что такие терапевтические подходы запускают процессы пластичности нервной ткани и способствуют восстановлению некоторых нарушенных функций. Ретикулоспинальные тракты вместе со структурами мозжечка и базальных ганглиев могут играть роль в опосредовании положительного эффекта музыки [58].

Звуковые стимулы способны потенцировать связи между слуховым восприятием и движением, поскольку ритм активирует нервные пути, вовлеченные в обработку двигательной информации. Эти нейроанатомические связи позволяют музыке и/или ритму выступать в качестве стимула для движения [58].

Тренировки ритмического праксиса могут развивать такую важную составляющую двигательных навыков, как антиципация, благодаря чему ответная реакция становится автоматизированной [7].

Принимая тот факт, что синхронизированный теппинг связан с показателями базовых процессов в слуховой системе и исполнительными функциями, можно утверждать, что потенциальные положительные эффекты от тренировок чувства ритма будут гораздо больше, чем предполагалось ранее. Тренировка синхронизации с ритмом потенциально может улучшить не только навык чтения, но также и базовые слуховые функции, поддержание внимания и когнитивную гибкость [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способность к восприятию и воспроизведению ритма при помощи движений (наиболее распространенный вариант — теппинг пальцем) является важным показателем состояния не только двигательной сферы, но также и когнитивных процессов, неврологического статуса, развития речи. Для оценки этой способности используются различные варианты заданий на СМС, чаще всего со звуковыми стимулами.

Современные нейровизуализационные исследования показали, что при выполнении заданий на слухомоторную синхронизацию активируются как корковые, так и подкорковые структуры головного мозга. Из корковых областей чаще всего упоминаются префронтальные области,

премоторная кора, дополнительная моторная зона. Среди подкорковых образований, участвующих в ритмическом праксисе, описываются структуры базальных ганглиев и мозжечок. Особая роль отводится мозжечку, т. к. он, помимо двигательных функций, вовлечен и в процессы вербальной и невербальной рабочей памяти, речи, а также в процессы отсчета времени (тайминга), и усвоения последовательности стимулов.

Во многих исследованиях показана связь между исполнительными функциями (когнитивными процессами высшего уровня) и способностью к восприятию и воспроизведению ритма.

В отношении применения заданий на ритмический праксис в неврологической практике интересными представляются свидетельства положительной роли тренировок чувства ритма и/или движений под ритмические звуки и музыку при таких заболеваниях, как аутизм, инсульты, болезнь Паркинсона, хорей Хантингтона, опухоли головного мозга и последствия их агрессивного лечения.

Литература

1. Repp B.H., Su Y.H. Sensorimotor synchronization: a review of recent research (2006–2012) // *Psychonomic bulletin and review*. 2013. Vol. 20. №3. P.403–452.
2. Ivry R.B., Spencer R.M., Zelaznik H.N., Diedrichsen J. The cerebellum and event timing // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002. Vol. 978. №1. P.302–317.
3. Bobin-Bègue A., Droit-Volet S., Provasi J. Young children's difficulties in switching from rhythm production to temporal interval production (>1 s) // *Frontiers in psychology*. 2014. Vol. 5. P.1346.
4. Droit-Volet S., Zélandi P.S., Dellatolas G. et al. Time perception in children treated for a cerebellar medulloblastoma // *Research in developmental disabilities*. 2013. Vol. 34. №1. P.480–494.
5. Tierney A.T., Kraus N. The ability to tap to a beat relates to cognitive, linguistic, and perceptual skills // *Brain and language*. 2013. Vol. 124. №3. P.225–231.
6. Konoike N., Kotozaki Y., Jeong H. et al. Temporal and motor representation of rhythm in fronto-parietal cortical areas: an fMRI study // *PloS one*. 2015. Vol. 10. №6. P.e0130120.
7. LaGasse A.B., Hardy M.W. Rhythm, movement, and autism: using rhythmic rehabilitation research as a model for autism // *Frontiers in integrative neuroscience*. 2013. Vol. 7. P.19.
8. Касаткин В.Н., Шурупова М.А., Рябова А.А. и др. Нарушение слухомоторной синхронизации у пациентов с опухолями мозжечка // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. №4. С.39–48 [Kasatkin V.N., Shurupova M.A., Ryabova A.A. i dr. Narushenie slukho-motornoj sinkhronizacii u pacientov s opukholyami mozhechka // *Rossiyskiy Zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2017. №4. С.39–48 (in Russian)].
9. Курганский А.В. Механизмы формирования координационной структуры серийных движений у взрослых и детей: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2014. [Kurganskiy A.V. Mekhanizmy formirovaniya koordinatsionnoy struktury seriynykh dvizheniy u vzroslykh i detey: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. M., 2014 (in Russian)].
10. Patel A.D., Iversen J.R., Chen Y., Repp B.H. The influence of metricity and modality on synchronization with a beat // *Experimental brain research*. 2005. Vol. 163. №2. P.226–238.
11. Provasi J., Doyère V., Zélandi P.S. et al. Disrupted sensorimotor synchronization, but intact rhythm discrimination, in children treated for a cerebellar medulloblastoma // *Research in developmental disabilities*. 2014. Vol. 35. №9. P.2053–2068.
12. Chen J.L., Zatorre R.J., Penhune V.B. Interactions between auditory and dorsal premotor cortex during synchronization to musical rhythms // *Neuroimage*. 2006. Vol. 32. №4. P.1771–1781.
13. Chen J.L., Penhune V.B., Zatorre R.J. Moving on time: brain network for auditory-motor synchronization is modulated by rhythm complexity and musical training // *Journal of cognitive neuroscience*. 2008. Vol. 20. №2. P.226–239.
14. Pollok B., Gross J., Müller K., Aschersleben G. et al. The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements // *Neuroimage*. 2005. Vol. 24. №3. P.646–655.
15. Ullén F., Forsman L., Blom Ö. et al. Intelligence and variability in a simple timing task share neural substrates in the prefrontal white matter // *Journal of Neuroscience*. 2008. Vol. 28. №16. P.4238–4243.
16. Steele C.J. The relationship between brain structure, motor performance, and early musical training. Concordia University, 2012.
17. Steele C.J., Penhune V.B. Specific increases within global decreases: a functional magnetic resonance imaging investigation of five days of motor sequence learning // *Journal of Neuroscience*. 2010. Vol. 30. №24. P.8332–8341.
18. Grafton J.A., Brett M. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain // *Journal of cognitive neuroscience*. 2007. Vol. 19. №5. P.893–906.
19. Bengtsson S.L., Ullén F., Ehrsson H.H. et al. Listening to rhythms activates motor and premotor cortices // *Cortex*. 2009. Vol. 45. №1. P.62–71.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Современный взгляд на патогенетические механизмы прогрессирования болезни Паркинсона

Д.О. Гапонов¹, Е.В. Пригодина¹, Т.В. Грудина¹, профессор А.Е. Доросевич^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

² ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются современные аспекты развития болезни Паркинсона (БП) в свете последних научных данных о механизмах, являющихся триггерными при наличии соответствующих факторов генетической предрасположенности. Особое внимание уделяется доклинической стадии БП, поскольку именно этот этап является решающим в каскаде патогенетических реакций рассматриваемой патологии. Таким образом, представлены иммунно-воспалительные, нейрогуморальные, дисбиотические и метаболические факторы развития БП, на доклиническом этапе вызывающие структурные изменения как в центральной, так и в периферической нервной системе. Особое место занимают в этом вопросе так называемая энтеральная нервная система и биохимические изменения в метаболизме α -синуклеина, являющегося ключевым фактором в патогенезе болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и рассеянного склероза. Значительное внимание в обзоре уделяется роли оси «кишечник — головной мозг», поскольку именно роль кишечной микрофлоры и нарушения баланса микробиоты кишечника многие авторы считают недооцененными в исследовании механизма развития данной патологии. Статья построена в виде сравнительного анализа исследований различных авторов с целью систематизации рассматриваемых новых на настоящее время аспектов развития паркинсонизма.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, синуклеинопатия, патогенез болезни Паркинсона, альфа-синуклеин, ось «кишечник — головной мозг», нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Гапонов Д.О., Пригодина Е.В., Грудина Т.В., Доросевич А.Е. Современный взгляд на патогенетические механизмы прогрессирования болезни Паркинсона // РМЖ. 2018. № 12(1). С. 66–72.

ABSTRACT

Modern view on the pathogenetic mechanisms of Parkinson's disease progression

D.O. Gaponov¹, E.V. Prigodina¹, T.V. Grudina¹, A.E. Dorosevich^{1,2}

¹ Smolensk State Medical University

² Smolensk Regional Institute of Pathology

The article discusses the modern aspects of Parkinson's disease development in light of the latest scientific data on the mechanisms that are triggering in the presence of relevant factors of genetic predisposition. Special attention is paid to the preclinical stage of Parkinson's disease since this stage is crucial in the cascade of pathogenetic reactions of the pathology under consideration. Thus, the article discusses immuno-inflammatory, neurohumoral, dysbiotic, and metabolic factors in the development of Parkinson's disease, at the preclinical stage causing structural changes in both the central and peripheral nervous systems. The so-called enteral nervous system and biochemical changes in α -synuclein metabolism, which is pivotal in the pathogenesis of both Parkinson's disease and Alzheimer's disease and multiple sclerosis, occupy a special place in this issue. A special role in this review is given to the role of the «gut-brain» axis as only the role of intestinal microflora and imbalance of the intestinal microbiota is considered by many authors to be underestimated in the mechanism of development of this pathology. This article is constructed in the form of a comparative analysis of the research of various authors in order to systematize the new aspects of the development of Parkinson's disease that are currently being considered.

Key words: Parkinson's disease, synucleinopathy, pathogenesis of Parkinson's disease, alpha-synuclein, gut-brain axis, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease.

For citation: Gaponov D.O., Prigodina E.V., Grudina T.V., Dorosevich A.E. Modern view on the pathogenetic mechanisms of Parkinson's disease progression // RMJ. 2018. № 12(1). P. 66–72.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространенности нейродегенеративное заболевание в мире после болезни Альцгеймера (БА). По данным ВОЗ, в мире более 4 млн человек страдают БП, причем прогнозируется рост заболеваемости: если в 2005 г. число больных БП в возрасте

старше 50 лет составляло 4,1–4,6 млн, то к 2030 г. их количество удвоится и достигнет 8,7–9,3 млн [1]. По эпидемиологическим показателям сплошных исследований можно примерно оценить общую численность больных БП по России приблизительно в 210 тыс. человек [2]. Согласно данным о мировой заболеваемости БП, на 1000 населения

приходится 1–2 случая, причем наиболее часто в старших возрастных группах [3]. В этом аспекте рост общей продолжительности жизни в мире, а также по-прежнему спорные вопросы патогенеза БП заставили многих авторов в 2012–2017 гг. заняться проблематикой изучения этиологии данного заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ БП

Роль α -синуклеина в развитии БП

Согласно современным представлениям ведущая роль в развитии нейродегенеративного процесса при БП отводится пресинаптическому белку α -синуклеину (α -syn). В нормальных условиях α -syn представлен в клетке в виде тетрамера [4], предположительно участвующего в процессах везикулярного транспорта и регуляции дофаминергической трансмиссии. Данный белок широко экспрессируется в различных отделах центральной нервной системы (ЦНС) и составляет около 1% всей массы мозга, однако точно его физиологические функции остаются неизвестными [5]. Показано, что в норме α -syn может выполнять функцию белка-шаперона [6], регулируя процесс взаимодействия белков — белок и белок — липид. Это в какой-то степени подтверждается исследованиями Emamzadeh, который в своей работе [7] показал зависимость аффинности связывания α -syn с липопротеидами мембран от соотношения липопротеиды/белок. В том же исследовании Emamzadeh на основе своих наблюдений и исследований других авторов выделил и систематизировал функции α -syn (табл. 1) [7].

До сих пор неясными остаются причины повышения агрегация α -syn. Имеющиеся на настоящий момент теории о генетической предрасположенности к данному процессу объясняют лишь семейные формы БП и мало затрагивают спорадические формы.

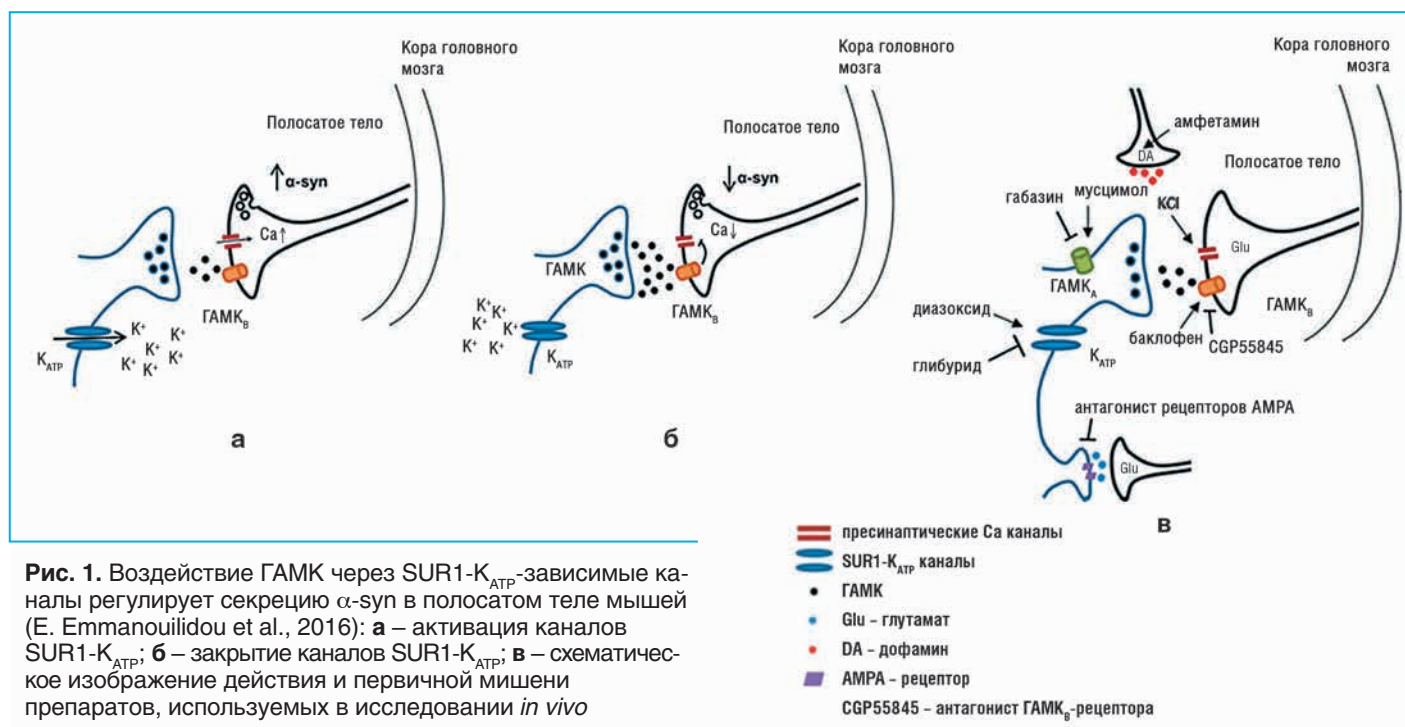
Велико влияние генетического полиморфизма на развитие БП. Поскольку, на наш взгляд, текущие исследования не затрагивают в полной мере влияния других факторов на развитие БП, то на сегодняшний день приходится говорить о практически полной генетической детерминированности БП.

При этом накоплено немало данных, рассматривающих механизмы развития БП как совокупность генетических, иммунных, средовых и метаболических факторов, приводящих в конечном итоге к развитию доклинической формы БП и дальнейшему ее прогрессированию с появлением клинической симптоматики. Важно отметить, что α -syn, помимо своего классического токсического действия, которое он оказывает на нервные клетки, обладает еще и влиянием на метаболизм дофамина (DA) [6, 7], а также на метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), участвуя в регуляции процессов ее высвобождения из синаптических везикул. По данным последних исследований, сама ГАМК является регулятором процессов высвобождения α -syn из синаптических везикул, в которых она связана С-концевым фрагментом с их липидной мембраной [8]. Активация каналов SUR1-K_{atp}, расположенных на мембране ГАМК-ергических нейронов, вызывает гиперполяризацию мембраны и снижение выброса ГАМК. Локально более низкие уровни ГАМК уменьшают активацию рецепторов ГАМК_B на соседних глутаматергических нервных окончаниях. В результате ингибирование окружающих каналов Ca²⁺ прекращается, и повышение содержания внутриклеточного Ca²⁺ вызывает выброс α -syn (рис. 1а). Закрывание каналов SUR1-K_{atp} приводит к деполяризации мембраны и увеличению высвобождения ГАМК. Повышенные уровни ГАМК вызывают повышенную активацию ГАМК_B-рецепторов в глутаматергических терминалах, ингибируя окружающие каналы Ca²⁺ и, таким образом, уменьшая высвобождение α -syn [10] (рис. 1б). Схематическое изображение действия и первичной мишени препаратов, влияющих на секрецию α -syn в полосатом теле мышей *in vivo* в исследовании E. Emmanouilidou et al., представлено на рисунке 1в.

Важно подчеркнуть, что исследователи в последнее время все чаще говорят о БП не только как о нейродегенеративном, но и как о хроническом нейровоспалительном заболевании. Данная гипотеза не только укладывается в первичную роль генетического детерминизма БП, но и связывает патогенез БП с другими нейродегенеративными заболеваниями, такими как деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз, открывая перспективу создания осмысленной концепции БП как мультифакторного заболевания. При этом нейровоспа-

Таблица 1. Функции α -синуклеина

Функция	Мишень	Механизм	Результат
Супрессия (подавление) апоптоза	Протеинкиназа С	Деактивация NF- κ B	Нейропротекция
Регуляция уровня глюкозы	Рецепторы, сопряженные с G-белком; β -клетки поджелудочной железы; АТФ-чувствительные калиевые каналы	Увеличение поглощения глюкозы тканями; уменьшение секреции инсулина	Замедление развития диабета 2-го типа; восприимчивость к диабету
Модуляция активности кальмодулина	Кальмодулин (CaM)	Превращение CaM из ингибитора в активатор	Модуляция активности киназных рецепторов, сопряженных с G-белком
Активность шаперонов	Пресинаптическая мембрана (SNARE); белки теплового шока	Поддержание структуры SNARE во время сборки; участие в формировании правильной конформации белков	Сборка SNARE-комплекса; эффективная реализация нейротрансмиттеров
Поддержание уровня полиненасыщенных жирных кислот	Цитохром С-оксидаза	Модуляция синтеза липидов	Синтез жизненно важных жирных кислот нейронов головного мозга
Антиоксидант	Ацетил-КоА синтетаза; JNK белок	Профилактика активации каспаз; ингибирование JNK пути	Нейропротекция
Нейронная дифференциация	Rab3a	Активация ЕРК/МАРК пути	Интенсификация транскрипции генов
Регуляция биосинтеза дофамина	PP2 (белок фосфатазы-2)	Ингибирование тирозингидроксилазы	Регуляция уровня дофамина



ление может являться связующим звеном в цепочке взаимодействия комплекса экзо- и эндогенных факторов, влияющих на развитие и патогенез БП. Данный обзор литературы максимально систематизирует новые аспекты патогенеза БП, обнаруженные при изучении метаболических и гистологических изменений, происходящих в организме пациентов при БП.

АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА α-SYN В НЕЙРОНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В норме α-syn связан с липидными мембранами клетки и участвует в везикулярном транспорте и хранении нейромедиаторов в нервной клетке [9, 10]. При этом сам α-syn является белком-шапероном, и в комплексе с белками SNARE (soluble N-ethylmaleimidesensitive-factor attachment protein receptor) участвует в высвобождении DA из нервных клеток [11]. Ранее считалось, что в его деградации в клетке участвует убиквитин, однако последние исследования [12] показали, что в случае БП это может осуществляться напрямую протеосомами 19S и 20S, а убиквитин присоединяется в последующем и участвует лишь в формировании телец Леви. Тем не менее убиквитин-протеосомный компонент не является ведущим [13] и обычно включается лишь на более поздних этапах БП.

In vivo секреция α-syn может зависеть от перекрестного взаимодействия ГАМК-ергических нейронов с глутаматергическими терминалями [9]. Как видно из данного исследования, этот процесс является Ca²⁺-зависимым. Это достаточно важно, поскольку объясняет возрастные изменения, связанные с метаболизмом α-syn, входящие в гипотезу митохондриальной дисфункции как основы развития БП [14, 15]. Эти же изменения митохондриального метаболизма являются материальным субстратом для некоторых наследственных форм БП, ассоциированных с мутантными формами PARK 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 13.

DA может подвергаться самопроизвольному самоокислению, при нормальном внутриклеточном pH и при наличии молекулярного кислорода, в токсичные и реакционноспособные DA-хиноны, супероксидные свобод-

ные радикалы и перекись водорода [16]. Более того, супероксид может быть либо превращен в перекисные формы супероксиддисмутазами, либо в лабильные, но очень реакционноспособные и цитотоксические пероксинитритные радикалы в присутствии оксида азота. Следовательно, любые факторы, влияющие на синтез, хранение, высвобождение и повторный захват, будут иметь значение для увеличения концентрации цитоплазматического DA и уровень окислительного стресса в DA-нейронах. При этом важно подчеркнуть, что α-syn играет большую роль в метаболизме DA, затрагивая почти каждый его аспект, включая ингибирование транскрипции тирозингидроксилазы (TH) (вероятно, путем снижения активности гена Nurr1) [17], ингибирование активности TH посредством связывания с дефосфорилированной формой TH и поддержание TH в неактивной форме [18], иницирование транспортировки везикул путем взаимодействия нескольких белков (таких как тубулин, кальретикулин, SNARE-белки и т.д.) [19], регулирование рециркуляции везикул, хранение DA и высвобождение путем поддержания множества пресинаптических везикул в «резервных» или «покоящихся» пулах [20], снижение активности белка-переносчика дофамина (DAT) путем формирования стабильного комплекса с DAT [21]. Белок α-syn может помочь поддерживать гомеостаз обмена DA в нормальных условиях в DA-нейронах, сохраняя нейроны в здоровом состоянии; при этом, потеря его нормальных функций может привести к нарушению гомеостаза, что, в свою очередь, ведет к селективной дегенерации DA-нейронов в патологических состояниях [22].

Важнейшим фактором, влияющим на развитие БП, является способность поврежденных нейронов экспрессировать α-syn в виде экзосом, содержащих его в агрегированном состоянии [22]. Таким образом, скорость развития данной патологии может нарастать экспоненциально, а α-syn при этом играет роль не только фактора агрессии, но и фактора развития патологии.

Ключевыми компонентами на ранних этапах БП являются: наследственные мутации, окислительный стресс или митохондриальная дисфункция [23]; наличие хотя бы одного

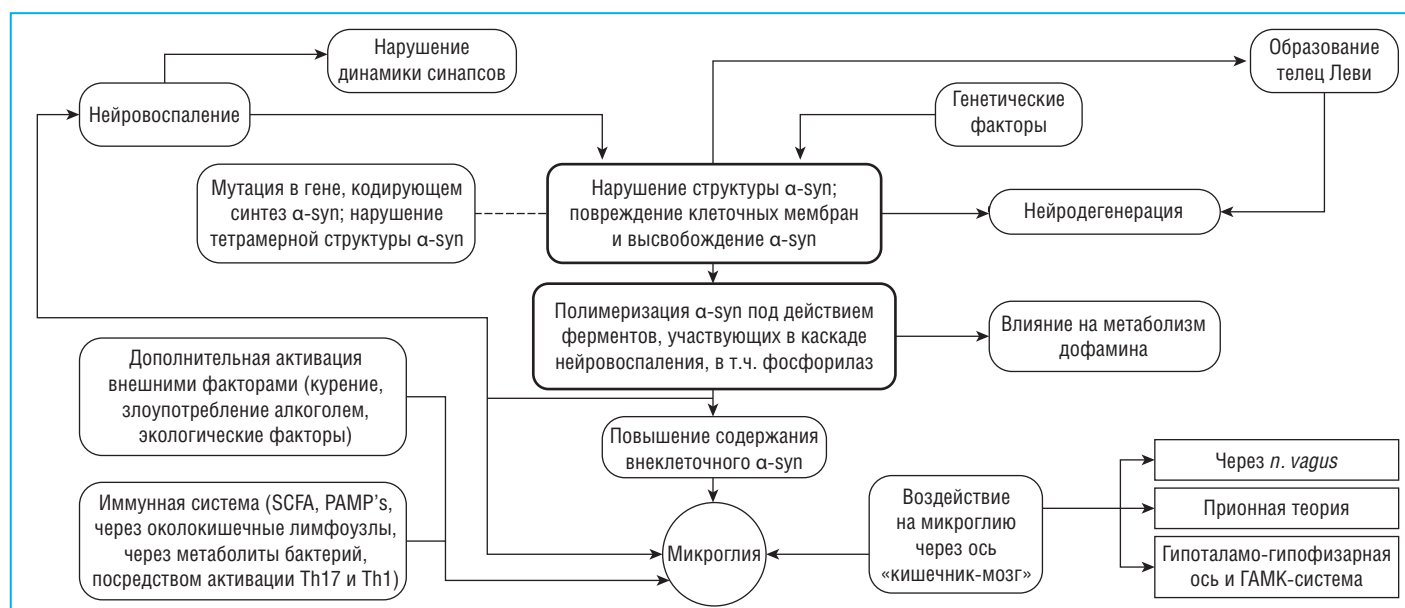


Рис. 2. Возможные модулирующие пути патогенеза развития болезни Паркинсона

из трех компонентов может способствовать патологии метаболизма α -syn и развитию БП (рис. 2). При этом понятия «оксидативный стресс» и «митохондриальная дисфункция» можно включить в комплексное понятие «хроническое нейровоспаление», что на данный момент является ведущей теорией в патогенезе БП. Далее представлены наиболее актуальные на данный момент механизмы, объясняющие запуск этого процесса на уровне головного мозга.

Прионная гипотеза

С одной стороны, дисрегуляция оси «кишечник — мозг» при БП может приводить к дисфункции кишечника, которая имеет место более чем у 80% пациентов с БП. С другой стороны, эта дисрегуляция может также вносить существенный вклад в патогенез самой БП. Еще в модели Braak et. al. в 2005 г. [24] говорилось о стадийности распространения агрегатов α -syn в головном мозге.

Это предположение легло в основу прионной модели БП и объясняло, в частности, ранние ольфакторные нарушения у пациентов с доклинической стадией БП. Также были описаны механизмы межнейрональной передачи α -syn [8], что дополняет прионную гипотезу БП. Показано, что вагусные моторные аксоны и терминалы в кишечнике являются α -syn-положительными и что некоторые из этих преганглионарных эфферентов заканчиваются на α -syn-положительных нейронах в Ауэрбаховых сплетениях желудка и двенадцатиперстной кишки при развитии БП [25]. Эти и дополнительные наблюдения помогают дополнить постулаты, включенные в модель Braak'a, предлагающую механизм развития и распространения нейропатии при БП [26].

БП и ось «кишечник — мозг»: роль микробиоты кишечника в патогенезе заболевания

Обнаружено, что у пациентов с БП отмечается снижение представительства типа *Bacteroidetes* и рода *Prevotella* в их стуле, что сопровождается снижением содержания короткоцепочечных жирных кислот (SCFA). В качестве симбиотических кишечных бактерий *Prevotella* участвуют в образовании слизи слизистой оболочки кишечника и продуцировании SCFA посредством ферментации пищевых волокон. Уменьшение абсолютного числа *Prevotella* вызывает

уменьшение количества слизи в кишечнике и увеличение проницаемости стенки кишечника, повышение локальной и системной восприимчивости к воздействию бактериальных антигенов и эндотоксинов, тем самым вызывая экспрессию и неправильное расположение большого количества α -syn. Сами SCFA участвуют в метаболизме энтероцитов, при этом нарушение их баланса вызывает изменения со стороны последних, связанные, в частности, с повышением проницаемости. Воспалительные изменения, наблюдаемые у пациентов с БП и на моделях животных с БП, связаны с повышенной проницаемостью стенки кишечника [12].

Также показано, что микробиота с микроорганизмами, полученными от больных БП, способствует развитию двигательной дисфункции [13]. Показаны достоверные отличия между микрофлорой кишечника здоровых людей и больных БП [14].

Имеются данные, показывающие качественные и количественные изменения микробиоты кишечника у больных БП, коррелирующие, в частности, с продолжительностью заболевания (табл. 2) [27].

Наибольшее внимание современные исследователи уделяют бактериям *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae* и *Bacteroidaceae*. Показана корреляция между состоянием кишечной микрофлоры и стадией БП [31], что в будущем может дополнить прогностическую и терапевтическую модель заболевания. Однако, на наш взгляд, наибольшее внимание требуется уделять именно изменению содержания метаболитов бактерий как наиболее перспективному подходу в плане систематизации данных с исследовательской и прогностической целью.

В ходе исследований отечественных авторов выявлена взаимосвязь между такими клиническими характеристиками БП, как форма болезни, стадия, тяжесть моторных и немоторных проявлений и родовой состав микробиоты кишечника больных БП. Более половины (54,8%) микроорганизмов кишечника больных БП имеют ассоциации с теми или иными проявлениями заболевания. Несмотря на то, что причинно-следственные связи между изменениями в составе микробиоты кишечника и патогенезом БП не ясны до конца, вероятно, некоторые микроорганизмы могут являться предикторами менее благоприятного прогно-

за. Перспективным представляется исследование возможностей профилактики нейродегенеративных заболеваний, направленной в первую очередь на нормализацию таксономических соотношений и разнообразия микрофлоры кишечника в группах риска [32]. Тем не менее гетерогенность таксономических взаимосвязей при БП не позволяет говорить о роли какого-либо конкретного микроорганизма или группы микроорганизмов в развитии этого заболевания [33]. Куда больший интерес представляют метаболические последствия изменения нормальной микрофлоры кишечника. Keshavarzian в своей работе [29] представил метаболические изменения, связанные, в частности, с нарушением качественного соотношения биосинтетической активности микрофлоры кишечника у больных БП. На наш взгляд, изменения микрофлоры являются лишь последствием первичных изменений, происходящих в кишечнике, о которых будет сказано далее. Тем не менее и сами бактерии через свои метаболиты могут влиять на состояние стенки кишечника, поэтому данный вопрос до сих пор остается дискуссионным.

Морфологические и биохимические особенности тканей кишечника при БП

Многие свидетельства говорят о повышении проницаемости стенки кишечника [34], которое при этом коррелирует со стадией БП. В какой-то мере эти изменения может объяснить то, что пищевые волокна являются основным субстратом для синтеза короткоцепочечных жирных кислот, являющихся метаболитом для колоноцитов, в т.ч. бутирата. При этом сокращение содержания последнего может нарушить барьерную функцию вследствие нарушения обменных процессов в колоноцитах и способствовать воспалению. Тот факт, что при различных аутоиммунных заболеваниях, включая сахарный диабет 1-го и 2-го типа, синдром раздраженного кишечника, ревматоидный артрит и болезнь Бехчета, снижался уровень *Prevotella*, может указывать на снижение продукции SCFA (таких как пропионат), что, в свою очередь, благоприятствует воспалительным состояниям при БП и нарушению барьерной функции кишечника [35, 36]. Таким образом, мы считаем, что изменения кишечника, связанные с диетой пациента, влияют на течение доклинической стадии БП. При этом до сих пор остается непонятным соотношение моторных и гастроин-

тестинальных проявлений БП во времени. Так, описывается изменение функции кишечника у мышей с избыточным накоплением α -syn в сплетениях кишечника [37]. Важно также и понимание того, что кишечник и кишечная микробиота являются ведущим звеном в развитии и модулировании функционирования иммунной системы. В биоптатах толстого кишечника больных БП было повышено содержание матричной РНК по сравнению со здоровыми пациентами [38]. Возможно, эти цитокины, а также механизмы, запускаемые при активации воспаления в кишечнике, могут влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера, и на развитие «хронического» иммунного ответа в ЦНС в течение слабоактивного воспаления в кишечнике. Изменение содержания α -syn — еще одна характерная особенность кишечника больных БП. У них наблюдались достоверно более высокие уровни α -syn по сравнению с контрольной группой пациентов того же возраста [39–45].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось как один из возможных путей патогенеза БП

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось является важнейшим звеном в формировании ответной реакции на стресс и во многом обуславливается выбросом кортикостероидов в кровь. Было показано, что гиперкортикоидемиа вызывает кишечный дисбиоз, в особенности это касается *Clostridium* и *Bacteroides* [46], и что при этом нарушается функция эпителия толстого кишечника [47], отчего в дальнейшем может усилиться дисбиоз и еще больше активироваться иммунный ответ в кишечнике [48–49]. Более того, непосредственно глюкокортикоиды могут модулировать иммунный ответ в ЦНС, приводя к нарушению адекватности ответа микроглии на антигенную стимуляцию [50]. При этом было показано, что дисбиоз может напрямую влиять на экспрессию рецепторов ГАМК в ЦНС [51], что также может служить фактором развития БП и укладывается в представленные выше сведения о роли рецепторов ГАМК в метаболизме α -syn.

Нейровоспаление и БП

Как известно, бактерии кишечника играют огромную роль в развитии и модулировании процессов иммунной системы. Были показаны механизмы молекулярной мимикрии некоторых бактерий кишечника, которые могут

Таблица 2. Особенности корреляции состава микрофлоры кишечника с тяжестью заболевания при развитии БП

Изменения микрофлоры и их корреляция с определенными состояниями	Scheperjans et al. [28]	Keshavarzian et al. [29]	Hasegawa et al. [30]
Сниженное количество при БП	<i>Prevotellaceae</i>	Слизистая: <i>Coprobacillaceae</i> , <i>Dorea</i> , <i>Faecalibacterium</i> . Фекалии: <i>Firmicutes</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Coprobacillaceae</i> , <i>Blautia</i> , <i>Coproccoccus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Roseburia</i>	<i>Clostridium coccoides</i> , <i>Clostridium leptum</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>
Повышенное количество при БП	<i>Lactobacillaceae</i> , <i>Verrucomicrobiaceae</i> , <i>Bradyrhizobiaceae</i> , <i>Clostridiales incertae sedis</i> <i>Ruminococcaceae</i>	Слизистая: <i>Oxalobacteraceae</i> , <i>Ralstonia</i> . Фекалии: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Clostridiaceae</i> , <i>Verrucomicrobiaceae</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Akkermansia</i>	<i>Lactobacillus</i>
Продолжительность заболевания	Не найдено взаимосвязи	Продолжительность заболевания прямо связана с <i>Bacteroidetes</i> и <i>Proteobacteria</i> и обратно связана с <i>Firmicutes</i> и <i>Lachnospiraceae</i>	Продолжительность заболевания прямо связана с <i>Lactobacillus gasseri</i> и обратно связана с <i>Clostridium coccoides</i>
Запоры	<i>Verrucomicrobiaceae</i> прямо и <i>Bradyrhizobiaceae</i> обратно связаны с наличием запоров	<i>Verrucomicrobiaceae</i> и <i>Akkermansia</i> прямо и <i>Ruminococcaceae</i> обратно связаны с наличием запоров	<i>Enterobacteriaceae</i> прямо и <i>Lactobacillus plantarum</i> и <i>Bifidobacterium</i> обратно связаны с наличием запоров

индуцировать воспаление в кишечнике и, далее, в ЦНС [52]. Дисбиоз и нарушение функции эпителия кишечника, связанные с нарушением питания или другими факторами, могут привести к распознаванию бактериального амилоида как патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (PAMP) и к активации TLR2-рецепторов, TLR1-рецепторов и кластера дифференцировки 14 (CD14) [53–55]. Эти молекулы также экспрессируются на нейронах и могут активироваться тейхоевыми кислотами и бета-амилоидом (A β), что, на наш взгляд, может играть важную роль в развитии спорадических форм БП вследствие активации воспаления. Представляет интерес наблюдение, показывающее, что бактериальный амилоид распознается врожденной иммунной системой как PAMP и инициирует ответ, включающий TLR1 и TLR2, CD14, ядерный фактор «каппа-би» (NF κ B) и индуцируемую NO-синтазу (iNOS). При этом активация iNOS вызывает отдельный интерес, поскольку α -syn в тельцах Леви содержится в качестве нитрифицированного фрагмента [46]. Кроме того, экспрессия CD14 в микроглиальных клетках участвует в клиренсе A β [55], а врожденная активация иммунной системы бактериальным амилоидом может изменить гомеостаз A β в головном мозге. Таким образом, взаимосвязь между локальной иммунной системой кишечника и головным мозгом существует как по гуморальному, так и по клеточному механизму: с одной стороны, экспрессируемые провоспалительные (например, интерлейкины IL-1, IL-6, IL-23 и IL-12) цитокины участвуют в активации RAS и нарушении баланса биохимических процессов в микроглии [49, 56], а с другой — возможно прямое проникновение Т-клеток в головной мозг, в особенности после кратковременной его ишемии, что было показано в исследовании Benakis [57]. Более того, было показано, что α -syn может непосредственно передаваться в головной мозг через *nervus vagus* [58], в дальнейшем вызывая прогрессирование заболевания. И, сверх того, было доказано, что после усиления экспрессии α -syn в клетках кишечных сплетений через несколько месяцев обнаруживается повышенное содержание α -syn в крови. Было выяснено, что между кишечником и головным мозгом существует двусторонняя связь [59]. Доказано также, что хроническое воспаление в кишечнике увеличивает уязвимость дофаминергических нейронов в ЦНС. В модели хронического воспаления кишечника было показано достоверное снижение числа дофаминергических нейронов. Также примечательно, что воспаление кишечника увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера, что в совокупности с другими факторами может играть роль в активации нейровоспаления и стимулировании развития БП [60–61].

Заключение

Представленные данные отображают проблему, сложившуюся в области поиска истинной причины развития нейродегенеративных заболеваний. Огромное количество исследований, проводимых в мире, наглядно показывают заинтересованность ученых данной проблемой и необходимость обретения единой точки зрения на этиологию болезни Паркинсона, что может радикально повлиять на подход к лечению. Терапия любого заболевания должна включать этиологическое, патогенетическое и симптоматическое лечение, поэтому, не зная механизмов развития патологии, мы не можем проводить полноценное лечение. В случае с БП выпадает первое звено — этиологическое.

Из-за недостаточности знаний лечение БП направлено лишь на торможение и уменьшение степени нейродегенерации в nigrostriарных нейронах (нейропротекторная терапия) и нормализацию биохимического дисбаланса (симптоматическая терапия). Сегодня нейропротекторная терапия является перспективной для возможного уменьшения темпа прогрессирования БП. К средствам с предполагаемым нейропротекторным действием при БП относятся препараты с антиоксидантным эффектом (ингибиторы моноаминоксидазы), агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы транспорта дофамина [62]. Подобную тактику используют и западные коллеги.

На сегодняшний день, исходя из полученных сведений об этиологии и патогенезе БП, уже предложены новые пути лечения этого заболевания:

- противовоспалительная терапия как элемент профилактики БП [63];
- воздействие на Ca²⁺-зависимые каналы [64];
- анти- α -syn терапия [65];
- терапия ингибиторами киназ [66];
- антиоксидантная терапия [67];
- профилактика дисбиоза [68];
- таргетированная профилактика развития БП в группах риска по данному заболеванию путем применения лечебной физкультуры [67].

Таким образом, все перечисленные идеи и гипотезы должны быть глубоко изучены и масштабно оценены как еще один (а не единственно верный) механизм развития данной патологии.

Актуально рассматривать БП в качестве полиэтиологического заболевания, приходящего к своему «расцвету» через множество патогенетических путей, изучение которых, на наш взгляд, должно быть мультидисциплинарной, комплексной проблемой. Поиск воздействия на патогенез БП актуален не только в целях лечения, но и, что наиболее важно, в целях предотвращения развития данной патологии.

Литература

1. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Я. и др. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2016. Т.4. С.151–159 [Tappahov A.A., Popov T.E., Nikolaeva T.Ya. i dr. Epidemiologia bolezni Parkinsona v mire i v Rossii // EHNI Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2016. T.4. S.151–159 (in Russian)].
2. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т.12 (3). С.379–384 [Razdorskay V.V., Voskresenskay O.N., Udina G.K. Bolezn Parkinsona v Rossii: rassprostranennost' i zabolevaemost' (obzor // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2016. T.12 (3). S.379–384 (in Russian)].
3. Ole-Björn Tysnes, Anette Storstein. Epidemiology of Parkinson's disease // Neural Transm (Vienna). 2017. Vol.124(8). P.901–905.
4. Bartels T., Choi J.G., Selkoe D.J. Alfa-Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. // Nature. 2011. Vol.477. P.107–110.
5. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона // Неврологический журнал 2015. Т.20(4). С.4–13 [Illarioshkin S.N. Sovremennye predstavlenia ob etiologii bolezni Parkinsona // Nevrologicheskij zhurnal. 2015. T.20(4). S.4–13 (in Russian)].
6. Kim T.D., Paik S.R., Yang C.H. et al. Structural and functional implications of C-terminal regions of alpha-synuclein // Protein Sci. 2000. Vol.9(12). P. 2489–2496.
7. Emamzadeh F.N. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions // J Res Med Sci. 2016. Vol.21(0). P. 21–29.
8. Visanji N.P., Brooks P.L., Hazrati L.N., Lang A.E. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future // Acta Neuropathol Commun. 2013. Vol.1. P.2.
9. Chandra S., Gallardo G., Fernandez-Chacon R. et al. Alpha-synuclein cooperates with CSPAalpha in preventing neurodegeneration // Cell. 2005. Vol.123(12). P.383–396.
10. Burre J., Sharma M., Tsetsenis T., Buchman V. et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro // Science. 2010. Vol. 329(51). P.1663–1667.
11. Duce J.A., Wrong B.X., Durham H. et al. Post translational changes to α -synuclein control iron and dopamine trafficking; a concept for neuron vulnerability in Parkinson's disease // Molecular Neurodegeneration 2017. Vol. 12. P.45.

12. Unger M.M., Spiegel J., Dillmann K.U. et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls // *Parkinsonism Relat Disord.* 2016. Vol.32. P.66–72.
13. Timothy R. Sampson, Justine W. Debelius et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease // *Cell.* 2016. Vol.167. P.1469–1480.
14. Hyo E.M., Sun H.P. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease // *Experimental Neurobiology* 2015. Vol. 24(2). P.103–116. DOI: 10.5607/en.2015.24.2.103
15. Ploteher N., Duchon M. R. Crosstalk between Lysosomes and Mitochondria in Parkinson's Disease // *Front. Cell Dev. Biol.* 2017. Vol. 5(10). P.89–93. DOI: 10.3389/fcell.2017.00110
16. Graham D.G. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinines // *Molecular Pharmacology.* 1978. Vol. 14. P.633–643.
17. Recchia A., Debetto P., Negro A. et al. Alpha-synuclein and Parkinson's disease // *FASEB J.* 2004. Vol. 18(11). P.617–626.
18. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease // *Science.* 1997. Vol. 276(38). P.2045–2047.
19. Krüger R., Kuhn W., Müller T. et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding α -Synuclein in Parkinson's disease // *Nature Genetics.* 1998. Vol. 18. P.106–108.
20. Chan P., Tanner C.M., Jiang X. and Langston J.W. Failure to find the alpha-synuclein gene missense mutation (G209A) in 100 patients with younger onset Parkinson's disease // *Neurology.* 1998. Vol. 50. P.513–514.
21. Chan P., Jiang X., Forno L.S. et al. Absence of mutations in the coding region of the alphasynuclein gene pathologically proven Parkinson's disease // *Neurology.* 1998. Vol. 50. P.1136–1137.
22. Stuenkel A., Kunadt M., Kruse N. et al. Induction of α -synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy // *Brain.* 2016. Vol.39(2). P.481–494.
23. Giraldez-Pérez R.M., Antolín-Vallespín M., Muñoz M.D., Sánchez-Capelo A. Models of alfa-synuclein aggregation in Parkinson's disease // *Acta Neuropathologica Communications.* 2014. Vol.2(176). P.2–17. DOI: 10.1186/s40478-014-0176-9
24. Çamci G., Oğuz S. Association between Parkinson's disease and helicobacter pylori // *Clin Neurol.* 2016. Vol. 12. P.47–50. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.2.147
25. Phillips R.J., Walter G.C., Wilder S.L. et al. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in parkinson's disease? // *Neuroscience.* 2008. Vol.153. P.733–750.
26. Phillips R.J., Walter G.C., Wilder S.L. et al. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? // *Neuroscience.* 2008. Vol. 153(8). P.733–750.
27. Scheperjans F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle // *Curr Opin Neurol.* 2016. Vol. 29(5). P.773–780.
28. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype // *Mov Disord.* 2015. Vol. 30(4). P.350–358.
29. Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease // *Movement Disorders.* 2015. Vol. 30(10). P.1351–1360.
30. Hasegawa S., Goto S., Tsuji H. et al. Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease // *PLoS One.* 2015. Vol. 10(2). P.23–31.
31. Vizcarra J.A., Wilson-Perez H.E., Espay A.J. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2015. Vol. 30(3). P.296–298.
32. Тяхт А.В., Алифиров В.М., Жукова Н.Г. и др. Связана ли микрофлора кишечника с болезнью Паркинсона? // *Бюллетень сибирской медицины.* 2016. Т.15(5). С.134–146 [Tyakht A.V., Alifirova V.M., Zhukova N.G. i dr. Svyazana li mikroflora kishechnika s boleznyu Parkinsona? // *Byulleten' sibirskoj mediciny.* 2016. T.15(5). S. 134–146 (in Russian)].
33. Schwiertz A., Spiegel J., Dillmann U. et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease // *Parkinsonism and Related Disorders.* 2018. Vol.50. P.167–176.
34. Nair A.T., Ramachandran V., Joghee N.M. et al. Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review // *Neurogastroenterol Motil.* 2018. Vol. 24(1). P.30–42.
35. Bedarf J.R., Hildebrand F., Coelho L.P. et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients // *Genome medicine.* 2017. Vol. 9(1). P.1–13. DOI: 10.1186/s13073-017-0428-y
36. Devos D., Lebouvier T., Lardeux B. et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease // *Neurobiol Dis.* 2013. Vol. 50. P.1442–1508.
37. Wang L., Magen I., Yuan P.-Q. et al. Mice overexpressing wild-type human alpha-synuclein display alterations in colonic myenteric ganglia and defecation // *Neurogastroenterology and motility.* 2012. Vol. 24(9). P.425–439.
38. Çamci G., Oğuz S. Association between Parkinson's disease and helicobacter pylori // *Clin Neurol.* 2016. Vol. 12. P.47–50. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.2.147
39. Shannon K.M., Keshavarzian A., Dodiya H.B. et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases // *Mov Disord.* 2012. Vol. 27. P.716–719. DOI: 10.1002/mds.25298
40. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early parkinson's disease // *PLoS One.* 2011. Vol. 6(12). P.14–29. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032
41. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in meisner's and auerbach's plexuses in cases staged for parkinson's disease related brain pathology // *Neurosci Lett.* 2006. Vol. 396. P.67–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.11.012
42. Gold A., Turkalp Z.T., Munoz D.G. Enteric alpha-synuclein expression is increased in Parkinson's disease but not Alzheimer's disease // *Mov Disord.* 2013. Vol. 28. P.237–240. DOI: 10.1002/mds.25298
43. Hilton D., Stephens M., Kirk L. et al. Accumulation of alpha-synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* 2014. Vol. 127. P.235–241. DOI: 10.1007/s00401-013-1214-6
44. Shannon K.M., Keshavarzian A., Mutlu E. et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated parkinson's disease // *Mov Disord.* 2012. Vol. 27. P.709–715. DOI: 10.1002/mds.23838
45. Hyo E.M., Sun H.P. et al. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease // *Experimental Neurobiology.* 2015. Vol. 24(2). P.103–116. DOI: 10.5607/en.2015.24.2.103
46. Fleck A.-K., Schuppman D., Wiendl H., Klotz L. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity—Implications for Multiple Sclerosis // *Molecular sciences.* 2017. Vol. 18(7). P.1526. DOI:10.3390/ijms18071526
47. Ait-Belgnaoui A., Durand H., Cartier C. et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats // *Psychoneuroendocrinology.* 2012. Vol. 37(11). P.13043–13050. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024
48. Smith S.M., Vale W.W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress // *Dialogues Clin Neurosci.* 2006. Vol. 8(4). P.383–395.
49. Bellavance M.A., Rivest S. The HPA — Immune Axis and the Immunomodulatory Actions of Glucocorticoids in the Brain // *Frontiers in Immunology* 2014. Vol. 5(136). P.1–13. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00136
50. Hueston C.M., Deak T. The inflamed axis: the interaction between stress, hormones, and the expression of inflammatory-related genes within key structures comprising the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. // *Physiology and behavior.* 2013. Vol. 86(1). P.1–18. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.10.035
51. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V. et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // *PNAS.* 2011. Vol.108(38). P.16050–16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108
52. Friedland R.P. Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration // *Journal of Alzheimer's Disease.* 2015. Vol. 45. P.349–362. DOI: 10.3233/JAD-142841
53. Tükel C., Nishimori J.H., Wilson R.P. et al. Toll-like receptors 1 and 2 cooperatively mediate immune responses to curli, a common amyloid from enterobacterial biofilms // *Cell Microbiol.* 2010. Vol. 12(3). P.1495–1505. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006654
54. Schieber A.M., Lee Y.M., Chang M.W. et al. Disease tolerance mediated by microbiome E. coli involves inflammasome and IGF-1 signaling. *Science.* 2015. Vol. 350(6260). P.558–563.
55. Powell N., Walker M.M., Talley N.J. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications // *Gastroenterology Hepatology.* 2017. Vol. 14(3). P.143–159. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.191
56. Bogie J.F., Stinissen P., Hendriks J.J. Macrophage subsets and microglia in multiple sclerosis // *Acta Neuropathologica.* 2014. Vol. 128(11). P.191–213.
57. Benakis C., Brea D., Caballero S. et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells // *Nature Medicine.* 2016. Vol. 22. P.516–523.
58. Holmqvist S., Chutna O., Bousset L. et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats // *Acta Neuropathologica.* 2014. Vol. 128(6). P.805–820.
59. Garrido-Gil P., Rodriguez-Perez A.I., Dominguez-Mejide A. et al. Bidirectional Neural Interaction Between Central Dopaminergic and Gut Lesions in Parkinson's Disease Models // *Mol Neurobiol.* 2018. Vol. 55(9). P.7297–7316.
60. Hathaway C.A., Appleyard C.B., Percy W.H., Williams J.L. Experimental colitis increases blood-brain barrier permeability in rabbits // *American Journal of Physiology.* 1999. Vol. 276(5). P.1174–1180.
61. Nataf S.S., Mouihate A., Pittman Q.J., Sharkey K.A. Disruption of the blood-brain barrier during TNBS colitis // *Neurogastroenterol Motil.* 2005. Vol. 17(3). P.433–446.
62. Wang Q., Liu Y., Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target // *Translation Neurodegeneration.* 2015. Vol. 4(19). P.92–106. DOI: 10.1186/s40035-015-0042-0
63. Chen H., Zhang S.M., Hernán M.A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease // *Neuro.* 2003. Vol. 60(8). P.1059–1064.
64. Pasternak B., Svanström H., Nielsen N.M. et al. Use of calcium channel blockers and Parkinson's disease // *Epidemiol.* 2012. Vol. 175(7). P.627–635.
65. Bodles A.M., El-Agnaf O.M., Greer B. et al. Inhibition of fibril formation and toxicity of a fragment of alpha-synuclein by an N-methylated peptide analogue // *Neurosci Lett.* 2004. Vol. 359(1–2). P.89–93.
66. Liu Z., Hamamichi S., Lee B.D. et al. Inhibitors of LRRK2 kinase attenuate neurodegeneration and Parkinson-like phenotypes in *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila* Parkinson's disease models // *Hum Mol Genet.* 2011. Vol. 20(20). P.3933–3942.
67. The ParkCycle Study. Clinicaltrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01562496> Accessed October 23, 2018.



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

13 - 14 декабря 2018 г.

Место проведения:
Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д.36/9)

Подробная информация на сайте:
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»

vasileva-icrk@mail.ru

8-495-637-68-98

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Месяц назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания, легкую слабость в руке и ноге
Сегодня он выиграл партию в шахматы

Реклама

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы¹⁻⁵
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах^{6,7}
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции^{1,8}



Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтеррах, Австрия.

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsai S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006; 73(3):12–20; 5. Muresanu D. F., Ciurea A. V., Gorgan R. M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015; 14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug; 20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V., Jia J. et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015; Vol. 39, no. 5–6:332–347; 8. Чуканова Е.И., Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Трудный пациент, 2011, № 1, Т. 9, с. 35–39

**Quality from
Austria.**

Trusted partner for
over 2 million
patients.



Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании.

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERE\RUS\2018\04\334