

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

15 (312) 2017

**Neurology
& Psychiatry****MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия

ТОМ № 2

- Инсульт, терапия, реабилитация
- Нейрофизиология, фармакология боли
- Головная боль и вегетативные расстройства
- Проблемы ангионеврологии
- Болезнь Паркинсона, диагностика, лечение
- Проблемы психиатрии, наркологии
- Реабилитация психоневрологических больных
- Нейродегенеративные заболевания
- Нейрохирургия
- Нервно-мышечные болезни
- Дисфункциональные неврологические расстройства

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Уважаемые коллеги!
Приглашаем вас принять участие в работе

XVI отчетной городской
научно-практической конференции

МОСКОВСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

24 мая 2017 года

Место проведения: отель «Азимут Москва Олимпик»,
Адрес: Москва, Олимпийский проспект, дом 18/1.

Мероприятие проводится согласно конгрессно-выставочному плану ДЗ 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 г. Москвы по направлениям: неврология, кардиология, анестезиология-реаниматология, нейрохирургия, скорая медицинская помощь, терапия, реабилитология.

В рамках научной программы будут рассмотрены современные направления диагностики и лечения острой и хронической ишемии головного мозга, эпилепсии и пароксизмальных состояний, болевых синдромов, вопросы общей неврологии.

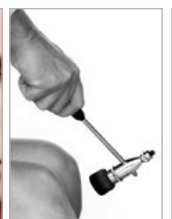
Приглашаем принять участие в конференции неврологов, геронтологов, психиатров, нейрохирургов, кардиологов и других специалистов, интересующихся тематикой конференции!

Участие в работе конференции — БЕСПЛАТНО

Предварительная регистрация: <https://integriti.timepad.ru/event/472662/>

Адрес электронной почты для связи: info.omo.nevro@gmail.com

Предварительно зарегистрировавшиеся участники получат по электронной почте программу конференции.



Неврология и психиатрия. Том 2

Медицинский алфавит №15 (312) 2017

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т.В. Синица

Почтовый адрес редакции:

129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

В.Г. Акимкин, д.м.н., проф.
В.Е. Балан, д.м.н., проф.
А.Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
В.Л. Голубев, д.м.н., проф.
Е.А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А.С. Ермолов, д.м.н., проф.
А.А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф.
В.И. Покровский, д.м.н., проф.
С.А. Рабинович, д.м.н., проф.
В.Е. Синицын, д.м.н., проф.
С.К. Терновой, д.м.н., проф.
И.И. Чукаева, д.м.н., проф.
Н.В. Шестопапов, д.м.н., проф.
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга
и рекламы журнала «Неврология
и психиатрия» Е. Гершман
medalfavit@inbox.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности Б.Б. Будович
medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения
и стилистической правки текста без дополнитель-
ных согласований с авторами. Мнение редакции
может не совпадать с точкой зрения авторов опу-
бликованных материалов. Редакция не несет от-
ветственности за последствия, связанные с непра-
вильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством
РФ по делам печати теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Подписан в печать 24 мая 2017.

Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА»
обязательна. За содержание рекламы
ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных
в статьях, ответственность несет автор.

Содержание

- 5 Проблема диагностики и лечения идиопатической внутричерепной гипертензии
Е.В. Пархоменко, Е.А. Сорокина, С.Э. Нартов, Д.Ю. Карпов, А.Н. Баринов
- 14 Использование прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики кардиоэмболического инсульта при выполнении электрической кардиоверсии
Н.А. Новикова, А.Н. Воловченко
- 21 Физическая реабилитация пациентов с применением электростимулятора «МВ6.03.00А»: оценка эффективности и безопасности
Е.Р. Баранцевич, А.В. Тишков, Ю.П. Ковальчук, А.В. Артемова, А.В. Король, Ю.В. Эмануэль
- 28 Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний
О.А. Шавловская
- 33 Антидепрессанты в профилактике мигрени
С.А. Макаров, Е.Г. Филатова
- 41 Синтез фармакологической поддержки и проприоцептивного нейромышечного перевоспитания пациентов: эффективная профилактика сосудистых катастроф в вертебробазилярном бассейне
В.В. Шуляковский
- 44 Реладорм в лечении инсомний
Т.Г. Маховская, В.И. Михайлов
- 48 Современный подход к лечению умеренных когнитивных расстройств
В.В. Шуляковский
- 52 Патогенетические методы лечения хронического болевого синдрома при стенозе позвоночного канала поясничного отдела
Ю.В. Каракулова
- 57 Антитромбоцитарная терапия как средство вторичной профилактики ишемического инсульта
П.Р. Камчатнов, Б.А. Абусева, Э.Н. Исмаил-заде, К.Б. Манышева
- 64 Подписка

Contents

- 5 *Problem of diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension*
E. V. Parkhomenko, S. E. Nartov, A. N. Barinov, D. Yu. Karpov, E. A. Sorokina
- 14 *Direct oral anticoagulants use in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion for prevention cardioembolic stroke*
N. A. Novikova, A. N. Volovchenko
- 21 *Physical rehabilitation of patients using MV6.03.00A electrostimulator: evaluation of efficacy and safety*
E. R. Barantsevich, A. V. Tishkov, Yu. P. Kovalchuk, A. V. Artyomov, A. V. Korol, V. V. Emanuel
- 28 *Therapy of anxiety disorders with herbal drugs*
O. A. Shavlovskaya
- 33 *Antidepressants in prevention of migraine*
S. A. Makarov, E. G. Filatova
- 41 *Synthesis of pharmacological support and proprioceptive neuromuscular re-education of patients: effective prevention of vascular accidents in vertebrobasilar basin*
V. V. Shulyakovsky
- 44 *Reladorm in treatment of insomnia*
T. G. Makhovskaya, V. I. Mikhailov
- 48 *Modern approach to treatment of mild cognitive disorders*
V. V. Shulyakovsky
- 52 *Pathogenetic methods of treatment of chronic pain syndrome with lumbar spinal stenosis*
Yu. V. Karakulova
- 57 *Antiplatelet therapy as means of secondary prevention of ischemic stroke*
P. R. Kamchatnov, B. A. Abusueva, E. N. Ismail-zadeh, K. B. Manyшева
- 64 *Subscription*

Редакционный совет



Научный редактор

Голубев Валерий Леонидович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

А.Н. Барин (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, с.н. с НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», дир. Академии интервенционной медицины

Воробьева Ольга Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Дамулин Игорь Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Дюкова Галина Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Захаров Владимир Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Иванов Михаил Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, рук. отделения Биологической терапии психических больных

Камчатнов Павел Рудольфович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Козловский Владимир Леонидович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., научный рук. отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Костенко Елена Владимировна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник ГАУЗ «Московский НПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины»

Мазо Галина Элевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., гл. научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Макаров Игорь Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, рук. отделения детской психиатрии,

Путилина Марина Викторовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Семенова Наталия Владимировна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., гл. научный сотрудник, рук. научно-организационного отделения, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Скоромец Александр Анисимович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Торопцова Наталья Владимировна (г. Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой»

Шавловская Ольга Александровна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Editorial Board

Science Editor

Golubev V.L., MD, DMSci, professor

Barinov A.N., MD, PhD

Vorobyova O.V., MD, DMSci, professor

Damulin I.V., MD, DMSci, professor

Dyukova G.M., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M.V., MD, DMSci, professor

Zakharov V.V., MD, DMSci, professor

Ivanov M.V., MD, DMSci, professor

Kamchatnov P.R., MD, DMSci, professor

Kozlovskiy V.I., MD, DMSci

Kostenko E.V., MD, DMSci

Mazo G.E., MD, DMSci

Makarov I.V., MD, DMSci, professor

Putilina M.V., MD, DMSci, professor

Semenova N.V., MD, DMSci

Skoromets A.A., MD, DMSci, professor

Toroptsova N.V., MD, DMSci

Shavlovskaya O.A., MD, DMSci

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В.М., Фомина М.Б. Острый аппендицит. // Медицинский алфавит. — 2015. — Том 1 (Практическая гастроэнтерология), № 7. — С.24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.

Проблема диагностики и лечения идиопатической внутричерепной гипертензии

Е. В. Пархоменко, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО¹

Е. А. Сорокина, врач-невролог, клинический ординатор¹

С. Э. Нартов, врач-невролог²

Д. Ю. Карпов, к.м.н., директор², зав. первичным нейрососудистым отделением³

А. Н. Баринов, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, с.н.с. НИО неврологии НИЦ⁴

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

²ООО «Нейроклиника Карпова», г. Барнаул

³КГБУЗ «Городская больница № 5», г. Барнаул

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Problem of diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension

E. V. Parkhomenko, S. E. Nartov, A. N. Barinov, D. Yu. Karpov, E. A. Sorokina

Altai State Medical University, Barnaul; Karpov's Neuroclinic Co., Barnaul; City Hospital No. 5, Barnaul; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russia

Резюме

В статье рассматриваются современные представления об этиологии, патогенезе идиопатической внутричерепной гипертензии. Приводятся диагностические критерии, а также обзор наиболее перспективных методов лечения. Представлен клинический случай ИВЧГ у мужчины.

Ключевые слова: идиопатическая внутричерепная гипертензия, головные боли, отек диска зрительного нерва, ацетазоламид.

Summary

The article considers modern concepts of idiopathic intracranial hypertension, its etiology and pathogenesis. Diagnostic criteria are given, as well as an overview of the most promising methods of treatment. A clinical case of masculine ICH is presented.

Key words: idiopathic intracranial hypertension, headache disorders, papilledema, treatment, acetazolamide.

Головная боль является наиболее частой причиной обращения пациентов к врачу любого профиля. В то же время от специалиста требуются обширные современные знания и навыки по этому вопросу, которые нужно реализовать в ходе ограниченного по времени врачебного приема и высокой интенсивности производственной нагрузки. Часто это приводит к формированию определенных диагностических и терапевтических клише, которые, с одной стороны, облегчают когнитивную нагрузку на врача, с другой, повышают риск пропустить похожую, но более редкую нозологию.

До недавнего времени на постсоветском пространстве господствовала парадигма вторичных цефалгий, ассоциированных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, сосудистыми, ликвородинамическими нарушениями. Это входило в полный разрез с общемировой практикой, свидетельствующей, прежде всего, о преобладании первичных

форм головной боли, мигрени и головной боли напряжения. Не стоит говорить о том, что назначения врачей были далеки от доказательной медицины с преобладанием препаратов с ноотропным и вазоактивным действием [1].

После опубликования в 2003 году русского перевода второго издания Международной классификации головных болей (2003) [2] ситуация стала меняться в положительную сторону, но возникла угроза формирования диагностических клише другой модальности: мигрень, головная боль напряжения. Схожесть и неспецифичность жалоб на головную боль создают определенные трудности диагностики и терапии редких типов цефалгий, например, идиопатической внутричерепной гипертензии, которая по клинике может напоминать и хроническую мигрень, и хроническую головную боль напряжения, и лекарственно-индуцированную головную боль.

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВЧГ), ранее известная под другими наи-



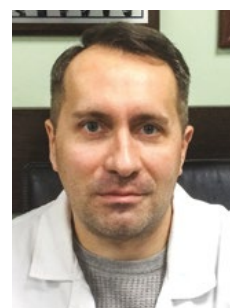
Е. В. Пархоменко



С. Э. Нартов



Е. А. Сорокина



Д. Ю. Карпов



А. Н. Баринов

менованиями — *pseudotumor cerebri* или доброкачественная внутричерепная гипертензия — характеризуется сочетанием симптомов в виде головной боли, зрительными и глазодвигательными нарушениями, отеком диска зрительного нерва вследствие повышения внутричерепного давления (ВЧД) цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при отсутствии внутричерепной патологии, нормальном составе ЦСЖ и нормальном уровне сознания [3, 4, 5, 6]. Термин «доброкачественная» был заменен на «идиопатическая», так как это заболевание иногда протекает весьма агрессивно и может приводить к необратимой утрате зрения [7].

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показали, что распространенность ИВЧГ варьирует от 0,03 до 5,10 случая на 100 тыс. человек. Частота ИВЧГ в мире колеблется в зависимости от географических регионов: 0,03 на 100 тыс. человек в Японии; 0,28 на 100 тыс. человек в Италии; 0,90 на 100 тыс. человек в США; 0,94 на 100 тыс. человек в Израиле; 1,57 на 100 тыс. человек в Великобритании; 5,1 на 100 тыс. человек в Испании [8, 9]. В Российской Федерации исследований по эпидемиологии ИВГ не проводилось.

Факторами риска ИВЧГ являются женский пол и ожирение, это заболевание чаще возникает у молодых женщин, имеющих избыточный вес. В женской популяции заболеваемость возрастает и варьирует от 0,65 до 4,65 на 100 тыс. человек в год. Подавляющее число пациентов — это женщины детородного возраста. [10]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Израиле, гендерное соотношение женщин и мужчин составило 6,1 : 1 в возрасте старше 17 лет и 2,1 : 1 в возрасте от 11 до 17 лет. [11] Пик заболеваемости приходится на 30 лет [12], в этом возрастном диапазоне преобладают женщины в соотношении 2 : 1, а по данным других исследователей, 7–10 : 1 [Kesler A., et al., 2001]. Однако ИВЧГ страдают не только женщины, но и мужчины, и иногда даже дети.

В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к увеличению распространенности ИВЧГ, обусловленная

эпидемией ожирения. Так, у женщин с ожирением в возрасте от 20 до 44 лет заболеваемость составляет 2,7–19,3 случая на 100 тыс. человек в год [8, 13].

Патогенез ИВЧГ

Патогенез ИВЧГ, несмотря на долгие годы изучения, вызывает многочисленные дискуссии и остается неизвестным. В основе повышения ВЧД при ИВЧГ предложены классические теории, включающие в себя избыток продукции ЦСЖ, снижение ее абсорбции и увеличение церебрального венозного давления. Кроме того, данные модели должны быть связаны с ожирением у женщин детородного возраста.

Одна из теорий базируется на нарушении обмена витамина А и повышении уровня ретинола в ЦСЖ у больных ИВЧГ [14, 15]. Это замечание может быть связано с еще одним направлением, связывающим эндокринные нарушения и ИВЧГ — гормональная активность жировой ткани [16]. Ретинол-связывающий белок, высвобождающийся из жировой ткани, может действовать как модулятор чувствительности к инсулину [17]. Другие синтезирующие в жировой ткани вещества — цитокины, такие как лептин, вовлечены в патофизиологию ИВЧГ за счет формирования гипоталамической лептинорезистентности [18, 19]. Исследование, проведенное А. Klein с соавт., показало, что жировая ткань может обладать минералокортикоидной активностью и увеличивать продукцию ЦСЖ [20].

Помимо гормональной активности, важное значение может иметь распределение жировой ткани. Накопление висцерального жира приводит к повышению внутригрудного давления и затруднению венозного оттока из полости черепа [21]. Но, по данным других авторов, у больных ИВЧГ накопление жира преобладает в нижней части тела по женскому (гиноидному) типу [22, 14]. Этот факт кажется удивительным, так как высокое содержание ретинол-связывающего белка, как фактора развития ИВЧГ, было ассоциировано с висцеральным жиром, в том числе у больных с поликистозом яичников [23] и дефицитом андрогенов у мужчин [24].

Еще одна гипотеза, претендующая на связь с патогенезом ИВЧГ, — дисфункция водных каналов в головном мозге — аквапоринов, которые уча-

ствуют в быстром трансмембранном перемещении воды, хотя исследования в отношении связи ИВЧГ и аквапоринов-4 продемонстрировали отрицательную связь [7, 25, 26, 27].

Повышение внутричерепного венозного давления может быть связано со стенозом дистального отдела поперечного церебрального венозного синуса. Поскольку ЦСЖ пассивно всасывается в венозные синусы через пахионовы грануляции, стеноз одного или обоих поперечных венозных синусов может приводить к ухудшению венозного оттока, церебральной венозной гипертензии и нарушению резорбции ликвора. Эндovasкулярное стентирование поперечного венозного синуса приводит к снижению градиента венозного давления, тем самым вызывая улучшение всасывания ЦСЖ и последующее уменьшение ВЧД [28].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) может быть ассоциирован с ИВЧГ [29] и обуславливает худший прогноз для пациентов [30, 31]. У мужчин с ИВЧГ чаще встречается СОАС и дефицит тестостерона по сравнению с контрольной группой (по данным исследования случай-контроль) [24].

Вторичный синдром *pseudotumor cerebri*, по данным ряда источников, ассоциирован с применением таких фармакологических агентов, как антибиотики тетрациклинового ряда (69 % случаев), ретиноиды и другие производные витамина А, гормон роста, препараты лития, отмена длительной терапии глюкокортикоидов, а также с такими заболеваниями, как синдром Дауна, хронические заболевания почек, анемия, церебральный синус тромбоз. При этом наиболее подвержены вторичному *pseudotumor cerebri* подростки, страдающие акне, с ожирением на фоне андрогинии, по поводу которой назначают терапию антибиотиками тетрациклинового ряда и ретиноиды [32]. Открытие новых данных о природе ИВГ наводит на мысль о дискуссионности термина «идиопатическая» (как первичная нозологическая форма) в пользу вторичных понятных патофизиологических конструкций.

Клинические проявления

Наиболее частым симптомом ИВЧГ является головная боль. Она встречается у 80–90 % пациентов. Головная боль,

обусловленная этим заболеванием, не имеет специфической клинической картины, и может иметь различный характер (распирающий, тупой, давящий, пульсирующий), различную локализацию (ретроорбитальную или быть двухсторонней, односторонней по типу гемикрании), может сопровождаться тошнотой, рвотой и затуманиванием зрения. Многие пациенты отмечают хронические ежедневные головные боли или умеренные головные боли с ощущением «обруча или шапки», напоминающие головную боль напряжения. Лекарственно-индуцированная головная боль также по клиническим проявлениям может напоминать головную боль при ИВЧГ. У ряда пациентов отмечаются все типичные черты головной боли, связанной с повышением внутричерепного давления: более выраженная интенсивность головной боли в утренние часы с тошнотой и рвотой, с усилением при натуживании, кашле, чихании, наклоне головы. Таким образом, в связи с множеством вариантов проявления головной боли при ИВЧГ ее трудно дифференцировать от первичных и вторичных форм головной боли [13].

Сложность дифференциальной диагностики также заключается в том, что пациенты до возникновения ИВЧГ могут страдать мигренью или любыми другими формами головной боли. Однако многие пациенты отмечают ухудшение цефалгии в сравнении с более ранними ее проявлениями.

По интенсивности головная боль может быть легкой, умеренной, выраженной. В работе М. Wall с соавт. средняя оценка интенсивности цефалгии при ИВЧГ по визуально-аналоговой шкале составляет 6,1 балла [33]. В ряде работ описывается, что выраженность цефалгии не зависит от степени тяжести внутричерепной гипертензии [13, 34].

Диагностические критерии головной боли, связанной с идиопатической внутричерепной гипертензией, были опубликованы в Международной классификации головной боли 3 бета.

А. Любая головная боль, отвечающая критериям С.

В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия с ликворным давлением более 250 мм вод. ст. по данным

люмбальной пункции, произведенной в положении лежа на боку без использования седативных средств, или по данным эпидурального либо интравентрикулярного мониторингирования ликворного давления.

С. Доказательством причинной связи служит наличие не менее двух критериев из следующих:

1. головная боль развивается в связи с идиопатической внутричерепной гипертензией или приводит к ее выявлению;
2. головная боль уменьшается при снижении внутричерепного давления;
3. головная боль усиливается в связи с повышением внутричерепного давления.

Д. Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 [35].

Самым тяжелым осложнением идиопатической внутричерепной гипертензии является частичная или полная потеря зрения. На момент постановки диагноза нарушения зрения различной степени тяжести выявляют у 90 % пациентов [34]. Нарушение зрения может проявляться как затуманивание, дефекты полей зрения, снижение остроты или «туннельное» зрение. Преходящее затуманивание зрения наблюдается у 68 % пациентов и связано с отеком диска зрительного нерва [33]. Снижение остроты зрения наблюдается у 25–30 % пациентов, дефекты полей зрения в 42–92 % случаев ИВЧГ. При офтальмологическом исследовании у пациентов с ИВЧГ выявляется застойный диск зрительного нерва, что в 10–26 % случаев приводит к полной потере зрения вследствие вторичной атрофии диска зрительного нерва (ВАЗН). Различные факторы способствуют возникновению ВАЗН. Из них наиболее неблагоприятные местные факторы — это резкое снижение остроты зрения (более 0,1), грубые дефекты полей зрения и выраженные застойные диски зрительных нервов и признаки атрофии ЗН. Наиболее значимым системным фактором развития ВАЗН является длительность заболевания. Тяжесть зрительных нарушений увеличивается после шести месяцев заболевания [36].

Одним из симптомов идиопатической внутричерепной гипертензии является горизонтальная бинокулярная диплопия, возникающая вследствие

паралича VI пары черепных нервов. Паралич отводящего нерва является единственным отклонением, выявляемым при неврологическом осмотре у пациентов с ИВЧГ [13].

Большинство больных беспокоят шум в голове, шум в ушах, обычно возникающий по утрам. Он может быть односторонним или двухсторонним, часто описывается пациентами как свист ветра или пульсирующий шум.

Нарушение когнитивных функций отмечается у многих пациентов с ИВЧГ. Как правило, нарушения затрагивают несколько сфер когнитивного профиля, наиболее выраженные изменения выявлены в скорости обработки данных и времени реакции [37].

Диагностика

Для подтверждения диагноза ИВЧГ необходимо провести комплекс исследований, включающих в себя офтальмологическое обследование, люмбальную пункцию с измерением давления СМЖ, магнитно-резонансную томографию головного мозга и глазницы с внутренним контрастированием, магнитно-резонансную венографию [13].

Основная цель этих исследований — исключить внутричерепную патологию, которая может являться причиной повышения внутричерепного давления. Наиболее частые из них: обструктивная гидроцефалия, опухоль, хронический менингит, артериовенозная фистула, стеноз внутренней яремной вены и тромбоз синусов твердой мозговой оболочки [38]. Помимо исключения внутричерепной патологии, методы нейровизуализации позволяют выделить ряд маркеров, являющихся характерными и специфичными для ИВЧГ [39].

Постановка диагноза ИВЧГ основывается на данных, полученных в ходе вышеперечисленных исследований в случае соответствия их диагностическим критериям, разработанных W. Dandy в 1937 году, и подвергшихся модификации в 1985-м и обновлению в 2013 годах.

Диагностические критерии идиопатической внутричерепной гипертензии W. Dandy, адаптированные D. I. Friedman (2013)

Диагноз ИВЧГ считается определенным, если выполняются все нижеперечисленные критерии:

Модифицированные критерии Dandy, 1985

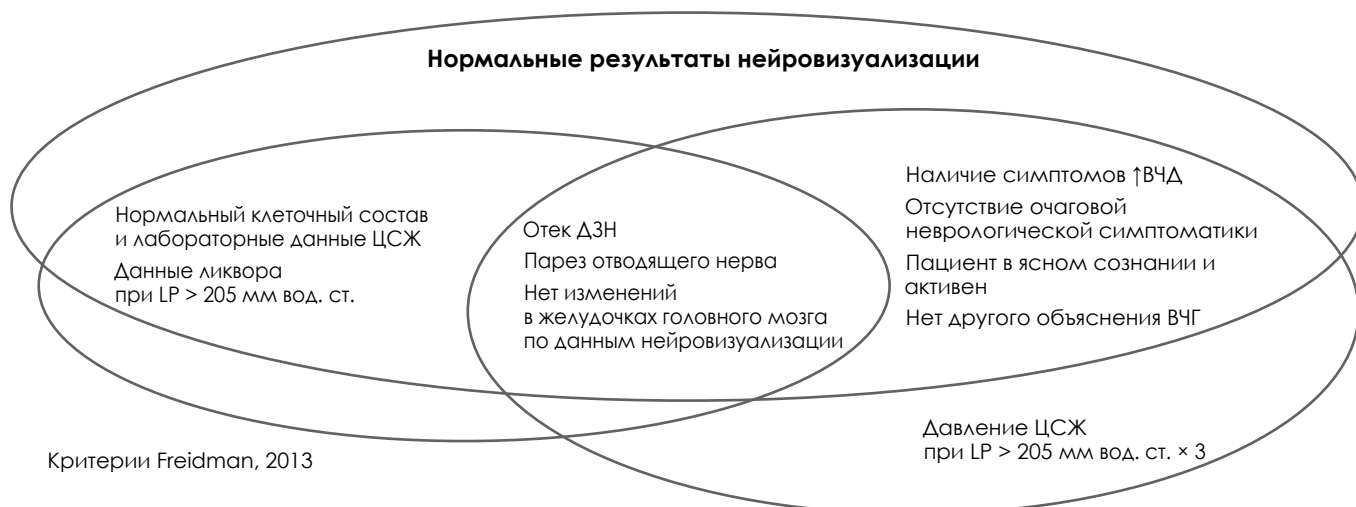


Диаграмма 1. Сравнение и сопоставление диагностических критериев ИВЧГ, по данным литературы [6].

Критерии ИИТТ, 2014

А. отек соска зрительного нерва;

В. отсутствие отклонений в неврологическом статусе за исключением поражения отводящего нерва;

С. нейровизуализация: нормальная структура головного мозга без данных за гидроцефалию, объемное образование или очаговое поражение, нет данных за изменение мозговых оболочек по МРТ с (без) контрастированием, нет признаков синус-тромбоза по данным МР-венографии; если МРТ не доступно или противопоказано, может быть использована КТ с контрастированием;

Д. отсутствие отклонений в составе ликвора;

Е. повышение давления ликвора при люмбальной пункции, выполненной без технических погрешностей в положении лежа на боку (≥ 250 мм у взрослых).

Диагноз считается вероятным, если выполнены пункты А–Д, но давление ликвора ниже 250 мм вод. ст. у взрослых.

В отсутствии отека соска зрительного нерва диагноз ИВГ может быть выставлен, если удовлетворяет критериям В–Е и в дополнение пациент имеет одностороннюю или двухстороннюю невралгию отводящего нерва [40].

В отличие от классических критериев W. Dandy, модифицированных в 1985 году, и D. Friedman (2013), которые определяют диагностический порог давления ликвора в 250 мм вод. ст., группа исследователей Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment

Trial (ИИТТ) в 2014 году предложила использовать более низкие показатели давления ликвора — 200 мм вод. ст. [6, 33, 41]. Взаимоотношение различных версий диагностических критериев ИВЧГ было сформулировано M. Portelli и соавт. (2016) [6] (диагр. 1).

При отсутствии отека соска зрительного нерва или невралгии отводящего нерва современные методы нейровизуализации позволяют предположить диагноз ИВЧГ, если присутствуют как минимум три из перечисленных МР-признаков ИВЧГ:

- пустое турецкое седло;
- уплощение заднего полюса глаза;
- дилатация и извитость оболочек зрительных нервов;
- стеноз одного или обоих поперечных церебральных венозных синусов.

Эти признаки могут также присутствовать у пациентов с внутричерепной гипертензией, вызванной другими причинами. Например, признак пустого или частично пустого турецкого седла, уплощение глазных яблок и дилатация / извитость оболочки зрительного нерва отмечались у 65, 42 и 16% пациентов с тромбозом венозных синусов твердой мозговой оболочки соответственно [42].

Таким образом, применение современных методов нейровизуализации, помимо исключения прочих причин повышения ВЧД, позволяет заподозрить ИВЧГ у пациентов без очаговой неврологической симптоматики, развернутой клиники поражения зри-

тельного анализатора или высокого давления спинномозговой жидкости, и, вероятно, предотвратить осложнения, связанные с развитием данного заболевания. Поэтому хотелось бы подробнее остановиться на специфичных маркерах ИВЧГ, обнаруживаемых в ходе МР-исследования, а также затронуть аспекты офтальмологического исследования и люмбальной пункции.

Пустое или частично пустое турецкое седло характерно для хронического повышения ВЧД. Это явление связано с выпячиванием субарахноидального пространства в переднюю часть диафрагмы турецкого седла. Данный признак ИВЧГ встречается в 53–80% и специфичен в 75–92% случаев [43, 44]. Помимо влияния на турецкое седло, хроническое повышение внутричерепного давления приводит к изменению костей черепа и увеличению ряда анатомических образований. Так, увеличение овального отверстия показало высокую специфичность (81%), но низкую чувствительность (50%) при диагностике ИВГ [45]. Кроме того, рядом авторов описаны увеличение яремного отверстия и подъязычного канала [46, 47, 48].

Интраорбитальное МР-исследование рекомендуется проводить в T2-взвешенном режиме fat sat. Характерными признаками ИВЧГ считаются расширение периневрального пространства в области орбит, что, собственно, и приводит к уплощению заднего полюса, дилатации и извитости оболочек зрительных нервов [39].

R. Agid с соавт. в своем исследовании отмечают, что уплощение заднего полюса глаза на МРТ является сто-процентно специфичным и является значимым подтверждением диагноза ИВЧГ [49]. Важным моментом в диагностике ИВЧГ является оценка диаметра оболочки зрительного нерва (ДОЗН). Данное измерение можно провести как в результате МРТ-исследования (чувствительность 72–80% и специфичность 96%) [50], так и в процессе трансорбитальной ультрасонографии (чувствительность 90% и специфичность 84%). По данным различных исследований, увеличение ДОЗН более 5,0–5,8 мм считается достоверным признаком повышения внутричерепного давления [13].

Вазогенные причины ИВЧГ также выявляются МРТ-исследованием в сагиттальной и аксиальной плоскостях и в результате МР-венографии. Так как, с одной стороны, стентирование поперечного синуса корректирует ИВЧГ у пациентов со стенозом, а, с другой, понижение ВЧД приводит к нормализации функционирования вен, следует предположить, что стеноз поперечного венозного синуса может быть как причиной, так и следствием ИВГ [39]. Так, D. Karahalios с соавт. (1996) на основании своих исследований отмечают, что в подавляющем большинстве случаев ИВЧГ отмечается повышение внутричерепного венозного давления. У 5 из 10 пациентов в результате венографии обнаружено затруднение венозного оттока, у оставшихся пяти пациентов повышение давления в интракраниальной венозной системе наблюдалось без признаков нарушения венозного оттока [51]. Но несмотря на отсутствие достоверных данных о причинно-следственных связях между стенозом внутримозговых синусов и повышением внутричерепного давления, явление сужения синусов считается достоверным нейровизуализационным показателем ИВЧГ с высокой чувствительностью (93%) и специфичностью (93%) [52].

Отек диска зрительного нерва — один из патогномоничных признаков внутричерепной гипертензии, и проведение офтальмологического обследования глазного дна у пациентов с подозрением на ИВЧГ имеет важное диагностическое значение. Для оценки степени тяжести отека диска зрительного

нерва широко используются критерии Frisen [53]. В ходе исследования важно выявить сочетание четырех характеристик: отечность перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, перипапиллярные кровоизлияния, возвышение диска зрительного нерва и застойные перипапиллярные сосуды, что позволяет достоверно установить отек диска зрительного нерва и исключить псевдоотек (точность 93%, чувствительность 95% и специфичность 89%) [54]. Также следует помнить, что отек дисков зрительных нервов практически всегда двухсторонний и симметричный, или наблюдается лишь легкая асимметрия, но у части пациентов отмечается значительная асимметрия, которая объясняется различиями в морфологическом строении костных каналов или трабекулярной сети [55].

В условиях повышения внутричерепного давления проведение люмбальной пункции обычно противопоказано, но, несмотря на это, в случае ИВЧГ данная процедура проводится с целью диагностики и лечения. В ряде работ описывается, что после проведения данной процедуры у некоторых пациентов возникала длительная клиническая ремиссия и нормализация ряда диагностических показателей, таких как снижение ДОЗН и раскрытие спавшихся поперечных синусов [57, 58]. Хотелось бы обратить внимание, что в литературе описаны случаи дислокации головного мозга в результате проведения люмбальной пункции пациентам с ИВЧГ, эти данные позволяют утверждать, что данная процедура не является абсолютно безвредной и безопасной [13].

Лечение

Основными целями терапии ИВЧГ являются уменьшение выраженности головной боли и профилактика потери зрения [72].

Подход к лечению зависит от тяжести симптомов и степени потери зрения. Хирургическое вмешательство требуется у пациентов с прогрессирующей потерей зрения, слепотой или выраженной головной болью, несмотря на агрессивное фармакологическое лечение.

Лечение ИВЧГ включает в себя несколько основных направлений: снижение массы тела, медикаментозную терапию и хирургические методы.

Снижение массы тела основано на низкокалорийной диете и уменьшении потребления хлорида натрия [65, 66]. Снижение веса может приводить к положительной динамике у больных ИВЧГ. По данным L. Johnston с соавт. (1998) [67], уменьшение массы тела на 6% было связано со снижением выраженности отека диска зрительного нерва. R. Wong с соавт. (2007) [66] приводят данные об эффективности мер по снижению веса по результатам 24 месяцев наблюдения за пациентами с ИВЧГ, при этом отмечают, что наиболее показательный маркер для контроля — не индекс массы тела (ИМТ), а величина общей массы тела. Снижение общей массы тела на 5–10% облегчает проявление симптомов ИВЧГ. У некоторых больных возникает необходимость рассмотреть возможность проведения бариатрической хирургии [68, 69].

В настоящее время предложено несколько терапевтических стратегий для контроля ИВЧГ. **Медикаментозная терапия** включает в себя применение таких фармакологических агентов, как ацетазоламид (Диакارب), топирамат, глюкокортикоиды [59].

В связи с тем, что эффективность медикаментозной терапии ИВЧГ в настоящее время изучена недостаточно, был проведен системный обзор, опубликованный Cochrane Database of Systematic Reviews в 2015 году [71], который включал рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с использованием любого вмешательства для терапии ИВЧГ по сравнению с плацебо или другой формой лечения. Авторами были выбраны только два завершившихся РКИ, которые соответствовали критериям включения данного обзора: Ball 2011 и Wall 2014.

Ball 2011 [72] в параллельных группах исследовали эффективность терапии ИВЧГ ацетазоламидом в максимально переносимой дозе до 4 г в сутки по сравнению с плацебо на протяжении шести месяцев.

Авторский коллектив исследовательской группы по изучению идиопатической внутричерепной гипертензии (NORDIC) в 2014 году провел многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения ацетазоламида у 165 участников с ИВЧГ и легким нарушением зрения, которые

находились на бессолевой диете для снижения массы тела в сочетании либо с приемом максимально переносимой дозы ацетазоламида (до 4 г в день) или соответствующего плацебо в течение шести месяцев [73]. Исследователи утверждают, что на основании существующих в настоящее время данных, использование ацетазоламида имеет доказательства и преимущества, продемонстрированные в ходе РКТ, для применения у больных с ИВЧГ с умеренной потерей зрения, однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения этих данных.

Стандартизированного режима дозирования ацетазоламида при лечении ИВЧГ нет, но оптимальной считают начальную дозу по 500 мг два раза в день с постепенным титрованием до максимум 4 г в день. По мнению М. Portelli с соавт. (2016), меньшая доза ацетазоламида неэффективна и не должна рассматриваться в лечении ИВЧГ [6]. Увеличение дозировки препарата может быть ограничено из-за побочных эффектов. Самыми частыми побочными эффектами являются парестезии, изменение вкусовых ощущений, вялость, но эти симптомы являются недостаточно серьезными, чтобы потребовать снижения дозировки ацетазоламида.

Механизм терапевтического действия ацетазоламида при ИВЧГ обусловлен ингибированием изоформ карбоангидразы II, IV, VA, XII типов, участвующих в продукции ликвора. Это единственный препарат, блокирующий избыточную продукцию ликвора у человека от 6 до 50% [74]. Единственный ацетазоламид, реализуемый на территории РФ, носит торговое название Диакарб®. Необходимо обратить внимание на безинтервальное дозирование Диакарба по показанию «ликвородинамические нарушения и внутричерепная гипертензия». При этом само обоснование целесообразности терапии Диакарбом без пауз базируется на данных фармакодинамики и фармакокинетики препарата (период выведения ацетазоламида из организма 24 часа, значит, для обеспечения эффективной коррекции ликвородинамических нарушений требуется постоянное, а не эпизодическое присутствие молекулы в организме).

Топирамат способен угнетать некоторые формы карбоангидразы. Режим дозирования — 100 мг в сутки,

разделенных на два приема. Необходимо постепенная титрация дозы. Из побочных действий часто отмечаются парестезии, вялость, сонливость, депрессия, нефролитиаз, а также подавление аппетита и снижение массы тела, что в большинстве случаев благоприятно для пациента с ИВЧГ, страдающего ожирением [60].

Глюкокортикоиды. В 1961 году R. N. Paterson с соавт. сообщили о благоприятных результатах применения глюкокортикоидов при псевдотуморе головного мозга [61]. Целесообразность использования глюкокортикоидов ограничивается кратковременным применением у пациентов с тяжелой и быстро прогрессирующей потерей зрения и в предоперационном периоде [62, 63]. Длительная терапия глюкокортикоидами сопряжена с нежелательным увеличением массы тела, также возможны рецидивы ИВЧГ с быстрым отеком ДЗН при уменьшении дозы или при отмене [59, 64].

Хирургические методы. Шунтирующие операции приводят к быстрому снижению внутричерепной гипертензии и, как следствие, к быстрому регрессу ее симптомов. Шунтирование не должно применяться для лечения головной боли у пациентов с ИВЧГ, не имеющих отека диска зрительного нерва, учитывая возможные осложнения и тот факт, что такие пациенты могут страдать другими формами головной боли, сосуществующими с ИВЧГ, которые не облегчаются при понижении внутричерепного давления. Наиболее часто для лечения ИВЧГ применяют люмбоперитонеальное и вентрикулоперитонеальное шунтирование, а также цистерноперитонеальные и цистерноплевральные виды шунтирования [70], стентирование поперечного синуса [59]. Фенестрация оболочки зрительного нерва предпочтительна для пациентов с умеренными зрительными нарушениями или когда отсутствуют другие признаки внутричерепной гипертензии.

Люмбальная пункция позволяет в короткие сроки уменьшить ВЧД и улучшить состояние после двух-трех процедур [28], однако повторные инвазивные вмешательства чреваты возникновением ряда осложнений и не рекомендуются в качестве стандартов лечения ИВЧГ, но могут играть

определенную роль в предоперационном периоде или у беременных женщин при невозможности медикаментозного лечения.

На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод, что, руководствуясь критериями доказательной медицины, взвешивая возможные потенциальные риск и пользу, преимущество в терапии ИВЧГ отдается ацетазоламиду как препарату первой линии.

Клинический случай

Мужчина 50 лет гиперстенического телосложения с избыточной массой тела. Обратился с жалобами на головную боль давящего, распирающего характера, двухстороннюю в лобно-теменно-височной области, интенсивностью до восьми баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), сопровождающуюся тошнотой без рвоты, усиливающуюся при натуживании и при физической нагрузке. Боль часто возникала по утрам после сна. Частота головной боли почти ежедневная. Также отмечались затуманивание зрения, сонливость в течение дня, общая слабость, забывчивость и раздражительность. Данные симптомы отмечались на протяжении трех лет, вначале носили умеренный характер, затем в течение года усилились. Пациент отмечает, что за три года значительно увеличился вес тела, вероятно, в связи с «неправильной диетой», однако прямую связь с возникновением вышеизложенных симптомов отрицает. Пациент страдает гипертонической болезнью, принимает постоянно Рамиприл 5 мг в сутки.

Объективно: пациент с ожирением по абдоминальному типу, рост 180 см, вес 120 кг, индекс массы тела (ИМТ) 37,04. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отмечается пастозность нижних конечностей. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания — 14 раз в минуту. Сатурация кислорода крови, по данным пульсоксиметрии, — 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 76 ударов в минуту. АД — 140 / 90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Астенизирован. Монреальская шкала оценки когнитивной функции — 26 баллов. Менингеальных

знаков нет. Черепные нервы: обоняние не нарушено, зрачки обычной формы, симметричные, реакция на свет прямая и содружественная, замедлена. Реакция на конвергенцию и аккомодацию снижена. Глазные щели в норме, симметричные. Движение глаз в полном объеме. Нистагма нет. Плавные следящие движения и саккады в норме. Вестибуло-окулярный рефлекс в норме. Чувствительность на лице не нарушена. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Речь не нарушена. Глотание и фонация в норме. Сухожильные рефлексы на верхних и нижних конечностях снижены, симметричные. Сила пять баллов. Тонус мышц в норме. Патологических знаков нет. Чувствительность поверхностная и глубокая на туловище и конечностях не нарушена. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы в норме. Гиперкинезов нет.

Данные дополнительных методов обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, ПТИ, МНО, фибриноген, АПТВ, СРБ, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, натрий, калий, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор в пределах нормы. Признаки дислипидемии: холестерин — 6,4 ммоль/л, триглицериды — 2,3 ммоль/л, ЛПНП — 3,2 ммоль/л, ЛПВП — 1,2 ммоль/л, индекс атерогенности — 5,2 (в норме до трех). Уровень тиреоидных гормонов в пределах нормы.

ЭКГ: ритм синусовый, 57 в минуту — умеренная брадикардия. ЭОС не отклонена. Электролитные нарушения по передней стенке.

МРТ головного мозга с МР-ангиографией: незначительная внутренняя гидроцефалия. Пустое турецкое седло. Значительное снижение кровотока в левой ПА. Умеренное снижение кровотока в передних и задних мозговых артериях.

Исследование СМЖ: давление ликвора высокое (скорость вытекания — 160–180 капель в минуту), бесцветный, прозрачный, реакции Панди+, Апеллята–, белок — 0,066 г/л, цитоз — 3/3 (лимфоциты — 3), эритроциты св. — 0–1, RW отриц., ВК отриц., сахар — 3,89 ммоль/л.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов: эхографические при-

знаки стенозирующего атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (умеренно повышена эхогенность КИМ ОСА, в бифуркации ОСА справа гетерогенная, преимущественно умеренной эхогенности АСБ с неровным контуром, стенозирующая просвет на 20–25%). Малый диаметр ПА слева — 2,6 мм, правой — 4,4 мм. Снижены скоростные показатели в артериях основания мозга — СМА и ЗМА с обеих сторон (кровоток по ОСА и ВСА в пределах возрастной нормы). Повышена ЛСК по венам Розенталя: справа — 17 мм/с, слева — 19 мм/с. ВЯВ справа — 16,5 мм, слева — 13 мм (не расширены). ПВ не расширены.

Заключение офтальмолога: Vis — 1,0 / 1,0. Периметрия на красную метку в норме. Сферы прозрачны. Глазное дно: ДЗН гиперемированы, особенно слева, отечны, проминируют (OS > OD), выраженный перипапиллярный отек сетчатки, микрогеморрагии. ДЗН OS вены расширены, извиты неравномерно. Заключение: астойные диски зрительных нервов обоих глаз OS > OD.

Заключение сомнолога: сомнологическое обследование — респираторный мониторинг на аппарате Somno Check Effort: обструктивных апноэ не зарегистрировано. Данных за СОАС нет. Имеется предрасположенность к гиповентиляции легких на фоне ожирения второй степени.

Клинический диагноз: идиопатическая (доброкачественная) внутричерепная гипертензия (G93.2). Отек дисков зрительных нервов OU, скотома OS. Астенический синдром, легкие когнитивные расстройства. Рассеянная микроочаговая неврологическая симптоматика.

Сопутствующий: гипертоническая болезнь второй стадии, третьей степени, риск — 4. Ожирение второй степени. Дислипидемия.

Пациенту рекомендованы:

1. *рациональное питание* с ограничением объема выпиваемой жидкости до 1 л и поваренной соли до 1–2 г в сутки, диета № 10 (ограничение также животных жиров, легкоусвояемых углеводов, кофе; включение в рацион рыбы северных морей или лососевых (2–4 раза в неделю), растительных масел, растительных волокон (овощи, фрукты);

2. *снижение массы тела* на 10–15 кг за 2–4 месяца, достаточная физическая активность (энергичная ходьба 40 минут в день пять дней в неделю);
3. *Контроль АД и ЧСС* (целевое АД до разрешения ВЧГ — 140–160 / 90 мм рт. ст.), контроль липидограммы крови;
4. *антигипертензивная терапия;*
5. *диакارب* 500 мг два раза в день (утро, обед) длительно (до разрешения ВЧГ);
6. *контроль у окулиста* — офтальмоскопия (сканирование глазного дна) + Vis + периметрия через две недели, далее не реже одного раза в два месяца с последующей консультацией невролога (для динамической коррекции терапии при необходимости);
7. *ведение дневника головной боли.*

По данным очередного визита пациента к неврологу через шесть месяцев, головная боль уменьшилась до двух баллов по ВАШ, частота уменьшилась до одного раза в неделю. Исчезло чувство затуманивания зрения, уменьшились проявления астении и дневной сонливости. Мероприятия для снижения веса также оказались успешными, снижение веса на 12 кг до 102 кг, ИМТ = 31,48, что соответствует ожирению первой степени.

Заключение офтальмолога (динамика): Vis 1,0 / 1,0. Периметрия на красную метку в норме. Сферы прозрачны. Глазное дно: артерии сужены, вены расширены OU. ДЗН: границы четкие, бледно-розового цвета OU. Макулярная зона без патологии OU. Заключение: ангиопатия сетчатки с двух сторон.

Пациенту рекомендовано: продолжить мероприятия для дальнейшего снижения веса, прием Диакарба в течение трех месяцев с последующим осмотром невролога в динамике через три месяца.

Обсуждение

В приведенном клиническом примере мы видим типичные клинические проявления ИВЧГ: головную боль, жалобы на снижение зрения, когнитивные нарушения, ожирение, характерные изменения глазного дна, повышение ликворного давления, отсутствие альтернативных причин заболевания

по данным нейровизуализации. Данный случай интересен тем, что ИВЧГ диагностирована у мужчины, это еще раз свидетельствует об относительно универсальных и не всегда гендерно-зависимых механизмах ИВЧГ. С другой стороны, очевидна целесообразность оценки гормонального статуса мужчин, страдающих ИВЧГ, прежде всего, половых гормонов (тестостерон, ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрогенов); возможно, их дисбаланс может быть причинным фактором при подобных случаях. В нашем примере эффективность применения Диакарба в адекватной дозе с оптимальной продолжительностью терапии и хорошей переносимостью в очередной раз свидетельствует о целесообразности его использования как препарата первой линии при ИВЧГ.

Таким образом, ИВЧГ — это нозология, требующая решения различных проблем: необходимо дальнейшее изучение этиопатогенеза заболевания, требуется проведение новых качественных РКИ с разработкой клинических рекомендаций по терапии и профилактике. В настоящее время следует использовать лечебные методы, имеющие большую доказательную базу эффективности и безопасности применения, а также применять методы объективного клинического контроля динамики ИВЧГ на фоне терапии.

Список литературы

- Осипова В. В., Азимов Ю. Э., Табеева Г. П. и др. // Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2012, Т. 6, № 2. — С. 16–21.
- Международная классификация головных болей, 2-е издание (полная русскоязычная версия) перевод с английского В. В. Осиповой, Т. Г. Вознесенской. 2003.
- Aboul Enein H. A., Abo Khair A. F. Idiopathic intracranial hypertension in children: clinical presentations and management. // *Middle East African Journal of Ophthalmology*. — 2008, 15 (3). — P. 113–116.
- Baker R. S., Baumann R. J., Buncic J. R. Idiopathic intracranial hypertension (pseudomotor cerebri) in pediatric patients. // *Pediatric Neurology*. — 1989, 5 (1). — P. 5–11.
- Smith J. L., Whence pseudotumour cerebri? // *J. Clin. Neuroophthalmol.* — 1985, 5 (1). — P. 55–56.
- Mark Portelli, Panagiotis N. Papageorgiou. An update on idiopathic intracranial hypertension. // *Acta Neurochirurgica*. Published online: 24 December 2016.
- Baykan B., Ekizoglu E., Altiocka U. G. An update on the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension alias pseudomotor cerebri. // *Agri*. — 2015, 27 (2). — P. 63–72.
- John Chen, M.D., and Michael Wall. Epidemiology and Risk Factors for Idiopathic Intracranial Hypertension. // *International Ophthalmology Clinics*. — 2014. — 54 (1) P. 1–12.
- Asensio-Sánchez V. M., Merino-Angulo J., Martínez-Calvo S., Calvo M. J., Rodríguez R. Epidemiology of pseudotumor cerebri. // *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. — 2007, Apr; 82 (4). — P. 219–221.
- Michael Wall, M.D., Mark J. Kupersmith, M.D., Karl D. Kiebertz, M.D., MPH, James J. Corbett, M.D., Steven E. Feldon, M.D. Deborah I. Friedman, M.D., MPH, David M. Katz, M.D., John L. Keltner, M.D., Eleanor B. Schron, Ph.D., and Michael P. McDermott, Ph.D., for the NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. // *JAMA Neurol.* Author manuscript; available in PMC. — 2015 Jun 1.
- Kesler A., Gadot N., Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension in Israel. // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. — 2001, 21 (1). — P. 12–14.
- Wall M., George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. // *Brain*. — 1991, 114 — P. 155–180.
- Parunyou Julayanont, Amputch Karukote, Doungporn Ruthirago, Deepa Panikkath, Ragesh Panikkath. Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. // *Journal of Pain Research*. — 2016, 9. — P. 87–99.
- Tabassi A., Salmasi A. H., Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. // *Neurology*. — 2005, 64. — P. 1893–1896.
- Warner J. E., Larson A. J., Bhosale P., et al. Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. — 2007; 27. — P. 258–262.
- Wozniak S. E., Gee L. L., Wachtel M. S., Frezza E. E. Adipose tissue: the new endocrine organ? // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2009, 54. — P. 1847–1856.
- Libien J., Blamer W. S. Retinol and retinol-binding protein in cerebrospinal fluid: can vitamin A take the "idiopathic" out of idiopathic intracranial hypertension? // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. — 2007, 27. — P. 253–257.
- Ball A. K., Sinclair A. J., Curnow S. J., Tomlinson J. W., Burdon M. A., Walker E. A., Stewart P. M., Nightingale P. G., Clarke C. E., Rauz S. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? // 2009, 70 (6). — P. 863–869.
- Ooi L. Y., Walker B. R., Bodkin P. A., Whittle I. R. Idiopathic intracranial hypertension: can studies of obesity provide the key to understanding pathogenesis? // *British Journal of Neurosurgery*. — 2008, 22. — P. 187–194.
- Klein A., Stern N., Osher E., Kliper E., Kesler A. Hyperandrogenism is associated with earlier age of onset of idiopathic intracranial hypertension in women. // *Current Eye Research*. — 2013; 38 (9). — P. 972–976.
- Hannerz J., Ericson K. The relationship between idiopathic intracranial hypertension and obesity. // *Headache*. — 2009 Feb, 49 (2). — P. 178–84.
- Kesler A., Kliper E., Shenkerman G., Stern N. Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity. // *Ophthalmology*. — 2010, 117. — P. 169–174.
- Glueck C. J., Aregawi D., Goldenberg N., et al. Idiopathic intracranial hypertension, polycystic-ovary syndrome, and thrombophilia. // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. — 2005, 145. — P. 72–82.
- Fraser J. A., Bruce B. B., Rucker J., et al. Risk factors for idiopathic intracranial hypertension in men: a case-control study. // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2010, 290. — P. 86–89.
- Dhungana S., Waters P., Ismail A., et al. Absence of aquaporin-4 antibodies in patients with idiopathic intracranial hypertension. // *Journal of Neurology*. — 2010, 257. — P. 1211–1212. *Journal of Neurology* — 2010, 257. — P. 1229–1230. Corrected and republished in: 36.
- Kerty E., Heuser K., Indahl U. G., et al. Is the brain water channel aquaporin-4 a pathogenetic factor in idiopathic intracranial hypertension? Results from a combined clinical and genetic study in a Norwegian cohort. // *Acta Ophthalmologica*. Sep 13. — 2011.
- King L. S., Nielsen S., Agre P. Aquaporin-1 water channel protein in lung: ontogeny, steroid-induced expression, and distribution in rat. // *Journal of Clinical Investigation*. — 1996, 97 (10). — P. 2183–2191.
- Valerie Biousse, Beau B. Bruce, Nancy J. Newman // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* — 2012 May, 83 (5). — P. 488–494.
- Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Clinical Neurology*. — 2010, 28. — P. 593–617.
- Bruce B. B., Kedar S., Van Stavern G. P., et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. // *Neurology* — 2009, 72. — P. 304–309.
- Wall M., Purvin V. Idiopathic intracranial hypertension in men and the relationship to sleep apnea. // *Neurology* — 2009, 72. — P. 300–301.
- Grace I. Paley, Claire A. Sheldon, Evannette K. Burrows, Marianne R. Chilutti, Grant T. Liu, and Shana E. McCormack // *American Journal of Ophthalmology* — 2015 February, 159 (2). — P. 344–352.
- Wall M., Kupersmith M. J., Kiebertz K. D., et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. // *JAMA Neurology*. — 2014, 71 (6). — P. 693–701.
- Rigmor Højland Jensen, Aleksandra Radojicic, Hanne Yri. The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache. // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* — 2016 Jul, 9 (4). — P. 317–326.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). // *Cephalalgia*. — 2013, 33 (9). — P. 629–808.
- Егорова Е. С. Факторы риска развития вторичной атрофии зрительного нерва у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией. // *Вестник ВГМУ*. — 2016. — Том 15, № 3. — С. 78–83.
- Yri H. M., Fagerlund B., Forchhammer H. B., Jensen R. H. Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective case-control study. // *BMJ Open*. — 2014, 4 (4): e004376.
- Suzuki H., Takamashi K., Kobayashi K., Nagasawa K., Tashima K., Kohno Y. MR imaging of idiopathic intracranial hypertension. // *American Journal of Neuroradiology*. — 2001, 22 — P. 196–199.
- Rajeev Sivasankar, Rochan Pant, Inna K. Indrajit, Raj S. Negi, Samresh Sahu, P. I. Hashim, John D'Souza. Imaging and interventions in idiopathic intracranial hypertension: A pictorial essay. // *Indian Journal of Radiology & Imaging* — 2015 Oct-Dec, 25 (4). — P. 439–444.
- Friedman D. I., Liu G. T., Digre K. B. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. // *Neurology* — 2013, 81. — P. 1159–1165.
- Liguori C., Romigi A., Albanese M., Marciani M. G., Placidi F., Friedman D., Digre K., Liu G. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. // *Neurology* — 2014, 82 (19). — P. 1752–1753.
- Ridha M. A., Saindane A. M., Bruce B. B., et al. MRI findings of elevated intracranial pressure in cerebral venous thrombosis versus idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. // *Neuroophthalmology*. — 2013, 37 (1). — P. 1–6.
- Degnan A. J., Levy L. M. Pseudotumor cerebri: Brief review of clinical syndrome and imaging findings. // *American Journal of Neuroradiology* — 2011; 32 — P. 1986–1993.
- Ranganathan S., Lee S. H., Checkvay A., et al. Magnetic resonance imaging finding of empty sella in obesity related idiopathic intracranial hypertension is associated with enlarged sella turcica. // *Neuroradiology*. — 2013, 55 (8). — P. 955–961.

45. Butros SR, Goncalves LF, Thompson D, Agarwal A, Lee HK. Imaging features of idiopathic intracranial hypertension, including a new finding: widening of the foramen ovale. // *Acta Radiol.*— 2012; 53 (6).— P. 682–688.
46. Saindane AM, Bruce BB. Reply to «Enlarged CSF spaces in pseudotumor cerebri». // *AJR Am. J. Roentgenol.*— 2014, 203 (4).— P. 459.
47. Bialer OY, Rueda MP, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V, Saindane AM. Meningoceles in idiopathic intracranial hypertension. // *AJR Am. J. Roentgenol.*— 2014, 202 (3).— P. 608–613.
48. San Millan D, Kohler R. Enlarged CSF spaces in pseudotumor cerebri. // *AJR Am. J. Roentgenol.*— 2014, 203 (4).— P. 457–458.
49. Agid R, Farb RI, Willinsky RA, Mikulis DJ, Tomlinson G. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology.*— 2006, 48 (8).— P. 521–527.
50. Hoffmann J, Huppertz H-J, Schmidt C, et al. Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. // *Cephalalgia.*— 2013, 33 (13).— P. 1075–1084.
51. Karahalios DG, Rekate HL, Khayata MH, Apostolides PJ. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. // *Neurology* — 1996, 46 (1).— P. 198–202.
52. Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. // *Neurology.*— 2003, 60 (9).— P. 1418–1424.
53. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1982, 45 (1).— P. 13–18.
54. Carta A, Favilla S, Prato M, Bianchi-Marzoli S, Sadun AA, Mora P. Accuracy of funduscopy to identify true edema versus pseudoedema of the optic disc. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2012, 53 (1).— P. 1–6.
55. Bidot S, Bruce BB, Saindane AM, Newman NJ, Biousse V. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension. // *J Neuroophthalmol.*— 2015, 35 (1).— P. 31–36.
56. Maxner CE, Freedman MI, Corbett JJ. Asymmetric papilledema and visual loss in pseudotumor cerebri. // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1987, 14 (4).— P. 593–596.
57. Singleton J, Dagan A, Edlow JA, Hoffmann B. Real-time optic nerve sheath diameter reduction measured with bedside ultrasound after therapeutic lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension. // *Am. J. Emerg. Med.*— 2014; 33 (6).— P. 860.
58. De Simone R, Marano E, Fiorillo C, et al. Sudden re-opening of collapsed transverse sinuses and longstanding clinical remission after a single lumbar puncture in a case of idiopathic intracranial hypertension. Pathogenetic implications. // *Neurol. Sci.*— 2005; 25 (6).— P. 342–344.
59. M. J. Thurtell and M. Wall. Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri): Recognition, Treatment, and Ongoing Management // *Curr. Treat. Options Neurol.*— 2013 February, 15 (1).— P. 1–12.
60. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H, Akyurekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. // *Acta Neurol. Scand.*— 2007/ — 116 (5) P. 322–327.
61. Paterson R, Depasquale N, Mann S. Pseudotumor cerebri. // *Medicine (Baltimore).*— 1961, 40.— P. 85–99.
62. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ. High-dose methylprednisolone and acetazolamide for visual loss in pseudotumor cerebri. // *Am. J. Ophthalmol.*— 1994, 118.— P. 88–96.
63. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, Biousse V. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. // *Neurology*— 2007, 68 (3).— P. 229–232.
64. Bidot S, Saindane AM, Pergallo JH, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Brain imaging in idiopathic intracranial hypertension. // *J. Neuroophthalmol* — 2015, 35 (4).— P. 400–411.
65. Newborg B. Pseudotumor cerebri treated by rice reduction diet. // *Arch. Intern. Med.*— 1974.— May.— 133 (5).— P. 802–807.
66. Wong R. et al. Idiopathic intracranial hypertension: the association between weight loss and the requirement for systemic treatment. // *BMC Ophthalmology* 2007, 7: 15.— P. 1–6.
67. Johnson LN, Krohel GB, Madsen RW, March GA Jr. The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). // *Ophthalmology* — 1998, 105 — P. 2313–2317.
68. Fridley J, Foroozan R, Sherman V, Brandt ML, Yoshori D. Bariatric surgery for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. // *J. Neurosurg.*— 2011, 114 (1).— P. 34–39.
69. Levin AA, Hess D, Hohler AD. Treatment of idiopathic intracranial hypertension with gastric bypass surgery. // *Int. J. Neurosci.*— 2015, 125 (1).— P. 78–80.
70. Shin RK, Balcer LJ. Idiopathic Intracranial Hypertension. // *Curr. Treat. Options Neurol.*— 2002 Jul, 4 (4).— P. 297–305.
71. Piper RJ, Kalyvas AV, Young AMH, Hughes MA, Jamjoom AAB, Fouyas IP. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD003434.
72. Ball AK, Howman A, Wheatley K, Burdon MA, Matthews T, Jacks AS, Lawden M, Sivaguru A, Furnston A, Howell S, Sharrack B, Davies MB, Sinclair AJ, Clarke CE. A randomised controlled trial of treatment for idiopathic intracranial hypertension. // *J. Neurol.*— 2011, 258 (5).— P. 874–881.
73. Michael Wall et al. Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial // *JAMA.*— 2014 April 23, 311 (16).— P. 1641–1651.
74. Rubin RC et al. The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. // *J. Neurosurg.*— 1966, 25.— P. 430–436.



Диакарб®

ОН ТАКОЙ ОДИН

Диакарб® —
единственный¹
препарат, направленно
снижающий продукцию
ликвора^{2,3}



1. Диакарб® — единственный ацетазоламид, реализуемый на территории РФ, по данным IMS декабрь 2015
2. Посттравматическая головная боль: диагностика, лечение. Филатова Е., Врач, №5, 2013, с. 26–30.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Диакарб®
4. Воробьева О., Акарачкова Е. Терапевтические возможности ацетазоламида при травматическом и ишемическом повреждении мозга // *Врач.* — 2010; 10: 39

1-3 раза
в сутки³
длительно⁴

акрихин



Н. А. Новикова



А. Н. Воловченко

Использование прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики кардиоэмболического инсульта при выполнении электрической кардиоверсии

Н. А. Новикова, д.м.н., проф., кафедры неотложной и профилактической кардиологии

А. Н. Воловченко, врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 университетской клинической больницы № 1

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Direct oral anticoagulants use in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion for prevention cardioembolic stroke

N. A. Novikova, A. N. Volovchenko

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Оценить эффективность прямых пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта при выполнении электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. **Материалы и методы.** В исследование были включены 174 пациента с ФП и ТП длительностью более 48 часов, которым планировалось проведение кардиоверсии. Пациенты были разделены на четыре группы. В группу варфарина был включен 51 пациент, во вторую группу вошли 59 больных, которым был назначен дабигатран, в третью — 34 пациента, получавших ривароксабан, в четвертую — 30 пациентов, которым был назначен апиксабан. Пациенты во всех четырех группах не различались по клиническим и демографическим признакам. После исключения внутрисердечного тромбоза пациентам в короткие сроки проводилась электрическая кардиоверсия. Первичная оценка результатов проводилась на седьмые сутки после проведения электрической кардиоверсии, а весь период наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев. **Результаты.** При оценке конечных точек по эффективности (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, частота развития инфаркта миокарда, инсульта и [или] системных эмболий) через год наблюдения выявлено, что ни у одного из пациентов из групп варфарина, дабигатрана и апиксана не было отмечено развитие инсульта и (или) системных эмболий, инфаркта миокарда и других значимых событий, повлиявших на эффективность. Только в группе ривароксана у одной из пациенток на третьи сутки развился инфаркт миокарда. Частота всех кровотечений в группе варфарина составила 21,5% (11 человек), в группе дабигатрана — 8,5% (5 человек), в группе ривароксана — 20,5% (7 человек), в группе апиксана — 6,7% случаев (2 человека). В течение года наблюдения у двух пациентов из группы варфарина и одного из группы дабигатрана произошли «большие» геморрагические события. **Заключение.** Использование прямых пероральных антикоагулянтов является не менее эффективным в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при проведении электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, электрическая кардиоверсия, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, Эхо-КГ — эхокардиография.

Summary

Aim. Estimation of the efficacy and safety dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation for prevention cardioembolic stroke undergoing electrical cardioversion. **Materials and methods.** The study included 174 patients with atrial fibrillation and atrial flutter more than 48 hours, which undergoing electrical cardioversion. The first group included 51 patients started warfarin therapy. The second group included 59 patients, who were assigned dabigatran. The third group included 34 patients, who were assigned rivaroxaban and the fourth group with 30 patients on apixaban. All patients underwent electrical cardioversion after exclusion of intracardiac thrombosis. Initial evaluation of the results was carried out on the 7th day after electrical cardioversion, and all follow-up of patients was 12 months. **Results.** The efficacy endpoint (death from all causes, cardiovascular mortality, stroke and / or systemic embolism) did not occur these outcomes in the all arms. In rivaroxaban myocardial infarction occurred on the third day after electrical cardioversion in rivaroxaban group. The rate of bleeding in the warfarin group was 21.5% (11 persons), in the dabigatran group — 8.5% (5 people), [OR 0.33; 95% CI 0.10–1.04] ($p = 0.06$), in rivaroxaban group — 20.5% (7 persons) [OR 0.94; 95% CI 0.32–2.73] ($p = 0.91$), in apixaban group 6.7% (2 people), [OR 0.26; 95% CI 0.05–1.26] ($p = 0.07$). Major bleeding events occurred in two patients in warfarin group and in one patient in dabigatran group during the year of follow-up. **Conclusion.** The use of direct oral anticoagulants is no less effective than warfarin for the prevention of cardioembolic strokes during electrical cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, electrical cardioversion, stroke, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

Фибрилляция предсердий — одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца, встречающееся в общей популяции в 1–2% случаев. Распространенность фи-

брилляции предсердий увеличивается с возрастом и может составлять более 30% у пациентов старше 80 лет. Известно, что фибрилляция предсердий ассоциирована с пятикратным

увеличением риска ишемического инсульта [1], причем у 15% больных в течение года после первого инсульта он возникает повторно. Кардиоэмболический инсульт, воз-

никший у больных с фибрилляцией предсердий, протекает более тяжело и сопровождается более высокой инвалидизацией и летальностью, чем атеротромботический подтип инсульта [2, 3]. Почти 80–90 % кардиоэмболических инсультов имеют полушарную локализацию в зоне васкуляризации средней мозговой артерии и ее ветвей. Профилактика ишемического инсульта и других системных эмболий является одной из важнейших задач лечения пациентов с фибрилляцией предсердий.

Исследования показали, что тактика контроля ритма не имеет существенных преимуществ в улучшении прогноза перед тактикой контроля частоты сердечных сокращений [4–6], однако в клинической практике частота выбора стратегии контроля синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий очень высока. По данным регистров PREFER in AF и ORBIT-AF, попытки восстановления и удержания синусового ритма предпринимались более чем у 50 % больных [7, 8]. Наиболее эффективным методом кардиоверсии у больных с некупируемым или затянувшимся пароксизмом фибрилляции предсердий, а также у больных с персистирующей формой ФП является электрическая кардиоверсия. Электрическая кардиоверсия значительно эффективней фармакологической кардиоверсии, хотя и требует специально обученного персонала и оборудования. Главной проблемой при выполнении кардиоверсии является высокий риск тромбоэмболических осложнений, включая развитие кардиоэмболического инсульта, который составляет 1–2 % [9]. При этом частота инсульта и (или) системных эмболий не зависит от метода кардиоверсии и сходна у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП [10]. Риск тромбоэмболических осложнений в отсутствие адекватной антикоагуляции остается высоким до 10 дней после кардиоверсии и является наиболее высоким в течение первых трех дней.

До недавнего времени единственным подходом при подготовке к проведению плановой электрической кардиоверсии у больных с длительностью

пароксизма более 48 часов являлось назначение антагонистов витамина К с целевым МНО 2,0–3,0 в течение по крайней мере трех недель перед кардиоверсией и дальнейшей терапией как минимум в течение четырех недель [11]. С широким внедрением в клинику чреспищеводной Эхо-КГ сроки подготовки к кардиоверсии были значительно сокращены [12]. Но и в данном случае прием антагонистов витамина К должен быть продолжен в течение минимум четырех недель после кардиоверсии в связи с дисфункцией левого предсердия после восстановления синусового ритма [13].

С появлением прямых пероральных антикоагулянтов появилась эффективная и безопасная альтернатива антагонистам витамина К для профилактики ишемического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [14–16]. При субанализе исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE было показано, что дабигатран, ривароксабан и апиксабан также могут быть использованы для длительной подготовки к электрической кардиоверсии [17–19].

Данное исследование спланировано как проспективное сравнительное клиническое исследование, в котором оценивались эффективность и безопасность коротких курсов прямых пероральных антикоагулянтов для подготовки к проведению электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в сравнении с терапией варфарином.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией либо трепетанием предсердий, имеющие по шкале CHA₂DS 2-VASc более одного балла, возрастом старше 18 лет, которым планировалось выполнение электрической кардиоверсии. Критерии исключения пациентов из исследования: возраст меньше 18 лет, беременность, период лактации, острый коронарный синдром в течение предшествующих 12 месяцев, показания для двойной антитромбоцитарной терапии, хроническая

болезнь почек IV–V стадий (СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м² по MDRD), внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния в сетчатку глаза в анамнезе или другие состояния с высоким риском внутричерепных кровотечений, желудочно-кишечное кровотечение или обострение язвенной болезни в течение последних трех месяцев, клапанные пороки сердца, требующие хирургической коррекции, острый тромбоз или тромбоземболия, противопоказания к назначению антикоагулянтов.

Всего были включены 174 пациента, которые были разделены на четыре группы. В группу 1 вошел 51 пациент, которым был назначен варфарин. Эти больные принимали варфарин в стартовой дозе 5 мг в сутки (стартовая доза 2,5 мг в сутки была использована у больных старше 75 лет, имеющим низкую массу тела, а также при исходном нарушении функции печени, совместном приеме амиодарона). До достижения целевых значений МНО (2,0–3,0) участники этой группы получали эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов.

В группу 2 были включены 59 пациентов, которым перед проведением чреспищеводной Эхо-КГ был назначен дабигатран этексилат в лечебной дозе 150 мг два раза в сутки (у пациентов старше 80 лет или при высоком риске геморрагических осложнений 110 мг два раза в сутки). Сниженную дозу получали 20,3 % пациентов.

В группу 3 были включены 34 пациента, получавших ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки (доза уменьшалась до 15 мг один раз в сутки при снижении СКФ до 30–49 мл/мин./1,73 м² или при высоком риске геморрагических осложнений). Сниженную дозу получали 8,8 % пациентов.

В группу 4 были включены 30 пациентов, которым был назначен апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки. Доза апиксабана уменьшалась до 2,5 мг два раза в сутки при сочетании как минимум двух факторов (возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг или креатинин выше 1,5 мг/дл). Сниженную дозу получали 20 % пациентов.

Таблица 1
Характеристики больных, включенных в исследование

	Варфарин (n = 51) vs. дабигатран	Дабигатран n = 59	p	Ривароксабан (n = 34) vs. варфарин	p	Апиксабан (n = 30) vs. варфарин	p
Пол муж.	39 (76,5%)	37 (62,7%)	0,08	21 (61,8%)	0,90	14 (46,7%)	0,15
Возраст	63,7 ± 11,5	66,2 ± 9,6	0,23	64,7 ± 10,0	0,49	68,9 ± 12,8	0,27
ФП впервые	29 (56,8%)	31 (52,6%)	0,22	17 (50,0%)	0,55	16 (53,3%)	0,59
ФП ≤ 1 мес.	28 (54,9%)	38 (64,4%)		17 (50,0%)		22 (73,0%)	
ФП ≥ 6 мес.	9 (17,6%)	6 (10,2%)		6 (17,6%)		3 (10,0%)	
CHA ₂ DS ₂ VASc	3,2 ± 1,7	3,1 ± 0,8	0,79	2,7 ± 1,2		3,5 ± 2,0	
1 балл	9 (17,6%)	9 (15,3%)		5 (14,7%)	0,37	6 (20,0%)	0,60
2–5 баллов	38 (74,5%)	44 (74,5%)		29 (85,2%)		20 (66,7%)	
6–9 баллов	4 (7,9%)	6 (10,2%)		0		4 (13,3%)	
HAS-BLED	0,9 ± 0,8	0,8 ± 0,6	0,17	0,59	0,24	1,0	0,23
1–2 балла	31 (60,8%)	41 (69,5%)		18 (52,9%)		19 (63,3%)	
≥ 3 балла	1 (2,0%)	0		0		2 (6,7%)	
Hgb, г/л							
Муж.	145,0 ± 14,2	145,0 ± 17,0		148,0 ± 13,0		141,0 ± 20,8	
Жен.	131,0 ± 14,1	134,0 ± 14,1		136,0 ± 14,1		138,0 ± 17,6	
СКФ	66,0 ± 19,0	70,3 ± 16,5	0,40	70,3 ± 14,1	0,68	64,9 ± 20,2	0,18
< 30 мл/мин.	0	0		0		0	
30–44 мл/мин.	7 (13,7%)	3 (5,0%)	0,10	3 (8,8%)	0,48	5 (16,7%)	0,07
45–59 мл/мин.	12 (23,5%)	10 (16,9%)	0,26	5 (14,7%)	0,78	8 (26,7%)	0,28
60–89 мл/мин.	27 (52,9%)	37 (62,7%)	0,20	23 (67,6%)	0,63	13 (43,3%)	0,08
КДР ЛЖ, см	5,3 ± 0,6	5,0 ± 0,6	0,39	5,0 ± 0,5	0,92	5,0 ± 0,6	0,85
ФВ ЛЖ, %	50,4 ± 11,1	54,7 ± 11,5	0,92	54,3 ± 7,8	0,87	53,2 ± 11,9	0,57
КСР ЛП, см	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,6	0,68	4,7 ± 0,4	0,05	4,7 ± 0,5	0,05
V ЛП, мл	101,8 ± 31,4	91,4 ± 23,0	0,38	93,1 ± 17,6	0,72	89,4 ± 19,1	0,68
Сроки до ЭИТ, сутки	4,8	1,4	0,001	1,7	0,75	1,5	0,94

Пациенты во всех четырех группах не различались по клиническим и демографическим характеристикам.

При отсутствии внутрисердечного тромбоза всем пациентам в короткие сроки проводили попытку восстановления синусового ритма при помощи электрической кардиоверсии. В независимости от результатов электрической кардиоверсии наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжалось в полном объеме. Всем пациентам проводили трансторакальную Эхо-КГ по стандартному протоколу, при этом оценивали такие показатели, как размеры, площадь и объемы ЛП, ЛЖ, ФВ ЛЖ.

Период наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев после проведения электрической кардиоверсии. Первичными конечными точками по эффективности были системные тромбоэмболии: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, эмболии периферических артерий.

Вторичными конечными точками по безопасности являлись геморрагические осложнения («большие» и «малые» кровотечения). При этом «большими» кровотечениями считали такие кровотечения, которые требовали гемотрансфузии или хирургического вмешательства либо влекли за собой смерть (внутричерепное кровоизлияние, массивное желудочно-кишечное кровотечение), или длительно сохраняющиеся нарушения (внутриглазное кровотечение или менее тяжелое внутричерепное кровотечение). «Малым» считали любое другое клинически значимое кровотечение, которое не соответствовало критериям «большого».

Результаты

Демографические и клинические характеристики пациентов всех групп представлены в табл. 1.

В исследовании приняли участие как пациенты с длительностью ФП / ТП менее одного месяца (варфарин — 28 пациентов [54,9%], дабигатран —

38 [64,4 %], ривароксабан — 17 [50,0%], апиксабан — 22 пациента [73,0%]), так и с персистирующей ФП / ТП более шести месяцев (варфарин — 9 человек [17,6%], дабигатран — 6 [10,2%], ривароксабан — 6 [17,6%], апиксабан — 3 человека [10,0%]).

Все группы достоверно не различались по риску тромбоэмболических осложнений, рассчитанному по шкале CHA₂DS₂VASc: в группе варфарина 3,2 ± 1,7 балла, в группе дабигатрана 3,1 ± 0,8 (p = 0,79), в группе ривароксабана 2,7 ± 1,2 (p = 0,37), в группе апиксабана 3,5 ± 2,0 балла (p = 0,60).

Группы также достоверно не различались по риску геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED.

Средняя скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, составила в группе варфарина 66,0 ± 19,0, в группе дабигатрана 70,3 ± 16,5 (p = 0,40), в группе ривароксабана 70,3 ± 14,1 (p = 0,68), в группе апиксабана 66,0 ± 22,9 (p =

Таблица 2
Фоновые и сопутствующие заболевания в группах исследования

	Варфарин n = 51	Дабигатран (n = 59) vs. варфарин	p	Ривароксабан (n = 34) vs. варфарин	p	Апиксабан (n = 30) vs. варфарин	p
ИБС	15 (29,4%)	13 (22,0%)	0,25	4 (11,8%)	0,22	6 (20,0%)	0,83
ПИКС	10 (19,6%)	6 (10,2%)	0,13	4 (11,8%)	0,81	1 (3,3%)	0,26
ГБ	44 (86,3%)	56 (94,9%)	0,17	31 (91,2%)	0,48	26 (86,7%)	0,17
ХСН	31 (60,8%)	20 (33,9%)	0,005	14 (41,1%)	0,48	11 (36,7%)	0,80
СД	11 (21,6%)	13 (22,0%)	0,57	4 (11,8%)	0,22	6 (20,0%)	0,83
ТИА/ОНМК	5 (9,8%)	7 (11,9%)	0,48	2 (5,9%)	0,35	5 (16,7%)	0,53

0,31). Достоверных различий по СКФ в группах не отмечалось, однако в группе апиксабана в сравнении с группой варфарина у пациентов отмечалась тенденция к меньшей СКФ. Пациенты с IV и V стадиями хронической болезни почек (СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м²) исключались из исследования.

Соотношение фоновых и сопутствующих заболеваний представлено в табл. 2.

Среди значимых сопутствующих заболеваний чаще всего встречалась гипертоническая болезнь, во всех группах были пациенты с ишемической болезнью сердца и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда. Приблизительно пятая часть всех пациентов в группах варфарина, дабигатрана и апиксабана имели сахарный диабет. Все группы достоверно не различались по частоте ИБС, перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, наличия гипертонической болезни, сахарного диабета. Отмечалось достоверное различие лишь по частоте хронической сердечной недостаточности, которая почти в два раза чаще встречалась в группе варфарина в сравнении со всеми новыми пероральными антикоагулянтами.

Группы варфарина и прямых пероральных антикоагулянтов достоверно различались по срокам подготовки к электрической кардиоверсии после проведения чреспищеводного Эхо-КГ: в среднем 4,8 суток в группе варфарина и 1,4 суток в группе дабигатрана и апиксабана и 1,7 суток в группе ривароксабана ($p < 0,05$).

Всем пациентам проводили трансторакальное Эхо-КГ, среди основных измеренных показателей (КДР ЛЖ,

ФВ ЛЖ, КСР ЛП, объем ЛП) также не было установлено достоверных различий.

Через семь суток после проведения электрической кардиоверсии проводилась первичная оценка результатов. Ни у одного из пациентов из групп варфарина, дабигатрана и апиксабана не было отмечено развития инсульта и (или) системных эмболий, инфаркта миокарда и других значимых событий, повлиявших на эффективность. В группе ривароксабана у пациентки 65 лет на третьи сутки после проведения электрической кардиоверсии было отмечено развитие острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.

В первые семь суток наблюдения не было отмечено развития «крупных» кровотечений. В группе варфарина отмечались два «малых» кровотечения, в группе дабигатрана и ривароксабана были отмечены по одному «малому» кровотечению, которые не требовали отмены препарата. В группе апиксабана «малых» кровотечений в первые семь суток отмечено не было.

При оценке конечных точек по эффективности (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, частота развития инфаркта миокарда, инсульта и [или] системных эмболий) через год наблюдения выявлено, что в группах варфарина, дабигатрана и апиксабана данных исходов не возникало. В группе ривароксабана отмечено развитие инфаркта миокарда на третьи сутки после проведения электрической кардиоверсии.

Конечными точками по безопасности различных режимов антикоагулянтной терапии были внутричерепные кровоизлияния, «большие» и «малые» геморрагические осложнения.

В течение года наблюдения у двух пациентов из группы варфарина, одного из группы дабигатрана, двух из группы ривароксабана произошли «большие» геморрагические события. В группе апиксабана «больших» кровотечений отмечено не было. Почти все «большие» кровотечения представляли собой нефатальные желудочно-кишечные кровотечения со снижением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л и в двух случаях требовавшие переливания эритроцитарной взвеси, а также был отмечен один случай значимого маточного кровотечения.

Частота «малых» геморрагических осложнений в течение года наблюдения была достоверно меньше в группе дабигатрана — 5,1 % (3 человека) по сравнению с группой варфарина — 17,6 % (9 человек), ОШ 0,25 (95 % ДИ 0,06–0,98) ($p = 0,035$). Частота «малых» кровотечений в группе ривароксабана и апиксабана была также ниже в сравнении с варфарином. В группе ривароксабана она составила 14,7 % (5 человек), а в группе апиксабана — 6,7 % (2 человека). Однако эти различия не достигали статистической значимости. В группе ривароксабана в сравнении с варфарином ОШ 0,80 (95 % ДИ 0,24–2,65) ($p = 0,72$), а в группе апиксабана ОШ 0,33 (95 % ДИ 0,07–1,66) ($p = 0,16$).

Достоверных различий по частоте «малых» геморрагических осложнений в течение года наблюдения не было выявлено в группе дабигатрана — 5,1 % (3 человека) по сравнению с группой ривароксабана — 14,7 % (5 человек), ОШ 0,31 (95 % ДИ 0,07–1,39) ($p = 0,11$) и по сравнению с группой апиксабана — 6,6 % (2 человека), ОШ 0,75 (95 % ДИ 0,12–4,75) ($p = 0,76$).

Частота всех кровотечений в группе варфарина составила 21,5 % (11 человек), в группе дабигатрана — 8,5 % (5 человек), в группе ривароксабана — 20,5 % (7 человек), в группе апиксабана — 6,7 % (2 человека). Достоверной статистической разницы не было выявлено ни в одной из групп в сравнении с варфарином. Отношение шансов в группе дабигатрана в сравнении с группой варфарина составило 0,33 (95 % ДИ 0,10–1,04) ($p = 0,06$), в сравнении с группой ривароксабана — 0,94 (95 % ДИ 0,32–2,73) ($p = 0,91$), с группой апиксабана — 0,26 (95 % ДИ 0,05–1,26) ($p = 0,07$).

Обсуждение

Пациенты с фибрилляцией предсердий, одной из наиболее частых аритмий в клинической практике, имеют высокий риск развития кардиоэмболического инсульта и неблагоприятного исхода. Использование антагонистов витамина К сопряжено с рядом трудностей, которые заключаются в задержке начала антикоагулянтного действия и необходимости применения НМГ или НФГ в качестве моста для достижения терапевтического диапазона. Сокращение сроков антикоагулянтной подготовки приводит к уменьшению времени госпитализации, уменьшению экономических расходов, снижению риска геморрагических осложнений.

Мы впервые провели проспективное исследование, в котором оценили эффективность использования прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта при выполнении электрической кардиоверсии у пациентов с клапанной ФП / ТП.

В нашем исследовании всем пациентам, в отличие от многих других исследований [17, 20, 21], был исключен внутрисердечный тромбоз при чреспищеводном Эхо-КГ и назначена антикоагулянтная терапия, в большинстве случаев *de novo*.

Частота осложнений электрической кардиоверсии является невысокой. Чаще всего встречаются тромбоемболические осложнения (1–2 %), частота которых наиболее высока в первые 72 часа и остается значимой в течение первых 10 дней.

В нашем исследовании первичная оценка проводилась на седьмые сутки после выполнения кардиоверсии, в субанализе исследования RE-LY первичная оценка проводилась на 30-е сутки. В нашем исследовании ни у одного из пациентов из групп варфарина, дабигатрана и апиксабана не было отмечено развития инсульта и (или) системных эмболий, инфаркта миокарда и других значимых событий, повлиявших на эффективность. Только в группе ривароксабана у одной из пациенток на третьи сутки развился инфаркт миокарда. Таким образом, наши данные показывают, что использование коротких схем подготовки не привело к повышению частоты тромбоемболических осложнений в течение первых семи суток после электрической кардиоверсии.

«Больших» кровотечений, а также внутричерепных кровоизлияний в течение первых семи суток в нашей работе отмечено не было, а частота «малых» кровотечений составила 3,9 % (2 человека) в группе варфарина, 1,7 % (1 человек) в группе дабигатрана и 2,9 % (1 человек) в группе ривароксабана. Большие кровотечения в субанализе исследования RE-LY также были редкими во всех группах (1,7; 0,6 и 0,6 % в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина соответственно).

Также стоит отметить, что, по данным субанализа исследования RE-LY, группа пациентов, которым проводили чреспищеводное исследование, имела существенно меньший риск кровотечения в период подготовки к кардиоверсии в сравнении с группой трехнедельного приема варфарина (2,9 против 5,5 %; $p = 0,03$), что, вероятно, связано с более длительной антикоагулянтной терапией.

Всего период наблюдения за пациентами в нашем исследовании составил 12 месяцев после проведения электрической кардиоверсии, когда и проводилась окончательная оценка результатов.

При оценке результатов проводилось сравнение прямых пероральных антикоагулянтов с варфарином, являющимся стандартом антикоагулянтной препаратом при подготовке

и проведении электрической кардиоверсии. При оценке конечных точек по эффективности (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, частота развития инфаркта миокарда, инсульта и [или] системных эмболий) через год наблюдения выявлено, что в группах варфарина, дабигатрана и апиксабана инсультов, системных эмболий, смертей отмечено не было. В группе же ривароксабана отмечено развитие инфаркта миокарда на третьи сутки после проведения ЭИТ. Учитывая малое количество больных и конечных точек, говорить о статистически значимых различиях не представляется возможным.

При оценке конечных точек по безопасности не было выявлено ни одного случая внутричерепного кровоизлияния, а количество «больших» кровотечений было небольшим (два в группе варфарина и ривароксабана, одно в группе дабигатрана). В группе апиксабана «больших» кровотечений отмечено не было. Можно сделать вывод о сходной безопасности прямых пероральных антикоагулянтов в плане развития «больших» кровотечений. По частоте всех кровотечений также не было выявлено статистически значимых различий. А вот по частоте «малых» кровотечений в группе дабигатрана (5,1 %) были выявлены достоверные различия по сравнению с группой варфарина (17,6 %), ОШ 0,25 (95 % ДИ 0,06–0,98) ($p = 0,035$).

Результаты, полученные в нашей работе, соотносятся с результатами, полученными другими исследователями [21–27]. В субанализе исследования RE-LY [17] было показано, что частота инсультов и «больших» кровотечений через 30 дней после кардиоверсии низкая и сходна с терапией варфарином. В работах Kalejs и соавт. [20, 21] итоговые результаты оценивали через 90 дней после электрической кардиоверсии. Частота инсульта и системных эмболий через 90 дней была меньше в группе дабигатрана (0,1 %), чем в группе варфарина (0,7 %). Также было отмечено значительно меньшее количество значимых кровотечений

в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина (0,6 против 2,8 % соответственно; $p < 0,04$).

В исследовании X-VERT [28] частота тромбоэмболических осложнений и различных кровотечений была сопоставима в группах варфарина и ривароксабана, кумулятивный риск тромбоэмболических осложнений составил 0,51 % (95 % ДИ 0,20–1,17 %) в группе ривароксабана и 1,02 % (95 % ДИ 0,40–2,34 %) в группе антагониста витамина К, ОШ 0,50 (95 % ДИ 0,15–1,73). Стоит отметить, что в данном исследовании 58 % пациентам была проведена ранняя электрическая кардиоверсия (сроки до ЭИТ составили 1–5 дней) и частота тромбоэмболических осложнений составила 0,71 % (95 % ДИ 0,24–1,76 %) в группе ривароксабана и 1,08 % (95 % ДИ 0,30–3,06 %) в группе варфарина. Частота «больших» кровотечений была сходна в группах ривароксабана и варфарина как при тактике ранней, так и поздней кардиоверсии. Таким образом, исследование X-VERT является одной из малочисленных работ, где показана эффективность и безопасность НОАК при коротких схемах подготовки к электрической кардиоверсии.

В исследовании ARISTOTLE [8] кардиоверсия проводилась у 540 больных с фибрилляцией предсердий и в 75 % случаев была выполнена в течение года после начала исследования. В течение месяца после вмешательства случаев ишемического инсульта или системных эмболий не зарегистрировали. Частота больших кровотечений была сопоставимой в двух группах.

В нашем исследовании достоверных различий по частоте «малых» геморрагических осложнений в течение года наблюдения не было выявлено в группе дабигатрана — 5,1 % (3 человека) по сравнению с группой ривароксабана — 14,7 % (5 человек), ОШ 0,31 (95 % ДИ 0,07–1,39) ($p = 0,11$) и по сравнению с группой апиксабана — 6,6 % (2 человека) ОШ 0,75 (95 % ДИ 0,12–4,75) ($p = 0,76$).

Таким образом, полученные данные не выявили достоверных различий в эффективности и безопасности

прямых пероральных антикоагулянтов при подготовке к выполнению электрической кардиоверсии.

Главными преимуществами прямых пероральных антикоагулянтов являются быстрое начало действия (2–4 часа), короткий период полураспада, предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика. Все это позволяет провести электрическую кардиоверсию в более ранние сроки. Также короткие режимы антикоагулянтной терапии позволяют добиться сокращения сроков госпитализации. Более раннее проведение ЭИТ может повышать шанс восстановления синусового ритма. Ограничением тактики раннего проведения электрической кардиоверсии с сокращением сроков антикоагулянтной подготовки может являться необходимость в проведении чреспищеводного Эхо-КГ для исключения внутрисердечного тромбоза, что в настоящее время во многих лечебных учреждениях остается недоступным.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что использование прямых пероральных антикоагулянтов при выполнении электрической кардиоверсии является эффективным для профилактики кардиоэмболического инсульта. Однако для получения убедительных данных требуется проведение больших рандомизированных исследований.

Список литературы

1. Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM. Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc. Dis.* 2011; 32: 370–382.
2. Thomson R. How can epidemiological studies help us to prevent stroke? The example of atrial fibrillation. *Age Ageing.* 2002; 31 (S3): 9–16.
3. Wang D, Liu M, Hao Z, Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21: 160–6.
4. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1825–33.

5. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL et al. for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2667–77.
6. Van Gelder I, Hagens V, Bosker Hm, Kingma JH, Kamp O, KingmaTet al. Comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1834–50.
7. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2013 Oct 1. [Epub ahead of print].
8. Steinberg BA, Holmes DN, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW et al. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am. Heart J.* 2013; 165 (4): 622–9.
9. Arias MA, Casares-Medrano J, Pachón M, Puchal A. Silent embolism after electrical cardioversion of atrial fibrillation: what does brain magnetic resonance imaging provide? *Rev. Esp. Cardiol.* 2012; 65: 489.
10. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 967–975.
11. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am. Heart J.* 1995; 129 (1): 71–75.
12. Klein A, Grimm R, Murray D, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black LW et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1411–20.
13. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Saveleva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Fagard C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Hirdal M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrikakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW; 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius

- H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM, ROCKETAF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
 16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
 17. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136.
 18. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Breithardt G. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1998–2006.
 19. Flaker G, Lopes RD, Al Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, Zhu J, Mohan P, Garcia D, Bartunek J, Vinereanu D, Husted S, Harjola VP, Rosenqvist M, Alexander JH, Granger CB. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1082–1087.
 20. Kalejs O, Sakne S, Litunen O, Strelnieks A, Vikmane M, Kovalova M, Kamzola G, Zabunova M, Kupics K, Lejnicks A, Erglis A. Safety and efficacy of Dabigatran versus Warfarin in patients with persistent and long-Acting atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63.
 21. Kalejs O, Sakne S, Litunen O, Strelnieks A, Vikmane M, Kovalova M, Kamzola G, Zabunova M, Kupics K, Lejnicks A, Erglis A. Two dosages Dabigatran versus Warfarin in patients with high risk of stroke and embolism undergoing electrical cardioversion with persistent and long-acting atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65.
 22. Johansson AK, Juhlin T, Engdahl J, Lind S, Hagwall K, Rorsman C, Fodor E, Alenholst A, Paul Nordin A, Rosenqvist M, Frick M. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace*. 2015.
 23. Yadlapati A, Groh C, Passman R. Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *Am. J. Cardiol.* 2014 Apr 15; 113 (8): 1362–3.
 24. Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, Lip GY, Pinto FJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the cardioversion of patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Clin. Res. Cardiol.* 2015 Jul; 104 (7): 582–90.
 25. Law EH, Gordon W. Target-specific oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion. *Am J. Health Syst. Pharm.* 2014 Jul 15; 71 (14): 1171–6.
 26. Coleman C, Khalaf S, Mould S, Wazni O, Kanj M, Saliba W, Cantillon D. Novel Oral Anticoagulants for DC Cardioversion Procedures: Utilization and Clinical Outcomes Compared with Warfarin. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015 Jun; 38 (6): 731–7.
 27. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Hansen ML, Schjerning AM, Olesen JB, Staerk L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardioversion and Risk of Adverse Events with Dabigatran versus Warfarin-A Nationwide Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Oct 29; 10 (10).
 28. Riccardo Cappato, Michael D. Ezekowitz, Allan L. Klein, A. John Camm, Chang-Sheng Ma, Jean-Yves Le Heuzey, Mario Talajic, Mauricio Scanavacca, Panos E. Vardas, Paulus Kirchhof, Melanie Hemmrich, Vivian Lanius, Isabelle Ling Meng, Peter Wildgoose, Martin van Eickels, Stefan H. Hohnloser. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2014.



Научно-практическая конференция,
посвященная 160-летию со дня рождения В.М. Бехтерева
и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского
психоневрологического института им. В.М. Бехтерева
18-19 мая 2017 года, Санкт-Петербург

ШКОЛА В.М. БЕХТЕРЕВА: ОТ ИСТОКОВ ДО СОВРЕМЕННОСТИ

2017 год отмечен знаменательными событиями в области нейронаук. В этом году исполняется 160 лет со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева, выдающегося российского ученого, внесшего неоценимый вклад в развитие отечественной и мировой неврологии, психиатрии, нейрохирургии, нейроморфологии, нейрофизиологии, клинической и социальной психологии.

В 1907 году в Санкт-Петербурге академиком В. М. Бехтеревым был учрежден Психоневрологический институт, призванный воплотить мечту выдающегося ученого о всестороннем изучении мозга человека. Это был первый в России научно-исследовательский институт подобного профиля, в котором открылась первая в стране нейрохирургическая клиника, первый институт по изучению алкоголизма и первая лаборатория медицинской психологии. С 1925 года институт носит имя своего создателя.

В настоящее время, 110 лет спустя, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева Минздрава России является одним из ведущих медицинских учреждений страны, исследовательским и учебным центром Всемирной организации

здравоохранения, претворяя на практике идеи Бехтерева о синтезе биологической, психологической и социальной сущностей человека.

В ознаменование этих важных дат 18–19 мая в Санкт-Петербурге на базе института прошла Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Школа В. М. Бехтерева: от истоков до современности», посвященная 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени Бехтерева.

На симпозиумах и круглых столах в течение двух дней обсуждались актуальные проблемы современной науки и практики в области психиатрии и психологии: диагностика и лечение различных форм химической и нехимической зависимостей, современные алгоритмы терапии деменции, возможности персонифицированной психиатрии и многое другое. И конечно, специальный симпозиум будет посвящен В. М. Бехтереву, создавшему школу, последователей которой ныне можно найти в разных уголках мира.

Физическая реабилитация пациентов с применением электростимулятора «МВ6.03.00А»: оценка эффективности и безопасности

Е. Р. Баранцевич, д.м.н., проф. кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования

А. В. Тишков, к.ф.-м.н., доцент кафедры физики, математики и информатики

Ю. П. Ковальчук, к.м.н., клиника лабораторной диагностики

А. В. Артемова, студентка VI курса

А. В. Король, кафедра физики, математики и информатики

Ю. В. Эмануэль, к.м.н. кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Physical rehabilitation of patients using MV6.03.00A electrostimulator: evaluation of efficacy and safety

E. R. Barantsevich, A. V. Tishkov, Yu. P. Kovalchuk, A. V. Artyomov, A. V. Korol, V. V. Emanuel

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность. Боль в спине или дорсалгия до настоящего времени считается нерешенной проблемой, так как нередко снижает качество жизни и является причиной нетрудоспособности часто лиц молодого возраста. Реабилитация таких больных носит комплексный характер, при этом учитываются причины возникновения заболевания: микротравмы (малоподвижный образ жизни, неправильная осанка, нефизиологические позы), избыточный вес, неадекватные силовые нагрузки, генетическая предрасположенность, эндокринные и иммунные нарушения. Для снижения болевого синдрома, уменьшения миотонического синдрома, физиологической тренировки мышц, улучшения трофического статуса мышц и костно-хрящевых структур, нормализации микроциркуляции, что в результате приводит к улучшению качества жизни пациентов в дополнении к лекарственной терапии, лечебной физкультуре, мануальной терапии, используются методы электростимуляции. Материалы и методы. Изучены эффективность и безопасность электростимуляции мышц позвоночного столба у 62 пациентов с дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника с неврологическими проявлениями прибором «МВ6.03.00А» в качестве метода физической реабилитации. Эти пациенты составили основную группу. В исследовании приняли участие 54 женщины и 8 мужчин, средний возраст которых составил 52 (45–62) года и 35 (27–58) лет соответственно. Перед началом лечебных воздействий все пациенты подписывали информированное согласие и проходили комплексное неврологическое и лабораторное обследование, результаты которых учитывались в выборе терапевтической тактики. Все пациенты основной группы получали процедуры прибором «Электростимулятор МВ6.03.00А» 6–10 раз в день. В группу сравнения были включены 15 пациентов, сравнимых по полу и возрасту, которые получали другие физиотерапевтические электропроцедуры в комплексной терапии больных с дорсалгией спондилогенной природы. Электростимулятор «МВ6.03.00А» представляет собой портативный физиотерапевтический прибор, произведенный ООО «МВ Барбел» в Республике

Summary

Relevance. Pain in the back or dorsalgia is still considered an unsolved problem, as it often reduces the quality of life and is often the cause of the disability of young people. Rehabilitation of such patients is complex, taking into account the causes of the onset of the disease: microtrauma (sedentary lifestyle, incorrect posture, unphysiological postures), overweight, inadequate power loads, genetic predisposition, endocrine and immune disorders. To reduce pain syndrome, reduce myotonic syndrome, physiological muscle training, improve the trophic status of muscles and bone-cartilage structures, normalize microcirculation, which as a result leads to an improvement in the quality of life of patients in addition to drug therapy, exercise therapy, manual therapy, methods of electrostimulation. Materials and methods. The efficacy and safety of electrostimulation of the spine muscles in 62 patients with degenerative-dystrophic spine disease with neurological manifestations with the device 'MV6.03.00A' as a method of physical rehabilitation were studied. These patients formed the main group. The study involved 54 women and 8 men, whose average age was 52 (45–62) years and 35 (27–58) years respectively. Before the beginning of treatment, all patients signed informed consent and underwent a comprehensive neurological and laboratory examination, the results of which were taken into account in the choice of therapeutic tactics. All patients of the main group received procedures with the device 'Electrostimulator MV6.03.00A' 6–10 times a day. The comparison group included 15 patients, comparable by sex and age, who received other physiotherapeutic electroprocedures in the complex therapy of patients with dorsalgia of spondylogenic nature. The electrostimulator 'MV6.03.00A' is a portable physiotherapeutic device produced by MB Barbel



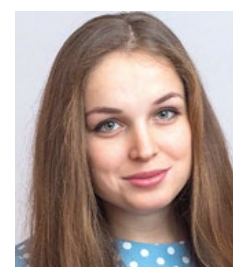
Е. Р. Баранцевич



А. В. Тишков



Ю. П. Ковальчук



А. В. Артемова



А. В. Король



Ю. В. Эмануэль

Карелия, г. Петрозаводске, зарегистрированный для использования в медицинской практике и домашних условиях. Низкочастотные импульсные токи в форме экспоненты и большая площадь электродов позволяют достичь физиологического воздействия на ткани, глубокого проникновения токов без болевых ощущений. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики для негауссовских данных: вычисление медианы, а также 25-го и 75-го процентилей. Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий количественных параметров для независимых выборок определяли с помощью критерия Манна-Уитни, а для зависимых — с помощью критерия Вилкоксона. Минимальный уровень статистической значимости для отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Для обработки данных использован пакет прикладных статистических программ IBM SPSS 21.0. Результаты. В основной исследуемой группе наблюдались анальгезирующий эффект, улучшение качества жизни и снижение миотонического синдрома. Предположительно использование данного метода электростимуляции приводит к сокращению использования нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно в ситуации их токсического действия и побочных эффектов.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, электростимуляция, реабилитация, боль в спине, лабораторная медицина.

Co. in the Republic of Karelia, Petrozavodsk, registered for use in medical practice and at home. Low-frequency impulse currents in the form of an exponential and a large area of electrodes make it possible to achieve physiological effects on tissues, deep penetration of currents without pain sensations. Standard methods of descriptive statistics for non-Gaussian data were used to analyze and evaluate the data obtained: the median calculation, as well as the 25th and 75th percentiles. The conjecture on the normality of the distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The reliability of the differences in the quantitative parameters for independent samples was determined using the Mann-Whitney test, and for the dependent ones, using the Wilcoxon test. The minimum level of statistical significance for rejecting the null hypothesis was assumed to be 0.05. A package of applied statistical programs SPSS 21.0 was used for data processing. Results. In the main study group, an analgesic effect was observed, as well as an improvement in the quality of life and a decrease in the myotonic syndrome. Presumably, the use of this method of electrostimulation leads to a reduction in the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, especially in the situation of their toxic effects and side effects.

Key words: degenerative-dystrophic diseases of spine, electrostimulation, rehabilitation, back pain, laboratory medicine.

Введение

Неврологические проявления дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (ДДЗП), в том числе скелетно-мышечные боли в спине, шее, цервикокраниалгия, отмечаются у 86% людей [1]. Помощь таким больным должна быть комплексной и достаточно регулярной, так как симптомы носят хронический характер с чередованием ремиссий и обострений [2]. Искусство врача заключается в подборе адекватного лечения, позволяющего снизить выраженность болевого синдрома в наиболее короткие сроки и увеличить длительность ремиссии на максимально длительный срок. Пациент получает рекомендации по образу жизни, занятиям физической культурой и зачастую медикаментозную терапию после эпизода обострения для снижения количества дней нетрудоспособности и улучшения качества жизни [3]. Среди нефармакологических методов лечения болей в спине одним из наиболее патогенетически обоснованных, с точки зрения патофизиологии боли, является метод электромиостимуляции [4].

В связи с широкой распространенностью болевых синдромов (корешковых, миотонических, фасеточных и других) представляется оправданным дополнительное применение электростимуляции в комплексном лечении таких больных. Недостаточность купирования боли применением только медикаментозной терапии при лечении острого и хронического болевого синдрома НПВП составляет более чем 80% [5], в то время как ком-

плексное воздействие у подавляющего большинства пациентов приводит к положительному результату. Метод импульсных токов зачастую имеет достаточно выраженный обезболивающий эффект, воздействие импульсными токами приводит к улучшению кровоснабжения и функционального состояния поверхностных и глубоких мышц спины, конечностей, воротниковой зоны, оптимизации питания костно-хрящевых структур позвоночника и скелета в целом [6].

Электромиостимуляция — метод физической реабилитации и лечения, который осуществляется с помощью воздействия электричеством на нервы и мышцы посредством передачи тока с заданными характеристиками от прибора к телу человека через электроды [7]. Человек использовал целебные свойства электричества с глубокой древности. Люди, жившие на берегах Средиземного моря, лечили болевые синдромы прикосновением некоторых разновидностей рыб [7].

Среди разных режимов воздействия в электротерапии импульсные режимы являются более физиологичными раздражителями для организма [8]. Применение электростимуляции в физической реабилитации пациентов используется при различных заболеваниях, в том числе у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или выраженной хронической обструктивной болезнью легких [9–11]. Использование этого метода влияет на уровень физической активности [10], улучшает состояние

мышечной ткани [11], снижает степень дисфункции эндотелия [12], а также способствует улучшению качества жизни и снижению уровня депрессии [9, 13]. В настоящее время доказано, что одним из важных результатов воздействия низкочастотного импульсного тока является обезболивающий эффект [14]. Данный эффект достигается благодаря активации «воротного контроля» боли, уменьшению болевой импульсации в вышележащие отделы ЦНС, усилению выработки эндогенных опиатоподобных веществ [4].

Материалы и методы исследования

Целью научно-исследовательской работы явилась оценка клинико-лабораторной безопасности и эффективности использования электростимулятора «МВ6.03.00А» в качестве метода физической реабилитации пациентов 18–60 лет с неврологическими проявлениями ДДЗП (болевой, миотонический, корешковый синдромы; нарушение статики и динамики позвоночника; цервикокраниалгия и другие синдромы).

Основание проведения НИР: проблемная комиссия «Клиническая лабораторная диагностика и молекулярная медицина» (№ 13 от 09.06.16 — совместное заседание с сотрудниками кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО), этический комитет Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (20 июня 2016 года).

Таблица 1
Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения	Критерии исключения
Пациенты 18–60 лет с неврологическими проявлениями ДДЗП (болевого, миотонического и другие синдромы)	Острое заболевание мочеполовой системы
Отсутствие воспалительных изменений в общем анализе мочи	Тяжелые заболевания печени и почек. Неконтролируемый сахарный диабет. Активная стадия воспаления (температура тела больше 36,9 °С, уровень лейкоцитов крови выше $8,8 \times 10^9$ или ниже $4,0 \times 10^9$ /л, СРБ выше 7 мг/л)
Подписание информированного согласия	Наличие онкологического заболевания. Большая операция в течение 1 месяца
	Анемия (гемоглобин менее 90 г/л) или переливание крови в течение 1 месяца
	Эпилепсия
	Беременность

Данный прибор выпускается ООО «МВ Барбел» в Республике Карелия, г. Петрозаводске (лицензия № ФС-99-04-003468 от 14 марта 2016 года). Идея разработки и создания прибора была обусловлена частыми и длительными заболеваниями сотрудников предприятия, занимающегося производством силовых уличных тренажеров Street Barbell. Для лечения и реабилитации собственных сотрудников изобретен электростимулятор «МВ6.03.00А» (патент на изобретение № 77926).

Краткие характеристики прибора: форма сигнала в виде экспоненты, частота импульсов — 50 Гц, время нарастания сигнала — 0,5 мс, время воздействия импульса — 0,8 мс, время спада сигнала — 1,5 мс, период повторения импульса — 20 мс, сила тока — до 25 мА, стимуляция группами по 20 стимулов, длительность импульсного воздействия и длительность паузы — 200–500 и 1 500–5 000 мс.

Критерии включения и исключения пациентов представлены в табл. 1, также учитывались все противопоказания для назначения электростимуляции [14].

В период с августа 2016-го по декабрь 2016 года в исследовании приняли участие 62 пациента основной группы (из них 54 женского пола и 8 мужского), находящихся на лечении в неврологическом отделении № 2 или на кафедре неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. Средний возраст обследованных женщин составил 52 (45; 25–62) года, мужчин — 35 (27–58) лет соответственно. В контрольную группу были включены 15 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, к которым в комплексном

лечении неврологических проявлений ДДЗП применялись другие физиотерапевтические процедуры.

На первом этапе все больные осматривались неврологом, им проводились следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимическое исследование крови — АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, креатинин, расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, общий белок, альбумин, глюкоза, кальций общий, магний, ТТГ, АТ к ТПО, КФК, общий анализ мочи. Все лабораторные исследования проводились в отделении лабораторной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. Лаборатории являются участниками российской (ФС ВОК) и международных (EQAS, Bio Rad) программ по контролю качества. Лабораторные методы использовались в том числе для исключения вторичных причин болевого синдрома.

Наличие онкологического процесса, кроме анамнеза, можно заподозрить при увеличении СОЭ и наличии анемии (чаще микроцитарной и гипохромной) по клиническому анализу крови [15]. Увеличение уровня щелочной фосфатазы может свидетельствовать о возникновении свежего компрессионного перелома у пациента с первичным остеопорозом, об опухолевом процессе в костях, о болезни Педжета и т.д. [16]. Активная инфекция и ревматоидный артрит проявляются лейкоцитозом или лейкопенией, омоложением лейкоцитарной формулы, лейкомоидной реакцией, увеличением СОЭ.

В клиническом анализе крови учитывались в том числе следующие коэффициенты:

1. средний объем эритроцита (mean corpuscular volume, MCV), который вычисляют путем деления ге-

матокритной величины на общее количество эритроцитов в крови. Этот показатель важен для суждения о микро- и макроцитозе;

2. среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin, MCH). Показатель отражает абсолютное содержание гемоглобина в одном эритроците в пикограммах (пг). Его определяют путем деления концентрации гемоглобина на число эритроцитов в одинаковом объеме крови, он важен для суждения о гипохромии эритроцитов;

3. средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC). Этот показатель отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином в процентах, важен для оценки качества выполнения анализа и выполняется чаще для выявления гипохромии эритроцитов.

Второй этап исследования. Всем больным основной группы применялась электростимуляция прибором «МВ6.03.00А» в комплексе с другими методами лечения. Электроды подключались к прибору при помощи проводов. Уровень стимуляции подбирался совместно с пациентом для каждого режима. Учитывались комфортность для пациента и визуальная оценка сокращения мышцы (достаточность стимуляции). В приборе имеется подбор программ, которые отличаются по длительности подачи возбуждающего импульса и длительности паузы. В зависимости от задачи, стоящей перед врачом, и с учетом индивидуальных особенностей пациента проводился подбор сочетания различных программ, что позволяло варьировать степени напряжения и продолжительности сокращений мышц.

Особенностью прибора «МВ6.03.00А» являются электроды. Их большая площадь позволяет достичь глубокого и достаточного воздействия на ткани. Сделанные на основе углерода, они обладают значительно большим сопротивлением, чем электроды из металла.

В настоящее время большое внимание уделено роли центральной нервной системы в механизмах формирования боли с учетом психологических, социальных, генетических и других факторов.

Выбранная в приборе форма сигнала (экспонента) максимально соответствует физиологическому нервному импульсу, что сближает его с произвольным движением, и, следовательно, происходит активное вовлечение психоэмоциональной сферы.

Прибор «МВ6.03.00А» относится к портативным физиотерапевтическим аппаратам и обладает следующими характеристиками:

- экономическая доступность;
- малые габариты и масса;
- возможность использования у кровати больного и в домашних условиях.

В нашем исследовании использование портативного прибора позволило оказать физиотерапевтическую помощь большему количеству пациентов.

Пациенты получали 6–10 процедур ежедневно (пять дней в неделю) по 15–25 минут с обязательным контролем ЧСС и уровнем АД.

Критерии оценки эффективности электростимуляции в проведенном исследовании

1) Уменьшение болевого синдрома

Оценка болевого синдрома проводилась до и после каждого сеанса по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов. Больному предоставлялась цифровая шкала с нанесенными цифрами от 0 до 10, где 0 — отсутствие болевых ощущений, 10 — максимальная выраженность боли, которую пациент испытывал.

2) Улучшение качества жизни

Анализ степени нарушения жизнедеятельности, обусловленного патологией позвоночника до и после лечения, проводился по тесту Освестри, тесту Вернона и Майора.



Рисунок 1. Электрод «Лепесток» МВ 6.03.01 — широкий электрод.



Рисунок 2. Т-образный электрод.

3) Ослабление миотонического синдрома

Степень миотонического синдрома, нарушений статики и динамики позвоночника оценивалась врачом-неврологом до и после лечения.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики для негауссовских данных: вычисление медианы, а также 25-го и 75-го перцентилей. Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий количественных параметров для независимых выборок определяли с помощью критерия Манна-Уитни, а для зависимых с помощью критерия Вилкоксона. Минимальный уровень статистической значимости для отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ IBM SPSS 21.0.

Результаты и обсуждение

Саногенетически боль — это предупреждение о повреждении, угрозе. Острая, а чаще хроническая боль может приводить к страданию на фоне нейроэндокринной дисрегуляции, астении, инсомнии, депрессии или дисфории. Длительно существующая боль, плохо купируемая различными подходами терапии, может приводить к формированию негативного мышления, тем более что боль не дает пациенту возможности полноценно работать, отдыхать, вести семейную и светскую жизнь. Очень важно использование комплексного подхода в обследовании и лечении пациентов.

1) Уменьшение болевого синдрома

При анализе результатов проведенного исследования получены статистически достоверные данные об анальгезирующем эффекте при использовании прибора «Электростимулятор МВ6.03.00А» ($P < 0,001$).

Средний показатель боли по шкале ВАШ перед электростимуляцией составил 5,31 балла, после окончания цикла терапии — 1,77 балла для всех участников исследования (рис. 3). Статистически значимой разницы с контрольной группой получено не было.

Боль может восприниматься по-разному у мужчин и женщин. Считается, что подобные различия формируются под действием половых гормонов. В большей степени известно о влиянии эстрогенов на сенсорные системы. Необходимо учитывать и психологический компонент. Мужчины чаще склонны не демонстрировать свои страдания, больше и дольше терпеть, не обращаться за врачебной помощью, заниматься самолечением [17].

В нашем исследовании разница в баллах по ВАШ до начала и после окончания терапии у мужчин составила 4,47 балла, у женщин — 3,18 балла. Таким образом, выявлена тенденция к более сильному обезболивающему эффекту терапии у мужчин, однако эта разница не явилась достоверной ($p > 0,05$). Следует учесть, что мужчины по возрасту были моложе.

2) Улучшение качества жизни

По данным шкал оценки жизнедеятельности, перед первой процедурой электростимуляции по тесту Освестри (для поясничного отдела позвоночника) — 30,0 балла, после последней — 17,9 балла (рис. 4).

По тесту Вернона и Майора (для шейного отдела позвоночника) до начала исследования — 26,9 балла, после окончания — 15,5 балла (рис. 5). Данные результаты позволяют судить об улучшении качества жизни пациентов при болевом синдроме как при ДДЗП шейного отдела (ШОП) ($P < 0,001$), так и при ДДЗП поясничного отдела (ПОП) ($P < 0,001$).

В целом в группе пациентов разница по шкалам оценки жизнедеятельности составила в среднем 11,9 балла $P < 0,001$ (рис. 4, 5). В контрольной группе разница по шкалам

была 12,0 балла ($P < 0,001$), т.е. достоверного отличия между группами получено не было.

Клинический случай 1 Женщина 25 лет.

Диагноз: ДДЗШОП (сколиоз, кифоз, остеохондроз), миотонический синдром, цервикалгия, нарушение статики ШОП, онемение и парестезии в кистях (больше справа), астения.

Клинический анализ крови: гипохромные микроциты, увеличение RDW.

Железо сыворотки на нижней границе референтного интервала. Ферритин снижен (представлены только патологические результаты тестов).

Вывод: латентный дефицит железа.

Назначены препараты железа. Проведены 10 процедур по 15 минут ежедневно с использованием электрода «лепесток» на воротниковую зону, результаты представлены в табл. 2.

Клинический случай 2 Женщина 47 лет.

Диагноз: ДДЗШОП (сколиоз, кифоз, остеохондроз), миотонический синдром, цефалгия, цервикалгия, нарушение статики ШОП, астения, субъективные когнитивные нарушения, легкая сенситивная атаксия.

Клинический анализ крови: гиперхромные макроциты; уровень витамина B_{12} снижен, фолиевая кислота в пределах референтного интервала, гомоцистеин 15 мкг/мл (до 8 мкг/мл), выявлены антитела к фактору Кастло.

Заключение: аутоиммунный гастрит, рекомендовано внутримышеч-

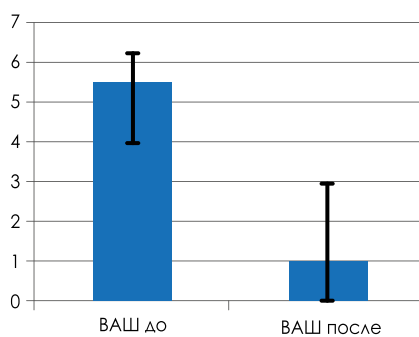


Рисунок 3. Оценка болевого синдрома по ВАШ. Интервал обозначает размах между 25-й и 75-й процентилями.

ное введение витамина B_{12} . Проведены 10 процедур по 15 минут ежедневно с использованием электрода «лепесток» на воротниковую зону, результаты представлены в табл. 3.

В данном случае головная боль у пациентки расценена как цервикогенная, так как локализована с одной стороны (справа), распространялась сзади от шеи и затылка в лобно-височную область, провоцировалась при давлении на мышцы шеи, движениях головой. Цервикогенная головная боль встречается с частотой 15–20% среди всех рецидивирующих головных болей [18].

Международное общество по изучению головной боли (International Headache Society, IHS) в 2013 году рекомендовало рассматривать цервикогенную головную боль как вторичную головную боль, возникающую вследствие нарушений в шейном отделе позвоночника, включая костные структуры, межпозвонковые диски, а также структуры мягких тканей,

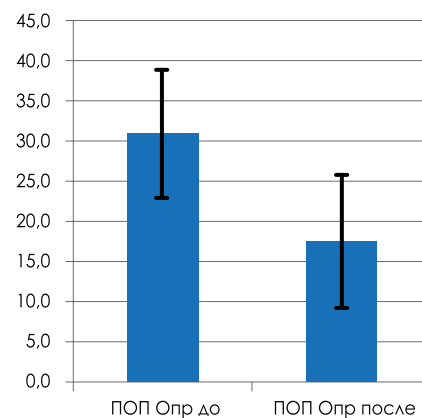


Рисунок 4. Оценка степени нарушения жизнедеятельности, тест Освестри. Интервал обозначает размах между 25-м и 75-м процентилями.

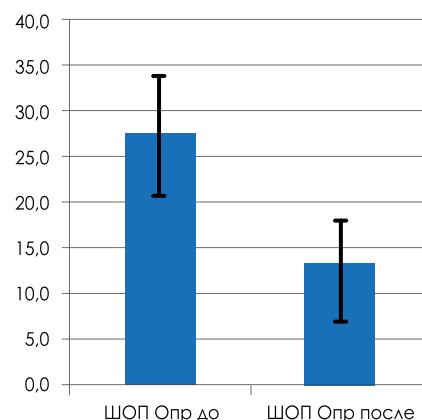


Рисунок 5. Оценка степени нарушения жизнедеятельности, тест Вернона и Майора. Интервал обозначает размах между 25-м и 75-м процентилями.

патология которых часто сопровождается болью в шее [19].

Особую группу составляют пациенты с ожирением. Ожирение является фактором риска возникновения хронического болевого синдрома. Есть

Таблица 2
Клинический случай 1

	До лечения	После лечения
Шкала ВАШ	Умеренная боль	Полное отсутствие боли уже после четырех процедур
Тест Вернона и Майора	Умеренные головные боли Испытываю значительные затруднения, чтобы сосредоточиться, когда это необходимо Не могу выполнять привычный объем работ Серьезные нарушения сна («не сплю 3–5 часов»)	Умеренные головные боли больше не беспокоят Полностью могу сосредоточиться на том, что делаю, но это требует небольших усилий Могу выполнять привычный объем работ, но не более Незначительные нарушения сна («не сплю менее 1 часа»)

Таблица 3
Клинический случай 2

	До лечения	После лечения
Шкала ВАШ	Сильная боль	Умеренная боль после пяти процедур, полное отсутствие боли на момент окончания процедур
Тест Вернона и Майора	«Не могу выполнять привычный объем работ» Сильные и частые головные боли «Испытываю очень сильные затруднения, чтобы сосредоточиться, когда это необходимо»	«Могу выполнять привычный объем работ» Нет головных болей «Испытываю ощутимые затруднения, чтобы сосредоточиться, когда это необходимо»

данные о снижении болевого порога при ожирении, что может быть обусловлено дисфункцией эндогенной опиоидной системы и серотонинергических систем [20].

В нашем исследовании участвовали шесть пациентов с повышенной массой тела в основной группе, три пациента в контрольной группе. Они отличались по возрасту: средний возраст пациентов с повышенной массой тела составил 64,2 года для основной группы, 65,3 для контрольной группы, с нормальной массой тела — 47,1 и 48,2 года соответственно. Для пациентов без признаков метаболического синдрома разница по шкале ВАШ составила 3,8 балла, по оценке жизнедеятельности — 12,6 балла. Для пациентов с повышенной массой тела — 1,5 и 4,7 балла соответственно. Данная разница является статистически достоверной по U-критерию Манна-Уитни ($P < 0,05$) и может свидетельствовать о более сложном достижении положительного эффекта в лечении пациентов с повышенной массой тела. Разницы с контрольной группой получено не было.

Для молодых пациентов с низким уровнем коморбидности целесообразно использование аэробных и силовых нагрузок [21], что дает дополнительный эффект терапии в виде длительной ремиссии заболевания и улучшения качества жизни. В нашем исследовании для 50 пациентов (80,6%) проводилась лечебная физкультура (как в группе, так и индивидуально) для 12 человек из группы контроля. Возможность применения такого подхода в полной мере у пациентов пожилого возраста со множественными коморбидными состояниями зачастую ограничено. В данном случае импульсные токи играют дополнительную роль в тренировке мышц и имеют существенное значение, в том числе для профилактики остеопороза. Метод электростимуляции активно применяется в космонавтике для предотвращения атрофии мышц и развития остеопороза (гиподинамического) в условиях невесомости [22].

В проведенном исследовании численность пациентов со множеством коморбидных патологий составила 12 человек (19,4%) в основной группе и 2 человека в группе контроля. Среди них были 4 человека с повышенной массой тела и 8 человек без признаков

метаболического синдрома. Средний возраст составил 66,1 года, т.е. это пожилые люди.

Степень выраженности нарушений жизнедеятельности перед началом и после окончания лечения была выше, чем в группе в целом: 31,3 и 22,7 балла соответственно.

3) Ослабление миотонического синдрома

Миотонический синдром зачастую является источником боли. Сенситизация мышечных ноцицепторов приводит к усиленной афферентной импульсации в спинной и головной мозг [23]. Повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах центральной нервной системы вызывает рефлекторную активацию мотонейронов и сокращение соответствующих мышц [24].

В нашем исследовании у 69% пациентов основной группы в результате лечения наблюдалось снижение миотонического синдрома, частичная или полная нормализация статики и динамики позвоночника. Для группы контроля эта цифра составила 55%. Учитывая необходимость наблюдения за фосфорно-кальциевым обменом, при необходимости назначался витамин D_3 и кальций в лечебных или профилактических дозах.

Зачастую пациенты бесконтрольно используют НПВП для облегчения состояния. Прием НПВП может спровоцировать нарушение синтеза простагландинов, снижение почечного кровотока, что сопровождается изменениями в общем анализе мочи: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия (при стерильных посевах мочи), глюкозурия и гиперкалиемия как проявление канальцевой дисфункции [25].

Клинический случай 3 Мужчина 47 лет.

Диагноз: ДДЗП, остеохондроз, спондилез, спондилоартроз, миотонический синдром, спондилогенная радикулоишемия L5–S1 слева, люмбагия, нарушение статики и динамики поясничного отдела позвоночника, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дефицит витамина D_3 .

Применяет НПВП на протяжении трех месяцев по 7–10 раз в неделю.

В анализе мочи (пирогалловым методом) — протеинурия 0,2 г/л (до 0,096 г/л), СКФ 89 (расчет СКФ по формуле CKD-EPI).

Заключение: можно предположить канальцевую дисфункцию, вероятно, на фоне приема НПВП. Хроническая болезнь почек (ХБП)? [26]

Хроническая болезнь почек — это наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза. ХБП занимает 12-е место как причина смерти и 17-е как причина стойкой утраты трудоспособности [26]. По данным национальных рекомендаций [26], всем лицам с наличием хотя бы одного из факторов риска ХБП следует проводить регулярные обследования с определением СКФ и уровня альбуминурии (протеинурии) не реже одного раза в год.

К факторам риска развития ХБП в том числе относятся: мужской пол, лекарственная токсичность, высокое потребление белка, табакокурение, нарушения кальций-фосфорного обмена.

Наш пациент имеет как минимум пять факторов риска для развития ХБП: он мужчина, использует НПВП (лекарственная токсичность), употребляет белковые коктейли (высокое потребление белка), курит и имеет дефицит витамина D_3 (нарушения кальций-фосфорного обмена). Для предотвращения развития ХБП даны рекомендации по изменению образа жизни. В рамках госпитализации проведены шесть процедур по 20 минут ежедневно с использованием электрода «лепесток». Учитывая долгий и стойкий болевой синдром, были использованы шкала Гамильтона для оценки тревоги и шкала астенического состояния Л. Д. Малковой. По результатам был сделан вывод о необходимости добавления антидепрессивного препарата. Шкала Гамильтона — 22 балла (от 21 до 28 — симптоматическая тревога); шкала Л. Д. Малковой — 62 балла (от 51 до 75 — слабая астения). Был назначен препарат Ньюелонг (Венлафаксин: таблетки пролонгированного действия) 75 мг в день.

В повторном исследовании мочи (через 10 дней) сохранялась умеренная протеинурия 0,1 г/л (до 0,096 г/л).

Результаты проведенного лечения в стационаре представлены в табл. 4.

	До лечения	После лечения
Шкала ВАШ	Очень сильная боль	Умеренная боль
Тест Освестри	«Из-за боли я могу пройти только около километра» «Я хорошо сплю, только если принимаю обезболивающее»	«Я могу пройти любое расстояние, боль не мешает мне» «Мой сон не прерывается из-за боли, НПВП отменены»

Катамнез два месяца: шкала Гамильтона для оценки тревоги — 14 баллов (от 14 до 20 — тревога); шкала астенического состояния Л. Д. Малковой — 49 баллов (от 30 до 50 — отсутствие астении). Пациенту рекомендован повторный курс электростимуляции.

Выводы

1. Комплексный подход в обследовании пациентов с включением в том числе методов лабораторной медицины способствует более точной диагностике и лечению пациентов с неврологическими проявлениями ДДЗП.
2. Применение импульсных токов в виде экспоненты:
 - позволяет достичь снижения болевых ощущений;
 - позволяет улучшить качество жизни пациентов (как молодого возраста, так и, предположительно, пожилых пациентов с коморбидной патологией);
 - является эффективным инструментом уменьшения миотонического синдрома у пациентов с неврологическими проявлениями ДДЗП.
3. Электростимулятор «МВ6.03.00А» является надежным и доступным физиотерапевтическим прибором, позволяющим:
 - осуществлять индивидуальный подход на основе подбора различных программ и электродов;
 - охватить большее число пациентов за счет применения у кровати больного и в домашних условиях.
4. В сравнении с другими видами ФТЛ с применением электрических процедур применение электростимулятора «МВ6.03.00А» показало себя таким же безопасным, эффективным и надежным методом, но имеющим ряд преимуществ, касающихся простоты применения, доступности и возможности терапии у постели больного.

5. Использование электростимулятора «МВ6.03.00А» целесообразно:
 - в качестве метода физической реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями ДДЗП;
 - при лечении пациентов с хроническими болями (предположительно позволяет снизить количество применяемых НПВП и, следовательно, избежать возникновения возможных осложнений).

Список литературы

1. Баринов А. Н., Пархоменко К. А., Махнов К. А. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2014; 5 (49): 40–51.
2. Подчуфарова Е. В. Хронические боли в спине: патогенез, диагностика, лечение. *РМЖ*; 2003; 11 (25): 1395.
3. Мельникова Е. В. Рациональная терапия болей в спине. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2012; 4: 20–22.
4. Колесникова Н. В., Проняева Л. Г., Кудрявцева И. В. Транскutánная электростимуляция: прибор скэнор 075, в лечении болевых синдромов при дорсопатиях. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2009; 2 (12): 158–162.
5. Moore R. A., Smugar S. S., Wang H., Peloso P. M., Gammaitoni A., Moore R. A. Numbers-needed-to-treat analyses — Do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain*. 2009; 3: 151. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
6. Егорова Г. И., Максимов А. В., Кирьянова В. В. *Электростимуляция. Электроимпульсная терапия* (учебно-методическое пособие). Минск; 2008.
7. Купеев Р. В. Лазарофорез и электростимуляция в клинической практике (обзор литературы) *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 1: 158. DOI: 10.12737/6037.
8. Смирнов А. С., Юрков И. В., Мишина И. М. *Лечебное применение импульсных электрических токов низкого напряжения и низкой частоты: пособие*. СПб.: СПбГМУ; 2001.
9. Karavidas A, Parissis J, Arapi S, Farmakis D, et al. Effects of functional electrical stimulation on quality of life and emotional stress in patients with chronic heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy: A randomised, placebo-controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10 (7): 709–713. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.05.014.
10. Deley G., Kervio G., Verges B. et al. Neuromuscular adaptations to low-frequency stimulation training in a patient with chronic heart failure. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2008; 87 (6): 502–509. DOI: 10.1097/PHM.0b013e318174e29c.
11. Harris S., LeMaitre J. P., Mackenzie G. et al. A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2003; 9: 871–878.
12. Karavidas A., Raisakis G., Parissis J. et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2006; 13: 592–597.
13. Вишневецкий К. А. Применение интрадизальной накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей в реабилитации пациентов гемодиализа: Дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. Доступно по: <http://search.rsl.ru/ru/record/01006648856>. Ссылка активна на 06.01.17.
14. Общая физиотерапия: учебник. Под ред. Пономаренко Г. Н. СПб.: ИИЦ ВмедА; 2008.
15. Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. *Лабораторная диагностика анемий* (второе издание). М.: Тверь: Трида; 2009.
16. Остеопороз. Под ред. Лесняк О. М., Беневолентской Л. И. М.: ГЭ; 2010.
17. Klonoff E. A., Landrine H. Culture and gender diversity in commonsense beliefs about the causes of six illnesses. *J. Behav. Med*. 1994; 17 (4): 407–418. DOI: 10.1007/BF01858011.
18. Sjaastad O., Bakkevig L. S. Migraine without aura: comparison with cervicogenic headache. *Vågå study of headache epidemiology. Acta Neurol. Scand*. 2008; 6: 377–383. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00966.
19. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2013; 9: 629–808. DOI: 10.1177/0333/02413485658.
20. Pradaliar A., Wilier J. C., Boureau F., Dry J. Relationship between pain and obesity: an electrophysiological study. *Physiol. Behav*. 1981; 27: 961–964.
21. Коростелева, Н. Ю., Румянцев А. Ш., Шевякова Е. В., Дегтярева О. А. Физическая работоспособность у больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология*. 2008; 3: 66–71.
22. Натарева Э. В., Корягин А. А., Вигдорчик В. И., Хадарцев А. А., Карташова Н. М. Устройство для электролазерной миостимуляции. *Успехи современного естествознания*. 2004; 10: 128.
23. Кукушкин М. Л., Хитров Н. К. *Общая патология боли*. М.: Медицина, 2004.
24. Алексеев В. В. Мидокалм и миогенные болевые синдромы. *Русский медицинский журнал*. 2012; 20 (10): 500–504.
25. Porter G. A., Palmer B. F., Henrich W. L. Clinical relevance In: De Broe M. E., Porter G. A., Bennett W. M., Verpoeten G. A., eds. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003: 3–20.
26. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: Epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int*. 2005; 68 (98): 7–10. Доступно по: [http://www.kidney-international.theisn.org/article/S0085-2538\(15\)51256-8/fulltext](http://www.kidney-international.theisn.org/article/S0085-2538(15)51256-8/fulltext). Ссылка активна на 07.02.2017.



О. А. Шавловская

Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний

О. А. Шавловская, д.м.н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Therapy of anxiety disorders with herbal drugs

O. A. Shavlovskaya

Sechenov First Moscow State Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Резюме

Растительные лекарственные препараты отличаются от транквилизаторов небензодиазепинового ряда меньшей частотой нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Официальные препараты растительного происхождения рассматриваются в качестве альтернативной терапии кратковременных субсиндромальных или «неразвернутых» (мягких) тревожных состояний или используются для усиления эффективности рецептурных препаратов.

Ключевые слова: тревожные состояния, препараты растительного происхождения, витамины группы В.

Summary

Herbal medicinal drugs differ from non-benzodiazepine tranquilizers by lower rate of adverse events and drug interactions. Official herbal preparations are considered as an alternative therapy for a short-term subsyndromal or 'covert' (mild) anxiety disorders or used to enhance efficacy of prescription drugs.

Key words: anxiety disorders, herbal drugs, vitamins B.

Эмоции составляют неотъемлемый компонент и проявление жизнедеятельности человека. Разновидностей положительных эмоций всего две: радость и интерес. Отрицательные эмоции имеют более широкий спектр, чем положительные, и делятся на биологические (тревога, страх, страдание, гнев и их производные) и социальные (стыд, вина, боязнь утраты своего «я») [1]. Особое место среди них занимает тревога, являющаяся одним из наиболее древних эволюционных механизмов.

Тревога является обязательной составляющей интегративной реакции организма на стрессовое воздействие. Огромна роль дистресса (патологическая разновидность стресс-синдрома, который оказывает отрицательное влияние на организм, психическую деятельность и поведение человека вплоть до полной их дезорганизации) в формировании психовегетативных нарушений. Вегетативные изменения, следующие за дистрессом, очень разнообразны и могут проявляться практически во всех органах и системах организма [2]. Повышенная стрессодоступность и избыточные тревожные реакции ведут к формированию психовегетативного синдрома,

клинические проявления которого сопровождаются психическими и вегетативными симптомами [2]. Такими как усиленное или учащенное сердцебиение, потливость, ощущение нехватки воздуха, боль или дискомфорт в груди (в области сердца), тошнота (рвота) или другие желудочно-кишечные расстройства, ощущение головокружения, неустойчивости или приближающегося обморока, парестезиями, ознобом или приливами жара, учащенным мочеиспусканием, тремором [3].

Клинически тревожные расстройства (ТР) проявляются психическими и соматическими (вегетативными) симптомами, важной отличительной чертой которых является полисистемность [1, 3]. В качестве психических проявлений ТР наиболее часто выступают: опасения (беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения, трудности в сосредоточении и др.); беспокойство по мелочам; раздражительность и нетерпеливость; ощущение напряженности, скованности; суетливость; неспособность расслабиться; ощущение взвинченности или пребывания «на грани срыва»; невозможность сконцентрироваться; ухудшение памяти; быстрая утомляемость; страхи; навязчивые мысли, образы. Вегетативные

(соматические) проявления тревоги включают: потливость, холодные и влажные ладони; сухость во рту; ощущение «кома» в горле; чувство нехватки воздуха; напряжение и боль в мышцах; тошнота, понос, боли в животе; головокружение; предобморочное состояние; снижение либидо, импотенцию; напряжение и боль в мышцах; учащенное сердцебиение; приливы жара или холода.

Тревога, чувство внутреннего напряжения, раздражительность — жалобы, часто встречающиеся на приеме у врача. В течение жизни примерно у 50 % населения выявляются отдельные симптомы тревоги или синдромально очерченные тревожные расстройства [4]. Нередко субсиндромальные тревожные состояния скрываются за массивной вегетативной дисфункцией, формируя психовегетативный синдром, и при этом своевременно не диагностируются [5]. Проведенное в России исследование КОМПАС [6, 7] на более 10 тысячах пациентов амбулаторной и стационарной общесоматической сети выявило расстройства тревожно-депрессивного спектра у 45,9 % больных, завершённые депрессивные расстройства в 23,8 % случаев. Де-

прессивные расстройства при ишемической болезни сердца наблюдаются в 30,9% случаев, при артериальной гипертензии (АГ) — в 27,6%. В исследовании КООРДИНАТА, носившем проспективный характер, убедительно показано, что депрессивные и тревожные расстройства чаще всего не распознаются врачами общей практики и оказывают неблагоприятное влияние на течение сердечнососудистых заболеваний, в частности, АГ [6].

В основе формирования тревоги лежит нарушение баланса некоторых медиаторов: серотонина, норадреналина и ГАМК. Противотревожные препараты в основном реализуют свое действие именно через эти медиаторные системы. При лечении тревожных расстройств широко применяют различные психотропные препараты. Для купирования остро возникшей тревоги наиболее часто используют анксиолитики — производные бензодиазепа [8], из которых чаще других — феназепам и диазепам, реже назначаются транквилизаторы и антидепрессанты. Среди ГАМК-ергических анксиолитиков ведущее место занимают бензодиазепиновые транквилизаторы. Основным преимуществом бензодиазепиновых анксиолитиков является быстрое и реальное достижение терапевтического эффекта. Однако их использование затруднено из-за ряда побочных эффектов, возможного развития лекарственной зависимости и синдрома отмены, затрудняющих повседневную активность пациента. Ряд пациентов избегают приема бензодиазепинов, опасаясь развития симптомов привыкания, «поведенческой токсичности». Действительно, не все пациенты хорошо переносят используемые транквилизаторы бензодиазепинового ряда в силу быстрого развития побочных действий (вялость, мышечная слабость, нарушение внимания). В особенности это касается пациентов детского возраста [1] и лиц пожилого возраста [9], страдающих тревожными расстройствами. Пациенты часто опасаются развития у них нарушений координации в связи со страхом падения, появлением неустойчивости, опасаются развития симптомов зависимости [8]. Согласно данным ВОЗ, предпочтение лекарственным средствам растительного происхождения отдают до 80% населения планеты [10]. Но все-таки

не стоит упускать из виду тот факт, что по мере усложнения клинической картины и хронизации тревоги приоритет все в большей степени отдается антидепрессантам или комбинированной терапии.

В связи с этим все чаще поднимается вопрос об альтернативной терапии тревожных расстройств. В качестве такой альтернативы рассматриваются препараты растительного происхождения. Эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют перед назначением препаратов бензодиазепинового ряда рассмотреть возможности альтернативной терапии (небензодиазепиновые анксиолитики, препараты растительного происхождения). Одним из наиболее эффективных и безопасных альтернативных способов терапии субсиндромальных тревожных расстройств является использование растительных успокаивающих средств на основе валерианы, Melissa, пассифлоры, душицы, вереска либо пустырника [11]. Официальные препараты растительного происхождения, имеющие существенно меньше побочных эффектов, могут рассматриваться в качестве альтернативной терапии или использоваться для усиления эффективности рецептурных препаратов. Основным же показанием для применения этой категории препаратов являются кратковременные субсиндромальные или неразвернутые (мягкие) тревожные расстройства. Среди растительных препаратов, обладающих анксиолитическим и успокаивающим действием с выраженной седативной активностью, можно выделить ряд целебных растений, которые могут назначаться как в виде травяных сборов, так и в виде таблетированных форм.

Сегодня Melissa лимонная (*Melissa officinalis*) применяется в медицине преимущественно как снотворно-седативное средство и для лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств [12]. Melissa лимонная обладает анксиолитическим, ноотропным, антиоксидантным действиями [10]. Частота побочных эффектов при ее применении не отличается от таковой при применении плацебо [13]. В состав Melissa лимонной входят такие компоненты, как альдегиды монотерпиноидов, полифенольные соединения, флавоноиды, гликозиды монотерпена [14, 15].

Высказывается предположение, что Melissa оказывает угнетающее влияние на ацетилхолинэстеразу головного мозга и способна снижать активность никотиновых и мускариновых рецепторов в коре больших полушарий [16, 17]. Фитохимический анализ экстракт Melissa лекарственной выявил присутствие фенольных соединений, дубильных веществ, флавоноиды, алкалоиды и кумарины, но не других вторичных метаболитов, таких как антрахиноны и сапонины. Антиоксидантное, антиноцицептивное и противоопухолевое (антимутагенное) свойства Melissa лекарственной были продемонстрированы в экспериментальных исследованиях на мышах [18]. Melissa обладает также умеренным спазмолитическим и антимикробным действием, способностью стимулировать пониженный аппетит. Ее эффективность при функциональной диспепсии подтверждена результатами мета-анализа двойных слепых рандомизированных исследований [19].

В одном из исследований [20] представлен аналитический обзор, в котором дана характеристика (фитохимия, фармакологическая активность, фармакокинетика, токсичность) лекарственного растения Melissa лекарственная в условиях традиционного использования. Для анализа данных использовались материалы (печатные, электронные) статей по традиционной медицине, использующих Melissa лекарственную. Электронные базы данных включали статьи, цитируемые в Web of Science, PubMed, ScienceDirect, Google Scholar и Scopus, которые были опубликованы за период с 1956-го по 2015 год в разделе фармакологии и биохимии растений. Традиционное использование Melissa лекарственной было зафиксировано в основном в странах Европы, Средиземноморского региона и стран Ближнего Востока. Фитохимические исследования показали, что это растение содержит летучие вещества, тритерпеноиды, фенольные кислоты и флавоноиды, выделенных из Melissa лекарственной. В ряде клинических испытаний отмечены такие фармакологические действия, как анксиолитическое, противовирусное и спазмолитическое, а также влияние на настроение, познавательную способность и память. Основные предлагаемые механизмы,

реализующие эффекты Melissa лекарственной, связаны со стимуляцией ацетилхолина и ГАМК-рецепторов, а также с подавлением матричных металлопротеиназ-2. Данные научно-аналитического обзора продемонстрировали, что Melissa лекарственная может стать потенциальным источником для лечения широкого спектра заболеваний, в частности, тревожности [20].

Другим широко используемым природным средством, уменьшающим проявления тревоги и сопровождающих ее симптомов, является гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba*), известный как гинкго билоба. Стандартизированные экстракты используются в лечении широкого круга заболеваний, включая потерю памяти, снижение концентрации внимания, спутанность сознания, депрессию, тревожность, головокружение, шум в ушах и головную боль [21]. Экстракт гинкго уменьшает симптомы тревоги и стресса, снижая уровень гормона кортизола, и оказывает антиоксидантный, вазодилаторный, антиагрегантный, противовоспалительный эффекты. Активные компоненты гинкго билоба стабилизируют состояние митохондриальных мембран, защищают нейроны от ишемии, снижают вязкость крови, тормозят формирование β -амилоида, усиливают активность холинергической системы [22]. Действие гинкго, как полагают ученые, основано на увеличении потока крови, снижении ее вязкости, повышении уровня нейромедиаторов и уменьшении количества вредных свободных радикалов.

К повышенной утомляемости, тревожности, раздражительности, бессоннице, нарушениям памяти и способности концентрировать внимание приводит дефицит водорастворимых витаминов. Известно, что витамины группы В обладают нейротропным действием. Так, витамин В₁ необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина, который участвует в углеводном обмене и связанном с ним энергетическим, жировым, белковым, водно-солевым обменом, оказывает регулирующее воздействие на трофику и деятельность нервной системы. Витамин В₆ необходим для нормального функционирования центральной и периферической

нервной системы, участвует в синтезе нейромедиаторов. В фосфорилированной форме обеспечивает процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, простагландинов, обмена серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, ГАМК, гистамина, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот, снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда, способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму. Витамин В₁₂ участвует в строительстве белковых и жировых структур защитного миелинового слоя, производстве метионина [23].

Фолиевая кислота наряду с витаминами группы В способствуют активизации обменных процессов, повышает иммунитет и нивелирует влияние различных стрессорных воздействий. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FACIT (Folic Acid and Carotid Intimamedia Thickness) дана оценка влияния на когнитивные функции фолиевой кислоты у пожилых лиц за трехлетний период наблюдения [24]. Более выраженные изменения когнитивных функций (память, скорость сенсомоторной реакции, скорость комплексной реакции, скорость обработки информации и беглость речи) отмечены в группе пациентов, принимавших фолиевую кислоту, в сравнении с плацебо. Кроме того, прием фолиевой кислоты не оказал влияния на скорость сенсомоторной реакции, комплексную скорость реакции и беглость речи.

В настоящее время комбинация таких лекарственных растений, как Melissa лимонная в сочетании с гинкго билоба, с витаминами группы В, фолиевой кислотой используется в виде растительного препарата Доппельгерц® актив Антистресс (производитель «Квайссер Фарма», Германия; дистрибьютор в России ООО «Квайссер Фарма») [25]. В состав одной таблетки препарата входят следующие ингредиенты: сухой экстракт Melissa (40 мг), сухой экстракт гинкго билоба (20 мг), никотинамид (16 мг), кальций-Д-пантотенат (6 мг), витамин В₁ (1,1 мг), В₂ (1,4 мг), В₆ (1,4 мг), В₁₂ (2,5 мкг), фолиевая кислота (200 мкг), биотин

(50 мкг). Помимо вышеуказанных компонентов, входящий в состав биотин, взаимодействуя с витаминами группы В, способствует улучшению общего состояния здоровья, а никотинамид, участвуя в процессах окисления и восстановления в клетке и метаболизме аминокислот, жиров, белков, насыщении кислородом тканей, оказывает общеукрепляющее действие. В качестве биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Антистресс назначается с целью улучшения функциональной активности головного мозга, для восполнения дефицита витаминов, возникающих на фоне стресса, для повышения сопротивляемости организма при стрессовых ситуациях и постстрессового восстановления организма. Входящие в состав Доппельгерц® актив Антистресс компоненты обеспечивают его анксиолитическое, седативное, нейротропное и спазмолитическое действия. Рекомендации по применению Доппельгерц® актив Антистресс: одна таблетка один раз в день внутрь во время еды в течение двух месяцев; после перерыва в один месяц возможен повторный прием. Среди противопоказаний отмечены: детский возраст (до 14 лет), индивидуальная непереносимость компонентов препарата, беременность и период кормления.

Заключение

Официальные препараты растительного происхождения, имеющие существенно меньше побочных эффектов, могут рассматриваться в качестве альтернативной терапии или использоваться для усиления эффективности рецептурных препаратов. Основным же показанием для применения этой категории препаратов являются кратковременные субсиндромальные или неразвернутые (мягкие) тревожные расстройства.

Список литературы

1. Корабельникова Е. А., Будик А. М. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты тревожных расстройств // Лечащий врач. 2009; 9: 36–42.
2. Воробьева О. В. Стресс и расстройства адаптации // РМЖ. 2009; 17 (11): 789–793.
3. Вейн А. М., Дюкова Г. М., Воробьева О. В., Данилов А. Б. Панические атаки. Руководство для врачей. М., ЭйдосМедиа. 2004. — 403 с.



Доппельгерц® актив Антистресс

Уникальный комплекс витаминов
и лекарственных растений,
помогающих защитить организм от стресса



Комплекс содержит необходимые витамины и лекарственные травы, обладающие успокаивающими свойствами и улучшающие функциональную деятельность головного мозга, а также:

- восполняет дефицит витаминов, возникающий на фоне стресса
- способствует скорейшему восстановлению организма после стресса

Рекомендации по применению:

взрослым и детям старше 14 лет
по 1 таблетке 1 раз в день во время еды.

Продолжительность приема 2 месяца.
После перерыва в 1 месяц возможен повторный прием.



**Сделано в
Германии**

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

4. Авдеева Т., Кинкулькина М. А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных расстройств // *Врач*. 2008; 11: 49–52.
5. Соловьева Э. Ю. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство в общесоматической практике // *Consilium Medicum*. 2009; 11 (2): 37–42.
6. Ромасенко Л. В., Пархоменко И. М., Кадушина Е. Б. Терапия расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с артериальной гипертензией // *Фарма-тека*. 2012; 19: 32–35.
7. Чазов Е. И., Оганов Р. Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессий в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования // *Кардиология* 2007; 2: 14–18.
8. Ромасенко Л. В., Кадушина Е. Б., Пархоменко И. М. Новые возможности терапии генерализованного тревожного расстройства // *Лечащий врач*. 2013; 9: 116–118.
9. Лазебник Л. Б., Кузнецов О. О. Эффективность Ново-пассита в комплексной терапии пожилых больных // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 1999; 3.
10. Дикевич Е. А., Иванова Д. М. Применение препаратов растительного происхождения при лечении соматоформных расстройств // *РМЖ*. 2008; 16 (26): 1801–1805.
11. Медведев В. Э. Купирующий анксиолитический эффект препаратов растительного происхождения в общей медицинской сети. // *Consilium medicum*. 2011; 1: 24–28.
12. Schulz V. *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine*, ed. 5. Berlin, Springer, 2004.
13. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, et al. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized, placebo controlled trial. // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2003; 74 (7): 863–66.
14. Carnat A. P., Carnat A., Fraisse D. et al. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa Officinalis* L. subsp. *Officinalis*) tea. *Pharm Acta Helveticae* 1998; 72: 301–305.
15. Hohmann J, Zupko I, Redei D, et al. Protective effects of the aerial parts of *Salvia Officinalis*, *Melissa Officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation. // *Planta Med* 1999; 65: 576–78.
16. Perry N., Court G., Bidet N. et al. European Herbs with cholinergic activities: potential in dementia therapy. // *Int. J. Geriatric Psychiatry* 1996; 11: 1063–69.
17. Wake G., Court J., Pickering A. et al. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. // *J. Ethnopharmacol*. 2000; 69: 105–14.
18. de Carvalho N. C., Corrêa-Angeloni M. J., Leffa D. D. et al. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Melissa officinalis* in mice // *Genet. Mol. Biol*. 2011; 34 (2): 290–297. doi: 10.1590/S 1415–47572011000200021.
19. Gundermann K. J., Godehardt E., Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: A meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. // *Advances in Therapy* 2003; 1: 43.
20. Shakeri A., Sahebkar A., Javadi B. *Melissa officinalis* L. A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *J. Ethnopharmacol*. 2016; 188: 204–28. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.010.
21. Катунина Е. А. Гинкго билоба: итоги полувекового опыта применения. Поли-модальность эффектов гинкго билоба: экспериментальные и клинические исследования. // *Прил. к журналу Consilium medicum*. Неврология и ревматология. 2013; 2: 53–57.
22. Левин О. С. Применение экстракта *Ginkgo biloba* (EGb 761) для лечения когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *РМЖ*. 2009; 17 (20): 1356–61.
23. Шавловская О. А. Терапия тревожных состояний препаратами растительного происхождения // *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 25: 62–66.
24. Durga J., van Boxtel M. P. J., Schouten E. G. et al. Effect of 3 year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. // *Lancet*. 2007 Jan 20; 369 (9557): 208–216.
25. Доппельгерц актив Антистресс. Свидетельство о государственной регистрации КЗ.16.01.97.003.E.000054.02.17 от 21.02.2017.



Национальное общество по изучению
болезни Паркинсона и расстройств движений



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

IV Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений с международным участием

11-13 сентября 2017, Москва, гостиница «Космос»

Ключевые тематики

1. История изучения болезни Паркинсона и расстройств движений
2. Ранние биомаркеры болезни Паркинсона
3. Клинический полиморфизм болезни Паркинсона
4. Современные технологии нейромодуляции в лечении болезни Паркинсона
5. Возможности персонализированной фармакотерапии болезни Паркинсона
6. Реабилитация при расстройствах движений
7. Новые генетические и клеточные технологии при расстройствах движений
8. Инновационные подходы к лечению расстройств движений: от эксперимента к клинике

Инна Фисенко
Тел.: +7 (495) 646 01 55 доб. 194, e-mail: parkinson-congress@ctogroup.ru

www.parkinson-congress.ru

Антидепрессанты в профилактике мигрени

С. А. Макаров, ординатор кафедры нервных болезней
Е. Г. Филатова, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

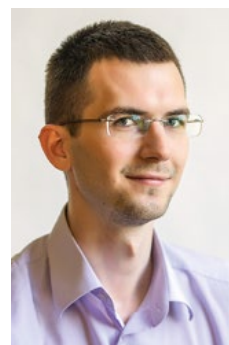
Antidepressants in prevention of migraine

S.A. Makarov, E.G. Filatova

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia



Е.Г. Филатова



С. А. Макаров

Резюме

В обзоре представлена современная информация о хронической мигрени и её лечении при помощи антидепрессантов. Обсуждаются механизмы анальгетического действия антидепрессантов. Подробно излагаются материалы об эффективности отдельных представителей антидепрессантов разных групп. Рассматриваются национальные рекомендации по лечению хронической мигрени в разных странах (Соединенных Штатах Америки, Европе, России).

Ключевые слова: антидепрессанты, хроническая мигрень.

Summary

The review presents current information on chronic migraine and its treatment with antidepressants. The mechanisms of analgesic action of antidepressants are discussed. Details of the effectiveness of individual representatives of antidepressants of different groups. National recommendations on chronic migraine treatment in different countries (United States of America, Europe, Russia) are considered.

Key words: antidepressants, chronic migraine.

Введение

Мигрень (М) — хроническое заболевание, которое характеризуется периодическими приступами головной боли с тошнотой, иногда рвотой, фото- и фонофобией. Это одна из самых распространенных форм первичной головной боли (ГБ), которой страдают около 10–15 % популяции. М не является фатальным заболеванием, однако она может значительно снижать качество жизни пациентов и нарушать их адаптацию. Тяжесть заболевания во многом определяется интенсивностью головной боли и частотой приступов. Если количество дней с головной болью в месяц больше 15, то говорят о хронической мигрени (ХМ). Распространенность ХМ составляет 1,4–2,2 % [1], при этом в России этот показатель в несколько раз выше и достигает 6,8 % [2, 3]. Ежегодно у 2,5 % пациентов М из эпизодической формы переходит в хроническую [4]. Частые приступы головной боли значительно снижают качество жизни пациентов, ведут к социальной дезадаптации. Доказано, что ХМ не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но и сопро-

вождается высокими затратами для здравоохранения и экономическими потерями для общества [5].

М является неизлечимым заболеванием в силу своей наследственной природы. Главной целью лечения является облегчение течения М, предотвращение хронизации заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Пациентам, у которых наблюдаются три и более интенсивных приступов ГБ в течение месяца или восемь и более дней в месяц с ГБ, а также с ХМ, назначают профилактическую терапию для уменьшения частоты и интенсивности приступов. Согласно американским, европейским, а также российским рекомендациям наибольшую эффективность для профилактики М имеют бета-блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты (АД), а также антигипертензивные средства (блокаторы ангиотензина II) [6–9].

Низкая приверженность пациентов лечению является существенной проблемой при лечении хронических заболеваний, в том числе и М [10]. В крупном исследовании, включавшем более 8500 пациентов с ХМ, по-

казано, что постоянно принимают профилактическую терапию только 26–29 % пациентов (шесть месяцев терапии) и 17–20 % (12 месяцев терапии). Наиболее часто для профилактики М используют антидепрессанты (45 %), антиконвульсанты (40 %) и антигипертензивные препараты (15 %).

Не было получено статистически значимых различий в приверженности к лечению при сравнении групп пациентов, получавших антидепрессанты, антиконвульсанты и антигипертензивные средства [11]. Эти данные свидетельствуют о безопасности приема антидепрессантов и антиконвульсантов, и прекращение их приема не связано с побочными эффектами, привыканием, психической и физической зависимостью. В этом же исследовании показано, что у пациентов с ХМ часто наблюдаются различные коморбидные заболевания: на третьем месте среди коморбидных ХМ заболеваний была депрессия (18 %), что, возможно, отчасти и объясняет высокую частоту использования АД с целью профилактики М и уменьшения прогрессирования заболевания.

Таблица 1.
Механизм фармакологического действия антидепрессантов

	SERT	NET	DAT	σ	5HT _{2A}	5HT _{2C}	5HT ₃	NOS	M1	H ₁	α_1	α_2
Амитриптилин	+	+			(+)	(+)	(+)		+	+	+	+
Венлафаксин	+	+										
Дулоксетин	+	+										
Мапротилин	+	+							+	+	+	
Миансерин					+	+	+			+	+	+
Миртазапин					+	+	+			+		+
Милнаципран	+	+										
Пароксетин	+	+						+	+			
Сертралин	+		+	+								
Тразодон	+				+	+				+	+	
Флувоксамин	+			+								
Флуоксетин	+	+				+						
Циталопрам	+									+		
Эсциталопрам	+											

Примечание: SERT — транспортер серотонина; NET — транспортер норадреналина; 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ — серотониновые рецепторы; σ — сигма-рецепторы; DAT — транспортер дофамина; NOS — синтаза оксида азота; M1 — мускариновый холинорецептор; H₁ — гистаминовый рецептор; α_1 , α_2 — адренорецепторы.

Механизм анальгетического действия антидепрессантов

Эффективность АД при лечении хронических болевых синдромов, по данным различных авторов, достигает 75 % [12]. Известно, что противоболевой эффект реализуется несколькими путями: в связи с редукцией коморбидной депрессии; благодаря способности потенцировать действие как экзогенных, так и эндогенных (опиоидных пептидов) анальгетиков и, что наиболее важно, в результате активации антиноцицептивных систем [12]. Активация серотонинергических, норадренергических и дофаминергических антиноцицептивных систем в результате приема АД приводит к уменьшению центральной сенситизации, которая в настоящее время является общепризнанным механизмом поддержания болевых синдромов в хроническом состоянии [13].

К группе АД относятся множество лекарственных средств с различной химической структурой, разными механизмами антидепрессивного и анальгетического действия. Помимо ингибирования транспортера серотонина (SERT), норадреналина (NAT) и дофамина (DAT) антидепрессанты могут взаимодействовать с сигма-рецепторами, серотониновыми рецепторами, ингибировать синтазу оксида азота (NOS), тем самым проявляя

свои индивидуальные терапевтические свойства. Блокирование мускариновых холинорецепторов, гистаминовых H₁, а также α -адренорецепторов объясняет наличие некоторых специфических побочных эффектов [14] (табл. 1).

Лечение АД опосредованно приводит к уменьшению плотности бета-адренорецепторов и адреналин-стимулированного ответа циклической АМФ. При длительном лечении антидепрессантами также уменьшается плотность 5-HT₂-рецепторов (но не 5-HT₁-) [15].

Другие нейрохимические взаимодействия АД включают увеличение активности ГАМК-В-рецепторов, влияние на гистаминовые рецепторы и усиление нейрональной чувствительности к субстанции Р. Они также взаимодействуют с эндогенной аденозиновой системой, ингибируют нейрогенный обратный захват аденозина, в результате чего усиливают электрофизиологическую активность. Это обеспечивает антиноцицептивный эффект вследствие активации аденозиновых A1-рецепторов (в результате ингибирования аденилатциклазы) [16].

Наиболее изученной группой АД являются ТЦА. Механизм их анальгетического действия представлен в табл. 2.

ТЦА являются эталоном АД с противоболевым действием. Их эффективность в лечении болевых синдромов связана с воздействием на большое

количество различных звеньев антиноцицептивной системы (табл. 2), главными из которых являются серотонин и адренергические синапсы.

Изначально считали, что механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) связан с ингибированием транспортера серотонина (SERT), в результате чего увеличивалась концентрация серотонина в синаптической щели. Однако впоследствии выяснилось, что препараты из группы СИОЗС имеют сложный механизм действия. Было установлено, что SERT находится не только на аксоне серотонинергического нейрона, но также на соматодендритной части этого нейрона. В начале терапии СИОЗС ингибируется SERT соматодендритной части нейрона, что приводит к увеличению концентрации серотонина в ней. Затем происходит десенситизация соматодендритной части мембраны серотонинергического нейрона: уменьшается количество серотониновых ауторецепторов. На следующем этапе восстанавливается нормальная импульсная активность нейрона, что усиливает аксональный транспорт серотонина и приводит к увеличению концентрации в аксональной синаптической щели. Далее происходит десенситизация серотониновых постсинаптических рецепторов, и восстанавливается нормальная работа серотонинергического синапса.

Таблица 2.
Участие различных компонентов в формировании анальгетического действия трициклических антидепрессантов [17]

Компонент	Механизм действия
Серотонинергический	Ингибируют обратный захват серотонина Нарушают взаимодействие серотонина с рецепторами
Адренергический	Взаимодействуют с α_2 -адренорецепторами
Опиоидергический	Изменяют плотность опиоидных рецепторов Увеличивают содержание опиоидов в некоторых структурах мозга
Система возбуждающих аминокислот	Взаимодействуют с NMDA-рецептором
Аденозиновая система	Ингибируют обратный захват аденозина
Натриевые каналы	Блокируют натриевые каналы
Кальциевые каналы	Увеличивают плотность кальциевых каналов L-типа
Другие компоненты	Блокируют гистаминовые, холинергические никотиновые и мускариновые рецепторы

Все вышеперечисленные стадии восстановления работы серотонинергического синапса требуют некоторого времени, поэтому при приеме СИОЗС вначале проявляются только побочные эффекты лекарственного препарата, связанные с постепенным восстановлением нормальной работы синапса.

Однако СИОЗС осуществляют свое противоболевое действие через один нейромедиатор — серотонин. В многочисленных исследованиях (см. ниже) СИОЗС уступают по эффективности АД с двойным действием — селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Действие на две моноаминовые системы приближает их по эффективности к ТЦА, однако отсутствие действия на другие рецепторы (табл. 1) выгодно отличает их от ТЦА отсутствием многих побочных эффектов, свойственных данной группе препаратов.

Несмотря на вышеперечисленные свойства антидепрессантов, механизм профилактического действия в отношении приступов М остается неясным. Безусловно, что анальгетическое действие АД не зависит от их прямого антидепрессивного эффекта, так как антидепрессанты для профилактики болевых синдромов назначают в небольших дозах (по сравнению с теми, что используют при лечении депрессии), и противоболевой эффект развивается значительно раньше, чем антидепрессивный [18].

Антидепрессанты в профилактике мигрени: обзор эффективности

Впервые анальгетический эффект был обнаружен у ТЦА. Они показали хорошую эффективность в отношении

многих нозологических форм, сопровождающихся хроническим болевым синдромом. Мета-анализ, опубликованный в 2010 году, включивший 37 исследований и 3 176 пациентов с головной болью, продемонстрировал уменьшение болевого синдрома на 50 % у 40–70 % пациентов при приеме ТЦА. Также отмечено нарастание анальгетического эффекта со временем: на шестом месяце оно было выше по сравнению с первым месяцем терапии [19]. Важной информацией для клиницистов является одинаковая эффективность ТЦА как для головной боли напряжения (ГБН) и мигрени, так и для смешанной головной боли. В реальной клинической практике, особенно при головной боли ежедневного характера, могут возникать значительные трудности в точной дифференциальной диагностике типа головной боли; ТЦА могут быть назначены при любой из перечисленных головных болей. Проведенный мета-анализ позволил также сделать вывод о том, что, несмотря на большое количество побочных эффектов (сухость во рту, неустойчивость, желудочно-кишечные проблемы и др.), пациенты, принимающие ТЦА, не отказываются от их приема чаще, чем при использовании других АД [19].

Одним из первых ТЦА, который стал использоваться для профилактики М, является амитриптилин. Исследования данного препарата ведутся с 1968 года и, несмотря на его побочные эффекты, он остается одним из самых эффективных препаратов [20]. Амитриптилин не только воздействует на болевой синдром при мигрени, но и уменьшает некоторые

сопровождающие симптомы. Так, показана высокая эффективность амитриптилина у пациентов с вестибулярной М: при его применении уменьшались не только частота и тяжесть приступов, но и выраженность головокружения [21].

По данным финских исследователей, препаратами первой линии для профилактики М являются амитриптилин и кандесартан [22]. Японское общество головной боли и Американская неврологическая ассоциация подтверждают эффективность амитриптилина как препарата первой линии [23] для лечения М.

В небольшом российском исследовании [24] сравнивали эффективность амитриптилина (12,5–25,0 мг в сутки), *флуоксетина* (10–20 мг в сутки) и *мапротилина* (10–25 мг в сутки) у пациентов с М. После курса лечения в течение 12 недель были получены результаты: количество приступов М уменьшилось на 50 % и более у 71 % пациентов из группы, получавшей амитриптилин, 56 % в группе, получавшей флуоксетин и 38 % у пациентов, получавших мапротилин. Эффективность флуоксетина показана и в других исследованиях, в одном из которых [25] пациентов с М разделили на две группы, одна из которых получала флуоксетин в дозе 20 мг в сутки, а другая плацебо; через три месяца в группе, получавшей флуоксетин, был отмечен положительный результат (по сравнению с плацебо). В научной литературе обсуждалась идея комбинированного применения амитриптилина и флуоксетина с целью профилактики М. В исследовании A. V. Krymchantowski и со-

авт. применяли амитриптилин в дозе 40 мг в сутки в одной группе пациентов с хронической М, в другой амитриптилин 40 мг в сутки и флуоксетин 40 мг в сутки [26]. Через 45 дней было достигнуто значительное уменьшение выраженности приступов М, однако значения индекса головной боли (частота приступов $\times$ интенсивность приступов) в двух исследуемых группах были статистически незначимыми ($P > 0,207$).

В своем исследовании S. Tarlaci сравнивал эффективность венлафаксина (75–150 мг в сутки) и эсциталопрама (10–20 мг в сутки) [27]. В исследовании участвовали 93 пациента с М (группа венлафаксина, $n = 35$; группа эсциталопрама, $n = 58$). Через три месяца лечения в группе венлафаксина было отмечено уменьшение частоты ($P < 0,0001$), интенсивности ($P < 0,0001$) и длительности ($P < 0,0001$) головной боли. В группе эсциталопрама были получены следующие данные: уменьшение частоты ($P < 0,026$), длительности ($P < 0,002$) и интенсивности ($P < 0,027$) головной боли по сравнению с исходным уровнем. Оба препарата показали свою эффективность в профилактике мигренозных приступов.

В исследовании L. C. Adelman с соавт., которое включало более 100 пациентов, показано, что у 54 % пациентов после шести месяцев терапии венлафаксином отмечено уменьшение приступов головной боли на 50 % и более [28]. Кроме того, было замечено, что нет существенной разницы в эффективности препарата у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами и без них. В другом исследовании S. N. Ozyalcin с соавт. изучали эффективность венлафаксина в профилактике М [29]. Пациентов разбили на три группы: плацебо ($n = 19$), группа, получавшая венлафаксин 75 мг в сутки ($n = 20$), и группа, получавшая венлафаксин в дозе 150 мг в сутки ($n = 21$). Через 10 недель при оценке результатов терапии в группах, получавших венлафаксин, было отмечено значительное уменьшение частоты и интенсивности головной боли.

Помимо большой эффективности, в качестве препарата для терапии хронической боли венлафаксин

обладает рядом дополнительных преимуществ. Во многих исследованиях была показана эффективность препарата в лечении тревоги и депрессии — состояний, высококоморбидных с хронической болью. Кроме того, венлафаксин предоставляет возможность гибкого дозирования. В клинических испытаниях была показана эффективность большого диапазона доз венлафаксина: от 75 до 225 мг в сутки. В дополнение количество препаратов, с которыми может возникнуть нежелательное взаимодействие, у венлафаксина меньше по сравнению с ТЦА, что делает возможным комбинацию венлафаксина с препаратами других групп для усиления терапевтического эффекта и коррекции коморбидных и сопутствующих заболеваний [30, 31].

Другой АД из группы СИОЗСН — дулоксетин, хорошо зарекомендовавший себя при лечении болевой диабетической полинейропатии, также показал эффективность при профилактике М [32]: в исследовании авторы изучали действие этого препарата у пациентов с эпизодической М (4–10 приступов в месяц). Все пациенты ($n = 22$) получали дулоксетин в дозе 60–120 мг в сутки (средняя доза 110 мг в сутки). Значительное снижение интенсивности, частоты ($с\ 9,2 \pm 2,7$ в месяц до $4,5 \pm 3,4$) и продолжительности приступов было отмечено уже через месяц терапии. У 52 % пациентов отмечалось уменьшение приступов на 50 % и более. Таким образом, профилактика высокими дозами дулоксетина может быть использована у пациентов с мигренозными приступами без аффективных расстройств (депрессии). В другом исследовании M. Cugone с соавт. изучали эффективность дулоксетина у пациентов с ХМ и абзусным компонентом. Установлено, что у ряда пациентов ($n = 14$) было выявлено обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), и эффективность данного препарата в этой группе пациентов была равна нулю, в то время как у пациентов без ОКР ($n = 36$) эффективность через месяц терапии составила 77 % (уменьшение выраженности головной боли на 50 % и более) [33].

В российском исследовании А. Р. Артеменко с соавт. получены данные об эффективности дулоксетина у пациентов с ХМ и злоупотреблением лекарственными препаратами ($n = 46$) [34]. После трех месяцев терапии дулоксетином (60 мг в сутки) удалось достичь уменьшения дней с головной болью с $25,8 \pm 5,3$ в месяц до $10,5 \pm 3,9$ ($p < 0,001$), частота мигренозных приступов уменьшилась с $11,3 \pm 3,8$ в месяц до $6,8 \pm 2,5$ ($p < 0,001$), а также удалось уменьшить потребление лекарственных средств с $46,6 \pm 14,7$ в месяц до $8,5 \pm 10,6$ ($p < 0,001$). Уменьшение числа дней с головной болью на 50 % и больше было отмечено у 50 % пациентов. Возможно, более низкое значение эффективности дулоксетина в отечественном исследовании связано с тем, что в выборке не были идентифицированы пациенты с ОКР, которые оказались резистентными к проводимой терапии.

Эффективность сертралина оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (50 мг в сутки в течение первых четырех недель, затем в дозе 100 мг в сутки также в течение четырех недель). К сожалению, в данном исследовании (и других таких исследованиях) не было получено достоверного положительного результата в отношении улучшения приступов М при использовании сертралина [35].

В научной литературе представлено описание случая 25-летнего пациента с М и большой депрессией. При попытке назначения многих АД происходила эксацербация приступов М. Применение низких доз мirtазапина привело к выраженному клиническому эффекту как в отношении депрессии, так и уменьшения выраженности мигренозных приступов [36].

В своем исследовании E. R. Engel с соавт. оценивали эффективность милнаципрана у пациентов с эпизодической ($n = 38$; количество дней с головной болью — 9,9) и хронической М ($n = 7$; количество приступов — 5,9) [37]. Все пациенты принимали препарат в дозе 100 мг в сутки. Через четыре недели были получены следующие результаты: уменьшились количество дней с головной болью ($-4,2$ дня; $P < 0,001$) и частота ми-

Таблица 3.
Критерии, используемые для оценки эффективности профилактической фармакологической терапии [7]

Группа 1	Средняя и высокая эффективность с хорошей доказательной базой с низкими (средними) выраженностью и частотой побочных эффектов	ТЦА — амитриптилин
Группа 2	Эффективность ниже, чем в группе 1, или ограниченные исследования эффективности, или умеренные (выраженные) побочные эффекты	СИОЗС — флуоксетин
Группа 3	Клиническая эффективность основана на консенсусе или клиническом опыте, но отсутствуют крупные исследования в соответствии с требованиями доказательной медицины	ТЦА — нортриптилин, докседин, имипрамин СИОЗС — флувоксамин, пароксетин, сертралин, тразодон СИОЗСН — венлафаксин, мirtазапин
Группа 4	Средняя и высокая эффективность, хорошая доказательная база, но выраженные побочные эффекты	—
Группа 5	Нет статистической разницы между препаратом и плацебо	—

гребенных приступов (–2,2 дня; $P < 0,003$). Таким образом, милнаципран показал высокую эффективность в отношении профилактики мигренозных и немигренозных головных болей.

J. Bánk с соавт. в двойном слепом исследовании сравнивали *флувоксамин* с амитриптилином у пациентов с ХМ. После курса лечения были получены достоверное уменьшение приступов головной боли и ее интенсивности в обеих группах по сравнению с исходным уровнем [38].

В исследовании D'Amato C. Colucci с соавт. сравнивали эффективность флунаризина (5 мг в сутки) и *циталопрама* (20 мг в сутки) у 30 пациентов без клинически выраженной депрессии [39]. В группе пациентов, получавших циталопрам, через два месяца лечения было отмечено значительное улучшение течения приступов М, а максимальный результат наблюдался с третьего месяца терапии. Сопоставимый результат был получен в группе, получавшей флунаризин, через один месяц терапии с развитием максимального эффекта ко второму месяцу терапии.

Пароксетин (20 мг в сутки) также показал свою эффективность в отношении профилактики М [40]. Причем противотревожный эффект пароксетина вносил незначительный вклад в отношении уменьшения частоты приступов (уменьшал количество приступов как у пациентов с тревожными расстройствами, так и без них).

Применение ингибиторов МАО значительно ограничено их побочными эффектами, а также необходимостью соблюдения специальной диеты. Для профилактики болевых синдромов они практически не применяются.

Таблица 4.
Основные лекарственные средства, применяемые для профилактического лечения мигрени [42]

Лекарственное средство	Доза, мг	Уровень доказательности
β-блокаторы		
Пропранолол	40–240	A
Метопролол	50–200	A
Блокаторы ангиотензина		
Кандесартан	16	A
Антидепрессанты		
Амитриптилин	10–100	B
Венлафаксин	75–150	B
Антиконвульсанты		
Топирамат	25–100	A
Вальпроат натрия	500–1800	A

Для всех препаратов, применяемых для профилактического лечения М, установлено, что минимальный курс лечения составляет 3–6 месяцев [41].

Клинические рекомендации

В США Консорциум по головной боли классифицировал АД на пять групп по эффективности и доказанности их применения для профилактики ХМ (табл. 3).

В большинстве стран Европы существуют собственные рекомендации, одобренные национальными неврологическими обществами. Были предприняты попытки создания общеевропейских рекомендаций. Наиболее часто назначаемые препараты для профилактического лечения М и их дозы, по данным Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), указаны в табл. 4 [42].

В российских рекомендациях, опубликованных на сайте Министерства здравоохранения в 2016 году, АД амитриптилин и венлафаксин относят

ко второй линии терапии. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) не имеют доказательной базы в профилактике М, но могут применяться при сопутствующих психических нарушениях (тревно-депрессивные расстройства, панические атаки, генерализованное тревожное расстройство) [9] (табл. 5).

Заключение

По данным мета-анализа [19, 43], ТЦА (в частности, амитриптилин) обладают самой большой эффективностью в отношении профилактики приступов М. Амитриптилин также обладает низкой стоимостью, но выраженные побочные эффекты ограничивают возможности его применения у пациентов с М.

Из группы СИОЗСН заслуживает внимания венлафаксин: в дозе менее 150 мг в сутки он проявляет свойства СИОЗС, при увеличении дозы (выше 150 мг в сутки) он оказывает свое действие не только на серотонинергиче-

Таблица 5.
Лекарственные средства, рекомендованные для профилактики мигрени в РФ [9]

Препараты	Суточная доза, мг
В-блокаторы	
Метопролол	50–200
Пропранолол	40–240
Антагонисты рецепторов ангиотензина II Кандесартан	16
Антиконвульсанты	
Вальпроевая кислота	500–800
Топирамат	25–100
Антидепрессанты	
Амитриптилин	50–150
Венлафаксин	75–150
Ботулинический токсин типа А* Онаботулоксин типа А	155–195 Ед

Примечание: * — только для лечения ХМ.

ские синапсы, но также ингибирует обратный захват норадреналина, что обуславливает более выраженный эффект при лечении хронической боли, чем воздействие только на серотониновое звено [44]. АД с двойным механизмом оказывают более длительное обезболивающее действие, чем те, что воздействуют только на одну из аминергических систем [45]. Кроме того, венлафаксин взаимодействует с опиоидными рецепторами (μ -, κ -1, κ -3 и дельта-подтипы опиоидных рецепторов), что повышает болевой порог [46]. В больших дозах анальгетический эффект венлафаксина сопоставим с эффектом амитриптилина. Особую роль имеет также лекарственная форма вещества. Препараты пролонгированного действия (Ньювелонг®) лучше переносятся, имеют линейную фармакокинетику (нет пика концентрации лекарственного вещества), а также действуют в течение 24 часов [47].

В препарате Ньювелонг® впервые была использована уникальная технология «Осмодекс». Высвобождение венлафаксина происходит через маленькое отверстие в таблетке, сделанное лазером. Данная технология позволяет венлафаксину высвобождаться с контролируемой скоростью на протяжении всего тонкого кишечника, что улучшает его переносимость. А однократный прием повышает приверженность пациентов к терапии.

Дулоксетин. Препарат официально зарегистрирован для лечения болевых синдромов (болевая диабетическая

полиневропатия); в стандартной дозировке 60 мг в сутки способен вызвать хороший регресс головных болей уже в течение первого месяца приема препарата независимо от сопутствующей депрессии, однако при М изучен недостаточно.

Антидепрессанты СИОЗС обладают наименьшими противоболевыми свойствами при профилактике М, так как оказывают эффект только через серотонинергические механизмы, в связи с чем не входят в стандартную профилактическую терапию. Наиболее часто и с положительным эффектом при М использовали флуоксетин. Эсциталопрам также может быть эффективен у пациентов с М; его особый состав (S-изомер) позволяет добиться клинического эффекта, применяя минимальные дозы препарата. Это может быть особо востребовано у пациентов с сочетанной патологией.

СИОЗС являются препаратами первого ряда при лечении панических атак. В то же время известно, что паническое расстройство в 3,76 раза чаще выявляется у пациентов с М по сравнению с лицами, не страдающими М [48]. Поэтому при лечении пациентов с М и паническими расстройствами врач становится перед выбором: назначение препаратов первой линии для лечения М неэффективно для лечения панических атак, и, напротив, препараты, эффективные для лечения панических атак (СИОЗС), показали низкую эффективность в отношении приступов М. Это обстоятельство оправдывает назначение АД

из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) этой группе пациентов (М с паническими атаками), так как СИОЗСН показали свою эффективность в отношении лечения хронических болевых синдромов, а также панических атак. По данным Американской ассоциации психиатров и Американского общества неврологов (Американского общества головной боли), только препарат венлафаксин входит в рекомендации для лечения как панических атак, так и М [49, 50].

Применение триптанов для купирования мигренозного приступа и использование антидепрессантов СИОЗС и СИОЗСН следует осуществлять с большой осторожностью из-за их синергичного воздействия на серотониновые синапсы. Совместный прием может приводить к развитию такой нежелательной и опасной для жизни реакции, как серотониновый синдром, который проявляется оглушенностью, галлюцинациями, судорожными приступами, значительной лабильностью артериального давления, тахикардией, потливостью, нечеткостью зрения, мышечными спазмами, тремором, нарушением координации, болью в желудке, тошнотой, рвотой и диареей [51]. Американской ассоциацией FDA описаны 27 случаев серотонинового синдрома при совместном приеме триптанов и СИОЗС / СИОЗСН, причем половине пациентов потребовалась госпитализация [52].

Выводы

Антидепрессанты должны назначаться в профилактической терапии мигрени с учетом коморбидных заболеваний. Отсутствие депрессии не является противопоказанием для назначения антидепрессантов, так как анальгетический эффект антидепрессантов развивается независимо от антидепрессивного эффекта.

Антидепрессанты, вопреки ложному предубеждению врачей и пациентов, хорошо переносятся. Комплаентность пациентов, принимающих антидепрессанты, не отличается от комплаентности пациентов, принимающих антиконвульсанты и антигипертензивные препараты.

Ньювелонг®

первый СИОЗСиН с комплексным механизмом действия для лечения хронического болевого синдрома ^{1,2,3}

Быстро вернет радость жизни!



МОЯ МАМА УЛЫБАЕТСЯ

1. Gultekin H, Ahmedov V. Role of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. Yakugaku Zasshi. 2006 Feb;126(2):117-21

2. Galvez R, Caballero J, Atero M, Ruiz S, Romero J. Venlafaxine extended release for the treatment of chronic pain. Actas Esp Psiquiatr. 2004 Mar-Apr;32(2):92-7

3. Венлафаксин — первый синтезированный антидепрессант из группы СИОЗСиН (1993г.)

Антидепрессанты назначаются в относительно небольших дозах (по сравнению с таковыми при лечении депрессивных расстройств) для модуляции собственной антиноцицептивной системы, усиления нисходящего активирующего влияния ЦНС, уменьшения центральной и периферической сенситизации, активации синапто- и нейрогенеза (нейропластичности).

В настоящее время нет крупных исследований, посвященных проблеме профилактики мигренозных приступов с использованием антидепрессантов. Это связано с тем обстоятельством, что основным показанием для назначения антидепрессантов являются депрессивные расстройства. Антидепрессанты применяются для профилактики мигрени за рамками официальных инструкций к препаратам (off-label), что ограничивает возможности проведения крупных исследований, отвечающих критериям доказательной медицины. Однако имеющиеся данные говорят об эффективности препаратов данной группы.

Список литературы

1. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52: 1456–1470.
2. Куцмелов И. Б., Табеева Г. Р. Эпидемиология первичных головных болей. *Боль*, 2004; 4 (5): 25–31.
3. Осипова В. В. Головные боли. В: *Боль (практическое руководство для врачей)* / Под редакцией Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с.
4. Артеменко А. Р., Куренков А. Л., Антипова О. С. Диагностика и лечение хронической мигрени. Москва, Горячая линия — Телеком, 2014, 206 с.
5. Blumenfeld A., Varon S., Wilcox T., Buse D., Kawata A., Manack A., Lipton R. (2010). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 31 (3), 301–315.
6. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78: 1337–1345.
7. Colombo B, Annovazzi PO, Comi G. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. *Neurol. Sci.* 2004 Oct; 25 Suppl. 3: S171–5.
8. Antonaci F, Dumitache C, De Cillis I, Allena M. A review of current European treatment guidelines for migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2010; 11 (1): 13–19.
9. Клинические рекомендации «Мигрень у взрослых». Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=199#/text>. Ссылка активна на 11.04.17.
10. Dimatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med. Care* 2004; 42: 200–209.
11. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015 May; 35 (6): 478–88.
12. Вейн А. М., Вонесенская Т. Г., Голубев В. А., Дюкова Г. М. Депрессия в неврологической практике. 3-е издание. МИА. Москва. 2007 197 с.
13. Latisheva N., Kurenkov A., Filatova E. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J. Headache Pain* 2008, N9, p. 295–300.
14. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application / Stephen M. Stahl; with illustrations by Nancy Muntner. 4th ed.
15. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22: 491–512.
16. Tawio YO, Levine JD. Further confirmation of the role of adenylyl cyclase and of cAMP-dependent protein kinase in primary afferent hyperalgesia. *Neuroscience* 44: 131–135.
17. Smith H., C., G. McCleane. Antidepressants as Analgesics. *Practical Management of Pain*, 38, 530–542.e4.
18. Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, Eberlein K, Tulsy J, Hasselblad V. *Drug Treatments for the Prevention of Migraine Headache*. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 1999 Feb.
19. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Barbano E, O'Malley PG. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Oct 20; 341: c5222.
20. Magyar M, Csépanyi É, Gyüre T, Bozsi G, Bereczki D, Ertsey C. Tricyclic antidepressant therapy in headache. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2015 Dec; 17 (4): 177–82.
21. Salmito MC, Duarte JA, Morganti LO, Brandão PV, Nakao BH, Villa TR, Ganança FF. Prophylactic treatment of vestibular migraine. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2016 Jun 2; pii: S1808–8694(16)30103–3.
22. Update on Current Care Guideline: Migraine. *Duo-decim*. 2015; 131 (19): 1823–5.
23. Nagata E. Antidepressants in migraine prophylaxis. *Brain Nerve*. 2009 Oct; 61 (10): 1131–4.
24. Amelin AV, Skoromets AA, Korenko LA, Tumelevich BC, Gonchar MA. [A comparative efficiency of amitriptyline, fluoxetine and maprotiline in prevention of migraine in attack-free period]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im SS Korsakova*. 2000; 100 (8): 20–3.
25. d'Amato CC, Piza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*. 1999 Nov-Dec; 39 (10): 716–9.
26. Krymchantowski AV, Silva MT, Barbosa JS, Alves LA. Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study. *Headache*. 2002 Jun; 42 (6): 510–4.
27. Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin. Neuropharmacol.* 2009 Sep-Oct; 32 (5): 254–8.
28. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache*. 2000 Jul-Aug; 40 (7): 572–80.
29. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005 Feb; 45 (2): 144–52.
30. Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Эффективность Венафаксина при хронической ежедневной головной боли. *Лечение нервных болезней*. 2008, № 1 (33) стр. 26–32.
31. Латышева Н. В. Венафаксин в лечении хронической боли. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2013; № 2 (12), с. 24–29.
32. Young WB, Bradley KC, Anjum MW, Gebeline-Myers C. Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression: a prospective study. *Headache*. 2013 Oct; 53 (9): 1430–7.
33. Curone M, Tullio V, Savino M, Pioletti-Cecchini A, Bussone G, D'Amico D. Outcome of patients with chronic migraine with medication overuse and depression after duloxetine: influence of coexisting obsessive compulsive disorder. *Neurol. Sci.* 2013 May; 34 Suppl. 1: S175–7.
34. Artemenko AR, Kurenkov AL, Nikitin SS, Filatova EG. [Duloxetine in the treatment of chronic migraine]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S Korsakova*. 2010; 110 (1): 49–54.
35. Landy S, McGinnis J, Curlin D, Laizure SC. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache*. 1999 Jan; 39 (1): 28–32.
36. Lévy E, Margolese HC. Migraine headache prophylaxis and treatment with low-dose mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003 Sep; 18 (5): 301–3.
37. Engel ER, Kudrow D, Rapoport AM. A prospective, open-label study of milnacipran in the prevention of headache in patients with episodic or chronic migraine. *Neurol. Sci.* 2014 Mar; 35 (3): 429–35. doi: 10.1007/s10072–013–1536–0. Epub 2013 Sep 13.
38. Bánk J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache*. 1994 Sep; 34 (8): 476–8.
39. Colucci D'Amato C, Piza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Ruggiero A. Migraine prophylactic therapy: citalopram versus flunarizine. *Headache Q*. 2000. 11: 213–215.
40. Park HJ, Lee ST, Shim JY, Kim B, Hwang SH, Kim SH, Park JE, Park JH, Jung SH, Ahn JY, Chu K, Kim M. The Effect of Paroxetine on the Reduction of Migraine Frequency is Independent of Its Anxiolytic Effect. *J. Clin. Neurol.* 2006 Dec; 2 (4): 246–51.
41. Silberstein SD. The US Headache Consortium. Practice Parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology*. 2000; 55: 754–762.
42. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 968–981.
43. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, Sehgal N, Kuester J. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015 Jul 14; 10 (7): e0130733.
44. Redrobe JP, Bourin M, Colombel MC, Baker GB. Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Jul; 138 (1): 1–8.
45. Макаров С. А., Чурюканов М. В., Чурюканов В. В. Антидепрессанты в лечении боли. *Российский журнал боли*. 2016, № 3–4 (51), с. 74–84.
46. Gultekin H, Ahmedov V. Role of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. *Yakugaku Zasshi*. 2006 Feb; 126 (2): 117–21.
47. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Venlafaxine XR208 Study Group Ann. Clin. Psychiatry*. 1997 Sep; 9 (3): 157–64.
48. Smithman TA, Kolivas ED, Bailey JR. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache*. 2013 Jan; 53 (1): 23–45.
49. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder, 2nd edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2009.
50. Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012; 78: 1337–1345.
51. https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2136-0,2296-0. Ссылка активна на 25.04.17.
52. U. S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans). FDA ALERT [7/2006]: Potentially life-threatening serotonin syndrome with combined use of SSRIs or SNRIs and triptan medications. July 2006, updated January 21, 2010.
53. Osmotic Device containing Venlafaxine and an antipsychotic agent: Brevin USA n.6.572.890 (Conesco in data 3.06.2003) and 7,008.641 (Conesco in data 7.03.2006).
54. Jyoti Patel. Evaluation and Development of Osmotic drug delivery of venlafaxine Hydrochloride Tablet. *Asian J. Pharm. Res.* 2013; Vol. 3: Issue 2, Pg 89–97.



Синтез фармакологической поддержки и проприоцептивного нейромышечного перевоспитания пациентов: эффективная профилактика сосудистых катастроф в вертебробазилярном бассейне

В. В. Шуляковский, д.м.н., рук. центра компетенций ревитализации нервной системы Резиденции здоровья и долголетия GLMED, действительный член Национальной академии активного долголетия, Ассоциации специалистов восстановительной медицины, Ассоциации междисциплинарной медицины



Резиденция здоровья и долголетия ООО «Джиэль Мед», г. Москва

Synthesis of pharmacological support and proprioceptive neuromuscular re-education of patients: effective prevention of vascular accidents in vertebrobasilar basin

V. V. Shulyakovskiy

GLMED Health and Longevity Residence, Moscow, Russia

Резюме

Вертебробазилярная недостаточность имеет большое медико-социальное значение: до 80 % всех случаев выявленных инсультов имели ишемическую природу своего возникновения, и из них до 30 % приходится на локализацию негативного очага в вертебробазилярном сосудистом бассейне. Пациенты с этой патологией обращаются к неврологам (с жалобами на головокружение, головные боли), к оториноларингологам (кохлеовестибулярные расстройства по типу шума в ушах и ухудшения слуха), к психологам и психотерапевтам (психоэмоциональные расстройства и расстройства сна), что соответственно рождает и многообразие лечебных тактик. Этиопатогенез подобных нарушений церебральной гемодинамики включает в себя эндовазальную вертеброгенную компрессию позвоночных артерий, осложненную ухудшением венозного оттока по венозным синусам во внутреннюю яремную вену и по диплоическим венам через многочисленные эмиссарии черепа (чему все больше внимания уделяют в своих исследованиях флебологи). За период с мая 2016-го по декабрь 2016 года в клинике «Резиденция здоровья и долголетия GLMED» проходили лечение 18 пациентов с вертебробазилярной недостаточностью. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало в себя исследование нейроортопедического статуса, УЗИ брахиоцефальных артерий, УЗИ фиксационных структур шейного отдела позвоночника, методы нейровизуализации (КТ, МРТ). Нами применялась методология ревитализации пациентов на основе проприоцептивного нейромышечного перевоспитания (PNF) и комплексной фармакотерапии экстрактом гинкго билоба EGB 761 (Мемоплант), экстрактом конского каштана Веноплант (улучшающим венозный отток), фитоанксиолитиком Нейроплант. Методология ревитализации пациентов с вертебробазилярной недостаточностью показала высокий и стойкий лечебный эффект, который выражался у 10 пациентов в переходе от прогрессирующего типа течения заболевания к регрессирующему, у четырех пациентов от прогрессирующе-регрессирующего к регрессирующему, в то время как у четырех пациентов сохранился прогрессирующе-регрессирующий тип течения заболевания без изменений.

Ключевые слова: вертебробазилярная недостаточность, вестибулопатия, дисциркуляция церебрального кровообращения, цереброваскулярная недостаточность, нейровизуализация, нейрореабилитация, проприоцептивное нейромышечное перевоспитание, ангиопротектор, венотоник, анксиолитик, Мемоплант, Веноплант, Нейроплант.

Summary

Vertebral-basilar insufficiency has great medical-social importance: up to 80 % of all cases identified were ischemic strokes, the nature of its occurrence and of which up to 30 % are negative localization of the lesion in the vertebral-basilar vascular pool. The clinical manifestations of the patient appeal to neurologists (dizzy, headaches), to otorinolaryngologists (cochleo-vestibular disorders according to the type of tinnitus and hearing loss), to psychologists and psychotherapists (psycho-emotional disorder, and disorder of sleep), etc.; the etiopathogenesis of the cerebral hemodynamics includes besides endovenous vertebrogenic compression of the vertebral arteries (actually the field of neurology) is joined by the problem of deterioration of the venous outflow, venous sinuses into the internal jugular vein and cranial vault are diploic veins through numerous emissary of skull to soft tissue of the head (which increasingly focused on in their research phlebologists), which consequently gives rise to a variety of medical tactics. For the period may 2016 through December 2016 in the Clinic, the GLMED Residence of Health and Longevity was treated 18 patients with vertebral-basilar insufficiency. All the patients underwent a comprehensive examination, which included: a study of neuro-orthopedic status, Doppler ultrasound of the brachiocephalic arteries, ultrasound of the fixation structures of the cervical spine, neuroimaging techniques (CT, MRI). We used the methodology of revitalisation of the patients on the basis of proprioceptive neuro-muscular re-education (PNF) and comprehensive pharmacotherapy with Ginkgo biloba extract EGB 761 (memoplant), horse chestnut extract venoplant (improves venous outflow), neuroplant. The methodology of revitalisation of the patients with vertebral-basilar insufficiency showed a high and persistent therapeutic effect, which was expressed in 10 patients in the transition from a progressive type of the disease to regredientes, in 4 patients from a progressive-regredientes to regredientes, while 4 patients remained progressive-regredientes type of the disease unchanged.

Key words: vertebral-basilar insufficiency, dizziness, blood circulation, cerebral insufficiency, neurovisualization, neurorhabilitation, proprioceptive neuro-muscular re-education, vasoprotector, venotonic, anxiolytic, Memoplant, Venoplant, Neuroplant.

Введение

Вертебробазилярная недостаточность имеет большое медико-социальное значение: до 80 % всех случаев выявленных инсультов имели ишемическую природу своего возникновения, и из них до 30 % при-

ходятся на локализацию негативного очага в вертебробазилярном сосудистом бассейне [4, 6, 7] и, по мнению большинства отечественных и зарубежных специалистов, носят ярко выраженный междисциплинарный характер: в силу клинических проявлений эти

пациенты обращаются к неврологам (головокружения, головные боли) [5], к оториноларингологам (кохлеовестибулярные расстройства по типу шума в ушах и ухудшения слуха) [6], к психологам и психотерапевтам (психоэмоциональные расстройства и рас-

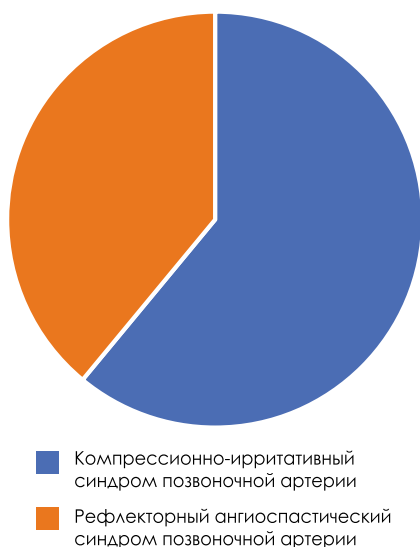


Диаграмма 1. Механизм поражения позвоночной артерии у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью.



Диаграмма 2. Механизм поражения ПДС у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью.

стройства сна) [1] и т.д.; этиопатогенез данного нарушения церебральной гемодинамики включает в себя, кроме собственно эндовазальной вертеброгенной компрессии позвоночных артерий [2, 3, 15] (собственно области вертеброневрологии), и, соответственно, ухудшения артериального притока [1], еще и проблему ухудшения венозного оттока по венозным синусам во внутреннюю яремную вену и дисциркуляцию в диплоических венах, сообщающихся через многочисленные эмиссарии черепа с венозными синусами (чему все больше внимания уделяют в своих исследованиях флебологи) [2], что, соответственно, рождает и многообразие лечебных тактик [9, 10, 11]. Особенное внимание уделяется современным технологиям нейрореабилитации [13, 14, 19], в частности, методу проприоцептивного нейромышечного перевоспитания [14, 15, 16, 19] в сочетании с фармакологической поддержкой, эффективность которых оценивается современными методами нейровизуализации (МРТ, КТ, УЗДГ) [12, 14, 20, 21].

Материал и методы исследования

За период с мая 2016-го по декабрь 2016 года в клинике «Резиденция здоровья и долголетия GLMED» проходили лечение 18 пациентов с вертебробазилярной недостаточностью. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало в себя исследование нейро-ортопедического статуса, УЗДГ брахиоцефальных артерий, УЗИ фиксационных структур шейного отдела позвоночника, методы нейровизуализации (КТ, МРТ).

У всех пациентов был выявлен синдром позвоночной артерии с несколько большим преобладанием ком-

прессионно-ирритативного механизма поражения позвоночной артерии над рефлекторным ангиоспастическим (табл. 1; диагр. 1).

Изучение факторов эндовазальной компрессии выявило, что для пациентов с вертебробазилярной недостаточностью были характерны компрессионный, дисфиксационный и дисгемический (дисциркуляторный) механизмы поражения позвоночно-двигательных сегментов, а воспалительный механизм поражения ПДС был не характерен (табл. 2; диагр. 2).

Пациенты были разделены на основную ($n = 12$) и контрольную ($n = 6$) группы; пациенты основной и контрольной групп не отличались по возрасту, полу, продолжительности курса лечения (четыре недели), базисной фармакотерапии (НПВС, спазмолитики, хондропротекторы, нейротропные витамины и метаболиты); пациенты основной группы проходили нейрореабилитацию по методу проприоцептивного нейромышечного перевоспитания и фармакологическую поддержку фитопрепаратами (ангиопротектором Мемоплант — экстракт гинкго билоба EGB 761; экстрактом конского каштана Веноплант и ангиолиитиком Нейроплант), в то время как пациенты контрольной группы проходили реабилитационные программы по общепринятым методикам (ЛФК, лечебный массаж, аппаратная физиотерапия) на фоне только базисной фармакотерапии.

Результаты и обсуждение

Через четыре недели лечения пациентов с вертебробазилярной недостаточностью у пациентов основной группы наблюдался переход от про-

Таблица 1
Механизм поражения позвоночной артерии у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью

Механизм поражения позвоночной артерии	Количество пациентов, abs	Количество пациентов (относительное), %
Компрессионно-ирритативный	11	61
Рефлекторный ангиоспастический	7	39

Таблица 2
Механизм поражения ПДС у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью

Механизм поражения позвоночно-двигательных сегментов	Количество пациентов, abs	Количество пациентов (относительное), %
Компрессионный	8	44,4
Дисфиксационный	7	39,0
Дисгемический	3	16,6
Воспалительный	—	—

гредидентного типа течения заболевания к регредидентному в 66,7% случаев, от прогредидентно-регредидентного к регредидентному в 25,0% случаев, в то время как прогредидентно-регредидентный тип течения заболевания сохранился без изменений только у одного пациента (в связи с постоянной эндовазальной компрессией, обусловленной секвестрированной экструзией межпозвонкового диска и необходимостью нейрохирургического вмешательства) (диагр. 3).

Через четыре недели лечения пациентов с вертебробазилярной недостаточностью у пациентов контрольной группы наблюдался переход от прогредидентного типа течения заболевания к регредидентному в 33,3% случаев, от прогредидентно-регредидентного к регредидентному в 16,7% случаев, в то время как прогредидентный и прогредидентно-регредидентный типы течения заболевания сохранились без изменений у половины пациентов (50% случаев), что свидетельствует о значительной меньшей эффективности реабилитационных мероприятий (диагр. 4).

Выводы

- Метод проприоцептивного нейромышечного перевоспитания значительно увеличивает эффективность превенции сосудистых катастроф у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью.
- Фармакологическая поддержка ангиопротекторами, веноotonиками и анксиолитиками растительного происхождения улучшает результаты программы превентивной вертеброневрологии пациентов с вертебробазилярной недостаточностью.
- Применение экстрактов гинкго билоба, конского каштана и травы зверобоя увеличивает эффективность комплексного лечения вертебробазилярной недостаточности без увеличения токсической нагрузки на различные органы и системы организма пациента.

Список литературы

1. Анохин П. К. Очерки физиологии функциональных систем. Москва, Медицина, 1975.
2. Алекперова Т. В. Флебология, Москва, Медицина, 2002.
3. Барвинченко А. А. Атлас мануальной медицины, Москва, Военное издательство, 1992.

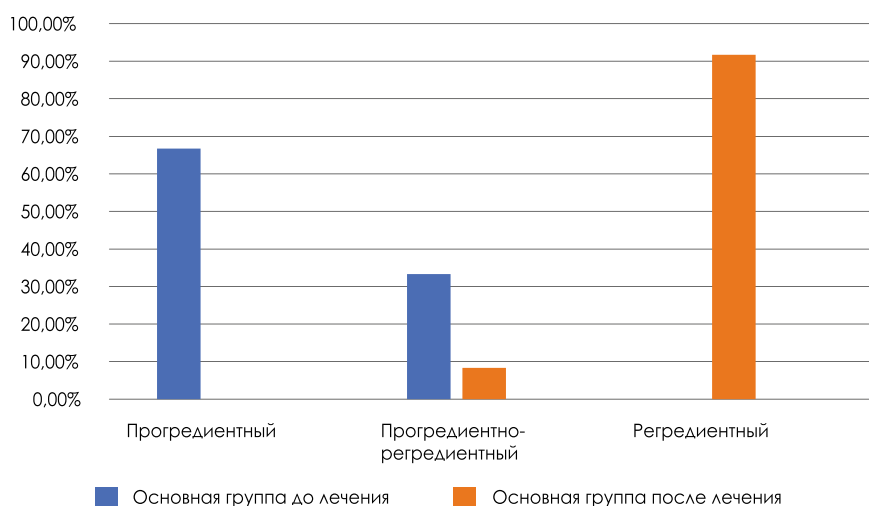


Диаграмма 3. Тип течения заболевания у пациентов основной группы.

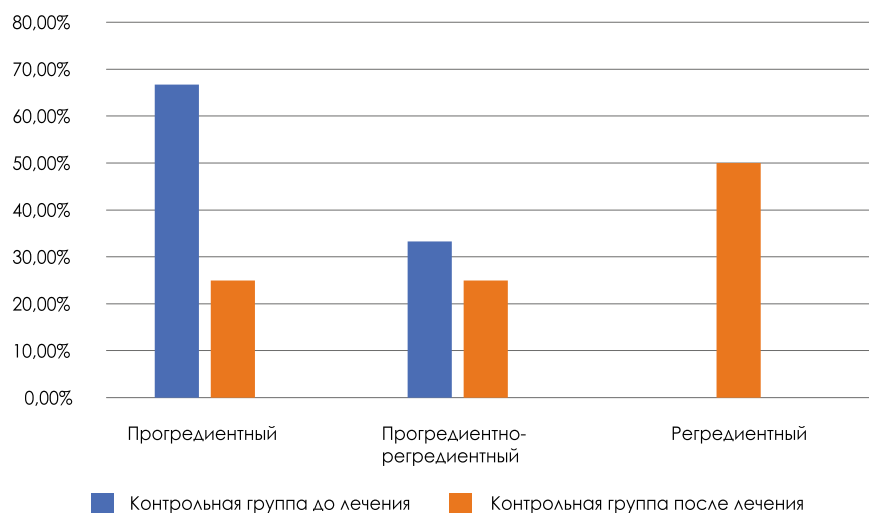


Диаграмма 4. Тип течения заболевания у пациентов контрольной группы.

4. Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц / Пер. с англ. Москва, Медицинская литература, 2007.
5. Гэлли Р. Л., Спайт Д. У., Симон Р. Р. Неотложная ортопедия. Позвоночник / Пер. с англ. Москва, Медицина, 1995.
6. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. — М.: ИПЦ Вазар-ферро, 1996.
7. Камчатнов П. Р., Гордеева Т. Н., Кабанов А. А. и др. Клинико-патогенетические особенности синдрома вертебрально-базилярной недостаточности. Ж. Инсульт, 2001; 1: 55–57.
8. Коган О. Г., Найдин В. Л. «Медицинская реабилитация в неврологии и нейрохирургии», Москва, Медицина, 1988.
9. Попелянский Я. Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы, Казань, 1981.
10. Труханов А. И. Современные технологии восстановительной медицины, Москва, 2004.
11. Даминов В. Д., Уварова О. А. Фармакологическая активизация нейропластичности головного мозга на фоне применения роботизированной механотерапии у больных с ишемическим инсультом. Вестник восстановительной медицины. 2 (апрель) 2016.
12. Кауркин С. Н., Скворцов Д. В., Иванова Г. Е. Динамика функции плечевого сустава у больных в остром периоде церебрального инсульта в процессе восстановительного лечения. Вестник восстановительной медицины. 2 (апрель) 2016.
13. Болотов Д. Д., Головина Т. В., Юшко А. А. Оптимизация алгоритма реабилитационных мероприятий у пациентов с дорсопатиями. Вестник восстановительной медицины. 2 (апрель) 2016.
14. Бойцов И. В. Оценка функционального состояния симпатической нервной системы на уровне позвоночно-двигательных сегментов. Вестник восстановительной медицины. 2 (апрель) 2016.
15. Adler, S. PNF in practice, Heidelberg, Berlin-New-York, Springer Verlag, 2000.
16. Alter M. J. The science of stretching. 2nd ed. Champaign, IL, Human kinetics publisher, 1996.
17. Appleton Brad Stretching and flexibility. Physiology of stretching. PNF, USA, Seattle, 1997.
18. Butler, D. S. Mobilisation of nervous system. — Elsevier, 1999.
19. James R. Scifers. The Truth about PNF techniques advance for physical therapists, Valeo, 06/12/2004.
20. Lewit K. Manuelle Medizin im Rahmen der medizinischen Rehabilitation. — Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1987.
21. Wackenheim A. Röntgen diagnosis of the craniocervical region. — Berlin-New York. Springer Verlag, 1974.



Т. Г. Маховская



В. И. Михайлов

Реладорм в лечении инсомний

Т. Г. Маховская, д.м.н., проф., кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья¹, зав. неврологическим отделением²

В. И. Михайлов, д.м.н., проф., акад. РАЕН, гл. научный сотрудник³, проф.-консультант⁴

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента России г. Москва

²ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, г. Москва

³ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, г. Москва

⁴ГБУЗ МО «Московская областная клиническая психиатрическая больница № 5», г. Хотьково

Reladorm in treatment of insomnia

T. G. Makhovskaya, V. I. Mikhailov

Teaching an Research Medical Centre of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Polyclinic № 2 of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow; Psychiatric Hospital No. 5, Khotkovo; Russia

Резюме

Обследованы 52 пациента с инсомниями, принимавших Реладорм. Проводилась кардиоинтерваломерия, тестировались субъективные характеристики сна. У пациентов с инсомниями выявлено преобладание симпатических вегетативных влияний по спектральным и статистическим показателям кардиоинтерваломерии; в ходе лечения регистрировалось снижение вегетативной симпатической напряженности. Определялся суммарный позитивный эффект по результатам анализа показателей анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна.

Ключевые слова: инсомнии, Реладорм, анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, кардиоинтерваломерия.

Summary

52 patients with insomnia who received Reladorm were examined. Cardiointervalometry was performed, subjective characteristics of sleep were tested. In patients with insomnia the prevalence of sympathetic vegetative influences was revealed according to the spectral and statistical indices of cardiointervalometry. In the course of the treatment a decrease in vegetative sympathetic tension was recorded. The total positive effect was determined on the basis of the results of the analysis of the indicators of the scoring of the subjective characteristics of sleep.

Key words: insomnia, Reladorm, questionnaire scoring of subjective characteristics of sleep, cardiointervalometry.

Введение

Нарушения цикла сон — бодрствование охватывают до 45 % популяции, являясь для половины из этого числа людей существенной клинической проблемой, требующей специальной диагностики и лечения [1].

Инсомния в классификаторе психических расстройств DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994) определяется совокупностью жалоб пациентов на неудовлетворительные количественные и качественные характеристики сна, беспокоящие от трех и более раз в неделю на протяжении одного месяца.

Критериями первичной инсомнии являются [4]:

- I. субъективные жалобы на плохое засыпание, плохое качество сна, недостаточность восстановительной функции сна;
- II. бессонница обусловлена значимыми для пациента стрессорными факторами либо проблемами в социальной, профессиональной и других актуальных сферах деятельности;
- III. отсутствует этиологический фактор как психическое или соматическое расстройство;
- IV. инсомния не связана с непосредственными воздействиями каких-либо веществ или воздействиями медицинского характера.

В классификации Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine Classification of Sleep Disorders, 2005) [6] инсомнии распределены следующим образом:

- a. адаптационная инсомния (острая инсомния);
- b. психофизиологическая инсомния;
- c. парадоксальная инсомния (искаженное восприятие сна, агнозия сна);
- d. идиопатическая инсомния;
- e. инсомния, связанная с психическими расстройствами;
- f. неадекватная гигиена сна;
- g. поведенческая инсомния детского возраста;
- h. инсомния, связанная с приемом лекарственных препаратов или иных веществ;
- i. инсомния, обусловленная медицинскими причинами (соматическими и неврологическими);
- j. инсомния, не обусловленная приемом психоактивных веществ или известными физиологическими причинами; неспецифическая (неорганическая) инсомния;
- k. неспецифическая физиологическая (органическая) инсомния.

В Международной классификации болезней — 10 инсомнии включены в расстройства сна неорганической этиологии (F51) и эпизодические и пароксизмальные расстройства, представленные расстройствами сна и бодрствования (G47) [3].

F51.0	Бессонница неорганической этиологии
F51.1	Сонливость (гиперсомния) неорганической этиологии
F51.2	Расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии (психогенная инверсия циркадного, никтогемерального ритма)
G47.0	Нарушения засыпания и поддержания сна (бессонница)
G47.1	Нарушения в виде повышенной сонливости (гиперсомния)
G47.2	Нарушения цикличности сна и бодрствования

Клиника инсомний

В международных классификациях расстройств сна инсомния определяется пресомническими нарушениями в виде расстройств засыпания, интерсомническими в виде расстройства поддержания сна и постсомническими в виде раннего преждевременного пробуждения без адекватного восстановления при условии достаточного количества времени, комфортных условий для сна. Уменьшение продолжительности сна, изменения его структуры ухудшают качество дневного бодрствования и повышают риск развития психосоматических заболеваний [2, 5].

1) Пресомнические расстройства:

- 1.1. отсутствует влечение ко сну, желание спать; расстройство засыпания; отсутствует мышечное расслабление; присутствуют ритуалы отхода ко сну: счет, просмотр телепередач, изменения позы и др.; ожидание сна возбуждает, астенизирует, формируется страх ненаступления сна; длительное засыпание представляется пациентам как бодрствование;
- 1.2. низкая интенсивность влечения ко сну; прерывистая сонливость; сонливость с расслаблением мускулатуры, уменьшением восприятия звуков, шумов, света; легкая дремота; отсутствие трансформации дремоты в длительный облегчающий сон; прерывистая дремота с тревогой; переменное сонливое бодрствование, дремота, тревога; интеллектуальное, психическое, эмоциональное напряжение; отсутствие полноценного наступления сна;
- 1.3. влечение ко сну достаточное; легкое кратковременное засыпание (от минуты до часа); исчезновение сонливости; внезапное наступление бодрствования; длительные периоды отсутствия засыпания (несколько часов); навязчивые мысли, переживания дневных событий, тревога; раздражение невозможностью уснуть; переживания по предстоящему дню, особенно предстоящей работе;
- 1.4. достаточная, иногда повышенная сонливость с выраженной сенсорной гиперестезией; болезненные аффективные вспышки, гневливость; использование различных средств сохранения покоя при засыпании (закрытие ушей, создание темноты и др.);
- 1.5. формирование невротических психических расстройств: устойчивой тревоги, страхов, obsessions (навязчивостей); двигательных автоматизмов: резкие вздрагивания, мышечные спазмы; звуковой и зрительной гиперсенситивности; висцеральных нарушений: тахикардия, метеоризм и др.

2) Интрасомнические расстройства:

- 2.1. неглубокий сон с частыми ночными пробуждениями, после которых затруднения засыпания, ощущения «поверхностного» сна; частые повторные пробуждения тягостно переживаются пациентами;
- 2.2. пробуждения обусловлены внешними (шум), внутренними факторами (кошмарные сновидения, повышенная двигательная активность, позывы к мочеиспусканию);
- 2.3. резко снижен порог пробуждения и затруднен процесс засыпания после эпизода пробуждения, пробуждение сопровождается состояниями тревоги, страха, аффекта; часто больной засыпает вновь в предутренние часы;
- 2.4. внезапные ночные пробуждения, чаще всего между вторым и четвертым часом ночного сна с переживаниями неприятных дневных ситуаций, конфликтов; характерно высказывание «просыпаюсь и засыпаю с одной мыслью».

3) Постсомнические расстройства:

- 3.1. расстройства, возникающие в ближайший период после пробуждения; отсутствие удовлетворенности сном; отсутствие чувства отдыха; пациенты уверены, что если бы им не нужно было вставать в установленное время утром, то они могли бы спать еще некоторое время; заснув под утро, проспав несколько часов, чувствуют себя лучше;
- 3.2. соотношения субъективных оценок сна и объективных характеристик не совпадают; жалобы усиливаются, когда окружающие подчеркивают достаточность сна больных;
- 3.3. в течение дня астения, сонливость, эмоционально-аффективное напряжение, тревога; уверенность пациентов в том, что если бы им не нужно было вставать в установленное время утром, то они могли бы спать еще некоторое время — действительно, заснув под утро, проспав несколько часов, они чувствуют себя значительно лучше;
- 3.4. постоянная тревога от недосыпания, отсутствие полноценного ощущения сна формирует ипохондрическую настроенность больных, гипотимию, тревожное ожидание приближения сна приводит к фиксации расстройств сна;
- 3.5. формирование психической, физической, интеллектуальной астении.

Фармакотерапия инсомний

При лечении инсомнии используются нелекарственные методы: гигиена сна, психотерапия, физиотерапия, фототерапия, энцефалофония, иглорефлексотерапия, фитотерапия и лекарственные методы лечения.

Основными принципами медикаментозной терапии расстройств сна являются:

- выбор препарата с оптимальными фармакокинетическими свойствами;
- титрование дозы препарата;
- низкие эффективные дозы препарата;
- прерывистая терапия;
- кратковременное применение лекарственных препаратов;
- создание состояния пациента, соответствующее (приближенное) физиологическому сну;
- восстановление физической и интеллектуальной работоспособности;
- постепенная отмена снотворных средств (гипнотиков).

В соответствии с Анатомо-терапевтической-химической системой классификации снотворные средства представлены следующими группами препаратов [7]:

N05CA	Барбитураты
N05CB	Барбитураты в комбинации с другими препаратами
N05CD	Производные бензодиазепина
N05CF	Бензодиазепиноподобные средства
N05CH	Агонисты рецепторов мелатонина
N05CM	Снотворные и седативные препараты другие
N05CX	Снотворные и седативные препараты, кроме барбитуратов, в комбинации с другими препаратами

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилась гендерная группа мужчин: 52 работника интеллектуального труда с высшим образованием, в возрасте $44,23 \pm 5,01$ года, стажем работы $19,44 \pm 6,32$ года. У всех пациентов регистрировались расстройства сна: пресомнические нарушения у 28 (53,8%) респондентов, пресомнические и интерсомнические нарушения у 20 (38,5%), постсомнические у 4 (7,7%) респондентов.

Для субъективной оценки неудовлетворенности качеством сна использовалась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна; для объективной оценки сопутствующих вегетативных расстройств — кардиоинтервалометрия, тестирующая регуляторные функции гипоталамических структур, определяющих адаптационную деятельность организма.

Эффективность Реладорма при инсомниях

Учитывая наличие при инсомниях тревоги, гипотимии, астении, фобий, снижения функции мышечного расслабления, аффективных нарушений, снижения качества сна и дневного бодрствования, в исследовании выбран комбинированный препарат Реладорм (Тархоминский фармацевтический завод «Польфа АО», Польша) из группы N05CB «Барбитураты в комбинации с другими препаратами».

АТХ: N05CB02 Реладорм (Reladorm), действующее вещество диазепам (0,01 г) + циклобарбитал кальция (0,1) (diazepam + cyclobarbitol).

Фармакологическое действие: седативное, снотворное, анксиолитическое, центральное миорелаксирующее, противосудорожное. **Анксиолитическое действие:** уменьшение эмоционального напряжения, тревоги, страха, внутреннего и внешнего беспокойства.

Диазепам — анксиолитическое средство (транкви-



лизатор) бензодиазепинового ряда, усиливает эффекты гамма-аминомасляной кислоты (основной медиатор торможения в периферической и центральной нервной системе, снижает возбудимость нейронов).

Циклобарбитал — снотворное средство со средней продолжительностью действия, вызывает седативный эффект.

Показания: затруднение засыпания, бессонница, кратковременный и неглубокий сон, психоэмоциональные расстройства, раздражительность.

Противопоказания: печеночная, дыхательная недостаточность, суицидальная наклонность, расстройство равновесия, беременность и период лактации, порфирия, глаукома, миастения, пожилой возраст и возраст до одного года, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты: аллергические реакции, сонливость, нарушение концентрации внимания, утомляемость, тремор, мышечная слабость, атаксия, помрачение сознания, психическая и физическая лекарственная зависимость.

Дифференцированный способ применения: для снотворного эффекта 1/2–1 таблетка за один час до сна, для седативного эффекта 1/4–1/2 таблетки 1–2 раза в сутки. Длительность: в течение нескольких дней.

Особые указания:

- при приеме препарата следует воздерживаться от занятий, требующих повышенного внимания, быстрых физических и психических реакций;
- риск лекарственной зависимости при использовании больших доз, длительного лечения, злоупотреблении этанолом, седативными лекарственными средствами;
- при развитии лекарственной зависимости резкая отмена сопровождается головной болью, миалгией, тревожностью, напряженностью, спутанностью сознания, раздражительностью, дереализацией, деперсонализацией, гиперактуальностью, парестезиями в конечностях, световой и тактильной гиперчувствительностью, галлюцинациями, эпилептическими припадками.

Взаимодействие: усиливает седативное действие нейролептиков, седативных препаратов, антидепрессантов, наркотических анальгетиков; несовместим с этанолом, антикоагулянтами, глюкокортикостероидами, доксициклином, гризеофульвином, пероральными контрацептивными лекарственными средствами.

В нашем исследовании лечение пациентов с инсомническими нарушениями проводилось по схеме: Реладорм 1/2 таблетки за один час до сна в течение семи дней.

Результаты исследования

Результаты лечения Реладормом инсомний у пациентов представлены в табл.

Таблица
Результаты тестирования пациентов ($m \pm sd$)

Тест, суммарный балл	Пациенты с инсомнией, n = 52	
	До лечения	После лечения
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна	$17,1 \pm 0,18$	$25,3 \pm 0,08^*$

Примечание: менее 19 баллов — неблагоприятное, 19–21 балл — пограничные значения, максимальная оценка — 30 баллов; * — достоверность различий средних величин ($p < 0,001$).

По результатам анализа анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, прием Реладорма определил суммарный позитивный эффект — $25,3 \pm 0,08$ балла, что указывает на значительный регресс симптомов расстройства сна и бодрствования.

У пациентов с пресомническими и интерсомническими нарушениями до лечения субъективные характеристики сна в суммарном виде были $13,3 \pm 0,12$ после лечения — $20,2 \pm 0,7$ балла, что указывает на пограничные значения функции сна.

Учитывая регламентированные сроки применения Реладорма, для пролонгации лечения у пациентов с пресомническими и интерсомническими нарушениями можно использовать ноотропный препарат Ноопепт (в спектре фармакологического действия которого анксиолитический эффект с уменьшением или исчезновением тревоги, раздражительности, аффективной лабильности, нарушений сна; вегетонормализующее действие). Режим приема Ноопепта: по 10 мг три раза в сутки до 18 часов в течение одного месяца. Наш опыт подтвердил позитивный эффект подобного сочетания у 15 пациентов, достоверное увеличение выше пограничного уровня до $23,2 \pm 0,5$ балла (исходно $14,7 \pm 0,16$ балла).

У пациентов с инсомническими нарушениями анализировались показатели спектрального и статистического анализа по данным кардиоинтервалометрии, у всех пациентов выявлено преобладание симпатических вегетативных влияний. На рис. 1 представлена динамика маркера надсегментарных эрготропных (симпатических) влияний спектрального показателя VLF в ходе лечения Реладормом. У пациентов с пресомническими нарушениями до лечения показатель VLF был свыше 14% (референсный показатель) у 57,14% пациентов, после лечения — у 37,5% пациентов, аналогично позитивные сдвиги по снижению надсегментарной вегетативной симпатической напряженности были в группах пациентов с пресомническими и интерсомническими нарушениями и постсомническими нарушениями (рис. 1).

На рис. 2 показана динамика статистического показателя кардиоинтервалометрии — индекса напряжения. У пациентов с пресомническими нарушениями до лечения индекс напряжения был свыше 200 у.с., что указывает на симпатикотоническое напряжение, у 53,57%, после лечения у 40,0%, аналогичные позитивные сдвиги по снижению вегетативной симпатической напряженности были в группах пациентов с пресомническими и интерсомническими нарушениями и постсомническими нарушениями (рис. 2).

Выводы

1. Использование комбинированного снотворного препарата Реладорм эффективно у пациентов с пресомническими, интерсомническими и постсомническими расстройствами сна и дневного бодрствования.
2. Наличие составляющей части препарата Реладорм диазепама, усиливающего эффект медиатора торможения гамма-аминомасляной кислоты с опосредованным снижением возбудимости нейронов центральной

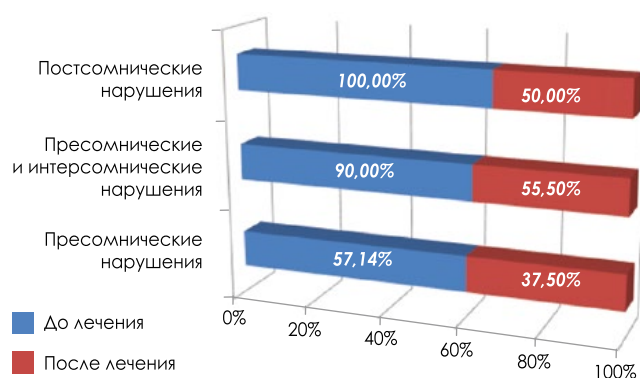


Рисунок 1. Динамика показателя VLF в ходе лечения Реладормом у пациентов с инсомническими нарушениями.

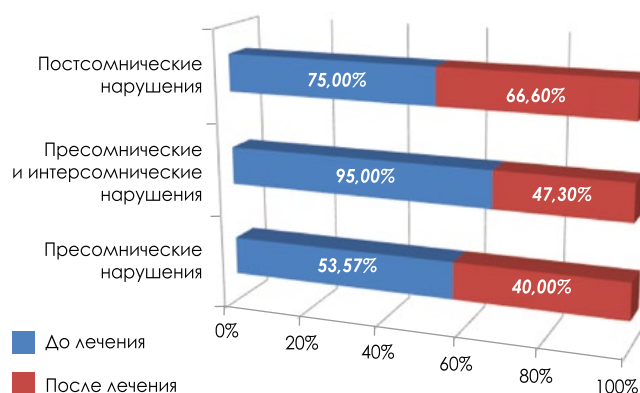


Рисунок 2. Динамика индекса напряжения в ходе лечения Реладормом у пациентов с инсомническими нарушениями.

нервной системы, позволяет уменьшить эрготропное надсегментарное симпатикотоническое напряжение вегетативной нервной системы у пациентов с инсомниями и улучшить качество сна и бодрствования.

3. Учитывая регламентированные режимы использования Реладорма, для поддержания его позитивного эффекта и продления лечения у пациентов с инсомниями можно использовать другие препараты с вегетонормализующим действием с эффектом коррекции нарушений сна.

Список литературы

1. Левин Я. И., Ковров Г. В., Полуэктов М. Г., Корабельникова Е. А., Стрыгин К. Н., Тарасов Б. А., Посохов С. И. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика, 2005. — 116 с.
2. Маркин С. П. Диагностика и лечение расстройств сна // Журнал «Лечащий врач». 2008. Т. 16. № 26. С. 1753–1757.
3. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 1 (Ч. 1) ВОЗ. — Женева, 1995. 697 с.
4. American psychiatric association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition, revised (DSM-IV). — Washington, 1994.
5. Hellhammer D. H., Hellhammer J. Stress: the brain-body connection // Hellhammer D. H., Hellhammer J. (Vol. eds). Key issues in mental health. 2008. P. 174.
6. Sleep related movement disorders-restless legs syndrome. In: The international classification of sleep disorders. 2nd edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2005. P. 178–181.
7. <http://www.eurolab.ua/medicine/atc/list/1358>.

Современный подход к лечению умеренных когнитивных расстройств



В. В. Шуляковский, д.м.н.

ООО «Медицинский центр „НЕБОЛИТ“» — «Андреевские больницы. НЕБОЛИТ в Красногорске», г. Красногорск
Резиденция здоровья и долголетия ООО «Джизель Мед», г. Москва
ООО «Научно-практический центр малоинвазивной хирургии и гинекологии» — «Первая университетская клиника», г. Москва

Modern approach to treatment of mild cognitive disorders

V. V. Shulyakovskiy

Andreevsky hospitals NEBOLIT in Krasnogorsk, Krasnogorsk; GLMED Health and Longevity Residence, Moscow; First University Clinic, Moscow; Russia

Резюме

Коррекция умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого возраста имеет большое медико-социальное значение. Для решения этой важной задачи использовались препарат Doppelherz® актив Гинкго Билоба + В₁ + В₂ + В₆ и метод проприоцептивного нейромускульного перевоспитания (proprioceptive neuro-muscular facilitation, PNF) у 48 пациентов клиник медицинского холдинга «Андреевские больницы. НЕБОЛИТ» (г. Красногорск), «Резиденции здоровья и долголетия GLMED» (г. Москва), «Первой университетской клиники» (г. Москва). Выраженное дозозависимое регулирующее влияние на сосудистую систему головного мозга, высвобождение, повторное поглощение и катаболизм нейромедиаторов под действием препарата Гинкго Билоба + В₁ + В₂ + В₆ усиливается и потенцируется эффектом улучшения церебральной гемодинамики диагональных упражнений по методу PNF и глазодвигательной гимнастики по методу Фильденкрайса. Оценку состояния пациентов осуществляли методами нейровизуализации (МРТ, КТ), физикальными методами исследования неврологического статуса, а также тестированием по Монреальской шкале оценки когнитивных расстройств, Госпитальной шкале депрессии и шкале качества жизни. Обобщение результатов исследований за период с ноября 2014-го по май 2017 года показало улучшение большинства показателей как результат эффективного сочетания современных методов нейрореабилитации и препарата Doppelherz® актив Гинкго Билоба + В₁ + В₂ + В₆. Методы нейровизуализации (МРТ, КТ), анализа жалоб пациентов в сочетании с результатами тестирования позволили построить цепочку лечебно-диагностических мероприятий от выявления признаков УКР и определения ведущего органического компонента в развитии заболевания до создания и успешного применения индивидуально-детерминированных программ восстановления когнитивных и двигательных функций путем сочетания фармакологического эффекта препарата Doppelherz® актив Гинкго Билоба + В₁ + В₂ + В₆ и современных способов нейрореабилитации по методу PNF. Комплексное и сочетанное применение современных методов нейрореабилитации и препарата Doppelherz® актив Гинкго Билоба + В₁ + В₂ + В₆ позволяет максимально замедлить прогрессирование заболевания и восстановить когнитивные и двигательные функции, в целом повысить качество жизни пожилых пациентов.

Ключевые слова: умеренное когнитивное расстройство, коррекция, проприоцептивное нейро-мышечное перевоспитание, нейровизуализация, гинкго билоба, витамины группы В, деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, церебральная гемодинамика, нейрореабилитация, диагональные упражнения, глазодвигательная гимнастика, качество жизни.

Summary

Correction of mild cognitive disorders (MCD) in elderly patients is of great medical and social importance. For this important task was used preparation Doppelherz aktiv® Ginkgo Biloba + B₁ + B₂ + B₆ and the method of proprioceptive neuro-muscular re-education (proprioceptive neuro-muscular facilitation, PNF) in 48 patients of the clinics of the medical holding St. Andrew's hospital NEBOLIT (Krasnogorsk), the Residence of Health and Longevity GLMED (Moscow), First University Clinic (Moscow). A pronounced dose-dependent regulating effect on the vascular system of the brain, the release, re-absorption and catabolism of neurotransmitters under the influence of the preparation Doppelherz aktiv® Ginkgo Biloba + B₁ + B₂ + B₆ enhanced and potentiated the effect of improving cerebral hemodynamics diagonal exercises according to the method of PNF and oculomotor gymnastics according to the method of Feldenkrais. Assessment of patients was carried out by methods of neuroimaging (MRI, CT), physical methods of investigation of neurological status, as well as testing on the Montreal scale assessment of cognitive disorders, Hospital depression scale and Life quality scale. Generalization of results of researches for the period from november 2014 to may 2017 showed improvements in most indicators, as a result of the effective combination of modern methods of neurorehabilitation and the preparation Doppelherz aktiv® Ginkgo Biloba + B₁ + B₂ + B₆. Neuroimaging techniques (MRI, CT), analysis of patient complaints in combination with test results allowed to build a chain of diagnostic and treatment events from signs of MCD and detect the organic component in the development of the disease to the creation and successful application of individually-deterministic programs recovery of cognitive and motor functions, through a combination of pharmacological effect of the preparation Doppelherz aktiv® Ginkgo Biloba + B₁ + B₂ + B₆ and the modern methods of neurorehabilitation (method of PNF). The integrated and combined application of modern methods of neurorehabilitation and using of the preparation Doppelherz aktiv® Ginkgo Biloba + B₁ + B₂ + B₆ allows to slow down the progression of the disease and restore cognitive and motor functions, and generally improve the quality of life of elderly patients.

Keywords: mild cognitive disorder; correction; Ginkgo Biloba, vitamins B₁, B₂, B₆; proprioceptive neuro-muscular re-education; neuroimaging; dementia; Alzheimer's disease; cerebral hemodynamics; Neurorehabilitation; diagonal exercises; oculo-motor exercises; the quality of life.

Актуальность проблемы

В последнее время наблюдается устойчивое нарастание интереса как медицинской научной общественности, так и практических врачей к проблеме умеренного когнитивного

расстройства (УКР) [2]. Целый ряд исследований указывают на прямую коррелятивную связь УКР и высокого риска развития деменции [8, 12]. УКР подразделяется на амнестическое и неамнестическое, причем при

амнестической форме УКР наиболее характерно развитие болезни Альцгеймера, в то время как неамнестическая форма приводит к развитию деменции с тельцами Леви и болезни Пика [4, 10]. Деменция — синдром,

Таблица 1
Распределение пациентов по возрастным группам

Возраст, лет	65–69	70–75	75–79	80–84	85–89
Количество пациентов, abs	6	9	24	7	2
Количество пациентов, %	12,5	18,7	50,0	14,6	4,2

Таблица 2
Распределение пациентов по интерпретации данных МРТ

Данные МРТ	Количество пациентов, abs	Количество пациентов, %
Начальные проявления атрофии медиальных отделов височных долей головного мозга	15	31,3
Образование сосудистых очагов в разных отделах головного мозга, преимущественно в белом веществе	9	18,7
Сочетание признаков нейродегенеративных процессов и сосудистого поражения	24	50,0

часто характеризующийся прогрессирующим снижением интеллекта, которое возникает в результате органических поражений головного мозга и приводит к нарушению социальной адаптации пациента [6]. Деменция диагностируется у каждого 20-го пожилого пациента. Умеренные когнитивные расстройства (УКР) — это первые проявления деменции, моно- и полифункциональные когнитивные расстройства, выходящие за рамки возрастной нормы, но не ограничивающие самостоятельности и независимости [1]. Особый интерес представляет как применение современной фармакотерапии УКР [6], так и применение современных методов нейрореабилитации [3, 7], в частности, метода PNF [7, 9, 11].

Материал и методы исследования

За период с ноября 2014-го по февраль 2016 года 48 пациентов с УКР проходили лечение в клинике «НЕБОЛИТ» (г. Красногорск), «Резиденции здоровья и долголетия GLMED» (г. Москва), «Первой университетской клинике» (г. Москва). Распределение пациентов по возрастным группам приведено в табл. 1.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее нейровизуализацию (МРТ), тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных расстройств, Госпитальной шкале депрессии и шкале качества жизни, а также анализ жалоб пациентов.

Средний показатель выраженности когнитивных расстройств во шкале MoCA составил $22,97 \pm 1,77$ балла

(от 20 до 26 баллов). Степень выраженности эмоциональных расстройств по ГШ составила $16,32 \pm 7,73$ балла (колебания от 2 до 20 баллов).

Интерпретация данных МРТ позволила выявить органические составляющие формирования УКР у обследованных пациентов (табл. 2).

Пациенты вошли в основную (N = 30) и контрольную (N = 18) группы. Все пациенты основной группы ежедневно получали препарат Доппельгерц® актив Гинкго Билоба + $V_1 + V_2 + V_6$ по одной таблетке один раз в сутки три месяца наблюдений и ежедневно занимались по методу проприоцептивного нейромышечного перевоспитания, включавшего в себя глазодвигательную гимнастику по Фильденкранцу и диагональные физические упражнения (улучшающие церебральную гемодинамику). Все пациенты контрольной группы принимали стандартные ноотропные препараты и занимались программой физической активности на основе общепринятых комплексов ЛФК.

Продолжительность наблюдения

составила три месяца. Обследовались пациенты в три визита: визит 1 (начало лечения), визит 2 (через две недели), визит 3 (заключительный визит через три месяца).

Результаты и обсуждение

Практически все пациенты жаловались на снижение памяти, что характерно для УКР. Снижение памяти отмечалось у пациентов на протяжении 2–15 лет. На фоне терапии препаратом Доппельгерц® актив Гинкго Билоба + $V_1 + V_2 + V_6$ и нейрореабилитации по методу проприоцептивного нейромышечного перевоспитания выявлено статистически значимое улучшение большинства показателей (табл. 3, 4), в то время как применение стандартных ноотропных препаратов отвечало задачам лечения в значительно меньшей степени.

При анализе нарушений со стороны эмоциональной сферы выявлено значительное снижение количества баллов в основной группе в среднем с 17,0 до 11,0, в то время как в контрольной лишь до 15,0.

Таблица 3
Динамика показателей по шкале MoCA в основной группе

Показатель	Визит 1	Визит 3	p
Общий балл	23	25	< 0,001
Зрительно-конструктивные / исполнительные навыки	4,0	5,0	< 0,001
Называние	3,0	3,0	0,07
Внимание	4,0	5,0	0,0016
Речь	2,0	2,0	0,5228
Абстракция	1,0	1,0	0,2719
Память	4,0	4,0	0,0382
Ориентация	5,0	5,0	0,0128

Таблица 4
Динамика показателей по шкале MoCA в контрольной группе

Показатель	Визит 1	Визит 3	p
Общий балл	23	23	< 0,001
Зрительно-конструктивные / исполнительные навыки	4,0	4,0	< 0,001
Называние	3,0	3,0	0,07
Внимание	4,0	4,0	0,0016
Речь	2,0	2,0	0,5228
Абстракция	1,0	1,0	0,2719
Память	4,0	4,0	0,0382
Ориентация	5,0	5,0	0,0128

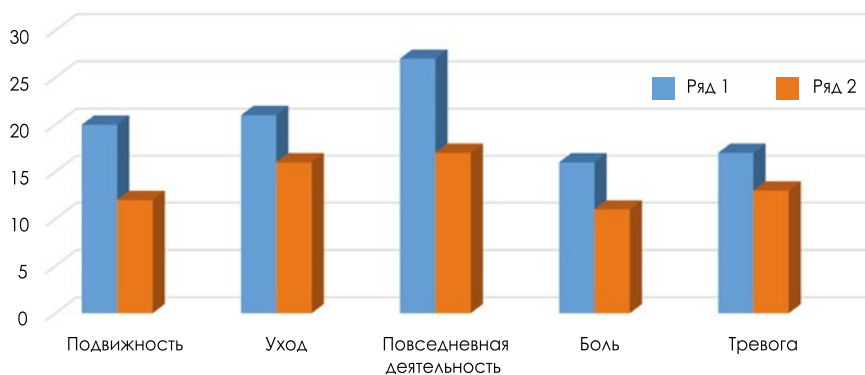


Диаграмма 1. Улучшение показателей качества жизни в основной группе (N = 30).

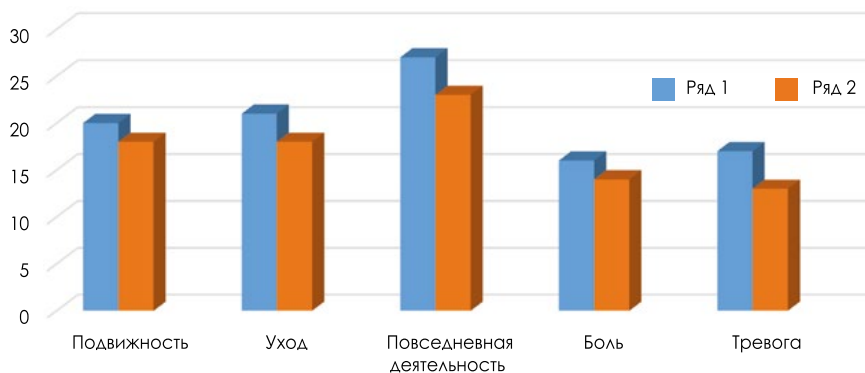


Диаграмма 2. Улучшение показателей качества жизни в контрольной группе (N = 18).

Анализ качества жизни показал улучшение ведущих показателей, особенно по показателю подвижности и привычной / повседневной деятельности в основной группе (диагр. 1).

Анализ качества жизни пациентов контрольной группы выявил значительно менее заметные изменения на фоне проводимого лечения (диагр. 2).

Таким образом, терапия препаратом Д Doppelgerц® актив Гинкго Билоба + B₁ + B₂ + B₆ в сочетании с нейрореабилитацией по методу PNF приводила к достоверному улучшению большинства показателей у пациентов с УКР, особенно при УКР на фоне дисциркуляторной энцефалопатии.

Кроме того, выявлено положительное влияние предложенного метода на эмоциональные расстройства.

Медико-социальный аспект применения препарата Doppelgerц® актив Гинкго Билоба + B₁ + B₂ + B₆ в сочетании с современными методами нейрореабилитации заключается в значительном улучшении показателей качества жизни пациентов.

Позитивный характер результатов исследования позволяет рекомендовать препарат Doppelgerц® актив Гинкго Билоба + B₁ + B₂ + B₆ по одной таблетке один раз в сутки курсом не менее трех месяцев в сочетании с нейрореабилитацией по методу

PNF для широкого внедрения на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения УКР.

Выводы

1. Применение препарата Doppelgerц® актив Гинкго Билоба + B₁ + B₂ + B₆ замедляет прогрессирование УКР и способствует восстановлению когнитивных функций.
2. Использование современных методов нейрореабилитации усиливает лечебный эффект препарата Doppelgerц® актив Гинкго Билоба + B₁ + B₂ + B₆.
3. Сочетанное применение Doppelgerц® актив Гинкго Билоба + B₁ + B₂ + B₆ и современных методов нейрореабилитации улучшает качество жизни пациентов с УКР и позволяет максимально увеличить продолжительность периода, когда больной может самостоятельно заботиться о себе.

Список литературы

1. Артемьев Д. В. и др. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте. М.: Servier 2005.
2. Бойко А. Н. и соавт. Возможности медикаментозной коррекции умеренного когнитивного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии, 2, 2013.
3. Варако Н. А. Возникновение нейрореабилитации. Первые реабилитационные программы. Вестник восстановительной медицины № 2, 2014.
4. Дамулин И. В. Легкие когнитивные нарушения. Consilium medicum 2004; 6: 2: 149–153.
5. Кудяева А. М. Восстановление когнитивной и психоэмоциональной сферы у часто болеющих детей младшего школьного возраста не лекарственными методами. Вестник восстановительной медицины № 4, 2013.
6. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Мед-пресс-информ, 2012.
7. Шуляковский В. В. Современные технологии антивозрастной медицины при лечении умеренных когнитивных расстройств. Вестник восстановительной медицины 1–2016.
8. Knopman D. S., Dekosky S. T., Cummings J. L. Practice parameter diagnosis of dementia // Neurology. 2012.
9. James R. Scifers. The Truth about PNF Techniques. Advance for physical therapists, Valeo, 2004.
10. O. Brien J. T., Erkiinjuntti T., Reiseberg B. Vascular cognitive impairment. Lancet neurology. 2003; 2: 89–98.
11. Susan S. Adler. PNF. Heidelberg. Springer-Verlag, 2000.
12. Wilkinson. Neurology 2003; 61: 479–486.





Доппельгерц® актив Гинкго Билоба + B₁ + B₂ + B₆

Гинкго Билоба, а также витамины B₁, B₂ и B₆ —
полезны для улучшения мозгового кровообращения,
для повышения умственной и интеллектуальной
деятельности, улучшения памяти



Гинкго билоба способствует улучшению
мозгового кровообращения,
функциональной деятельности головного
мозга, укреплению стенок кровеносных
сосудов, улучшению памяти и внимания.

Рекомендации по применению:
взрослым 1 раз в день по 1 таблетке
во время еды.

Продолжительность приема 2 месяца.
После перерыва в 1 месяц возможен
повторный прием.



**Сделано в
Германии**

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Патогенетические методы лечения хронического болевого синдрома при стенозе позвоночного канала поясничного отдела

Ю. В. Каракулова, д.м.н., проф. кафедры неврологии имени В.П. Первушина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Pathogenetic methods of treatment of chronic pain syndrome with lumbar spinal stenosis

Yu. V. Karakulova

Perm State Medical University n.a. academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Резюме

Цель исследования: изучить терапевтическую эффективность ангиопротектора L-лизина эсцинат в комплексной терапии больных с хроническим болевым синдромом при стенозе позвоночного канала поясничной области. **Дизайн:** простое открытое сравнительное рандомизированное исследование. **Материалы и методы исследования.** Комплексное изучение вертеброневрологического, болевого статуса до и после лечения проведено 63 пациентам со стенозом позвоночного канала поясничного отдела и синдромом клаудикации. В качестве лечения в основной группе наряду с базисной терапией применяли L-лизина эсцинат. **Результаты.** До лечения у пациентов выявлен хронический болевой синдром в нижней части спины с иррадиацией в нижние конечности, двигательные и чувствительные нарушения, усиливающиеся при ходьбе. После лечения в группе с применением ангиопротектора L-лизина эсцинат наряду с базисной терапией получены следующие значимые результаты: уменьшение интенсивности болевого синдрома при нагрузке, степени выраженности нейропатического компонента боли и пролонгация ходьбы. **Выводы.** Назначение препарата L-лизина эсцинат в комплексной терапии синдрома клаудикации у больных со стенозом позвоночного канала является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: стеноз позвоночного канала поясничного отдела, хронический болевой синдром, клаудикация, L-лизина эсцинат.

Summary

Objective: to study the therapeutic efficacy of L-lysine aescinat angioprotector in the treatment of patients with chronic pain with spinal canal stenosis of the lumbar region. **Design:** simple open comparative randomized study. **Materials and methods.** Comprehensive study vertebro-neurological, pain status before and after treatment carried out in 63 patients with stenosis of the lumbar canal syndrome and claudication. As treatment in the main group along with basic therapy used L-lysine aescinat. **Results.** Before treatment, patients diagnosed chronic pain in the lower back radiating to the lower limbs, motor and sensory disorders, worse when walking. After treatment in the group using L-lysine aescinat angioprotector following significant results were obtained, along with basic therapy: reducing the intensity of pain with exertion, the severity of neuropathic pain component and extension of distance. **Conclusions.** Appointment of the drug L-lysine aescinat in the treatment of the claudication syndrome in patients with stenosis of the spinal canal is pathogenetically substantiated.

Key words: lumbar spinal stenosis, chronic painful syndrome, claudication, L-lysine aescinat.

Актуальность

По результатам изучения эпидемиологии болевых синдромов у взрослого населения России распространенность хронической боли в спине составляет 42,4–56,7 % без существенных различий между мужчинами и женщинами [1, 2, 3]. При этом известно, что среди причин развития хронического болевого синдрома в спине значимое место занимает относительная узость позвоночного канала. По данным датских авторов, стеноз поясничного отдела позвоночника встречается с частотой 272 случая на миллион человек. Ежегодно по поводу данной проблемы в скандинавских странах производятся 9,7 операции на 100 тысяч человек [4, 5].

Стеноз позвоночного канала (СПК) является собирательным понятием и заключается в протяженном

несоответствии костно-хрящевой полости, образуемой позвонками, межпозвонковыми дисками (МПД) и связками, и диаметра спинного мозга, заключенного в твердую мозговую оболочку. В понятие СПК также включено несоответствие диаметра бокового кармана и межпозвонкового отверстия по отношению к содержащимся нейрососудистым образованиям [6]. Приобретенный СПК подразделяют на дегенеративный (центральный, латеральный стеноз или их сочетание), комбинированный (с грыжей МПД, врожденным прогрессирующим стенозом или их сочетанием), после ламинэктомии (рубцово-спаечный процесс), после корпородеза (ниже или выше его уровня), а также после травмы позвоночника (ранние или поздние изменения). Наиболее часто приобретенный СПК обуслов-

лен сочетанием оссифицированных грыж дисков и остеофитов с гипертрофией связок и межпозвонковых суставов. С начала 90-х годов с широким внедрением в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии значительно расширились возможности диагностики СПК [7], частота его выявления, по данным различных авторов, варьирует от 5,0 до 65,2 % у больных с длительно существующими дегенеративными процессами в поясничном отделе позвоночника [5]. Длительная болевая стимуляция, сопровождающая вертеброгенные поясничные дорсопатии, приводит к поломке естественных антиноцицептивных систем организма и формированию хронической боли как самостоятельного патологического процесса [8].

Клиническая характеристика стеноза поясничного отдела характеризуется корешковыми стреляющими болями двухсторонней локализации смешанного (невропатического и ноцицептивного) характера, неврологическими двигательными и чувствительными нарушениями. Наиболее типичным проявлением СПК поясничного отдела является синдром нейрогенной перемежающейся хромоты (клаудикации) — радикулогенной, каудогенной или миелогенной [9, 10, 11, 12]. Он характеризуется появлением и усилением боли и (или) нарушений чувствительности и (или) слабости в ногах и (или) тазовых нарушений при ходьбе и полным или частичным регрессом этой симптоматики во время отдыха сидя или стоя с наклоном вперед.

По данным авторов [9, 10], треть случаев СПК характеризуется двухсторонними латеральными стенозами и синдромом транзиторной радикулопатии в виде корешковой боли и сенсорных расстройств в зоне соответствующего дерматома, пареза соответствующего миотома и изменений сухожильных рефлексов, которые появляются при нагрузке и регрессируют после отдыха [10].

Патофизиологические механизмы, вызывающие развитие характерных жалоб у пациентов, обусловлены сочетанием трех групп факторов: непосредственно механического сдавления нервно-сосудистых структур в суженном пространстве позвоночного канала; динамической ишемии спинного мозга и (или) его корешков вследствие ангиоспазма; венозной и ликворной гипертензии в позвоночном и (или) корешковом каналах [10, 11, 12, 13]. За счет хронической компрессии нервно-сосудистых структур позвоночного канала уровень поступающей крови снижается и соответственно при нагрузке возникает проходящая ишемия нервного корешка (при латеральном стенозе) и конского хвоста (при центральном) [5].

Основной задачей при хронических болях в спине и конечностях является максимально полное купирование болевого синдрома [7].

До настоящего времени не существует четких клинко-морфологических и временных критериев в выборе тактики лечения сосудисто-нейро-компрессионных синдромов при СПК поясничного отдела, поскольку оценка результатов тех или иных методов лечения неоднозначна [14]. Так, S. J. Atlas и соавт. (2005), обобщив 8–10-летние наблюдения, показали, что положительные результаты хирургического и консервативного лечения этой патологии (55 и 49 % удовлетворенных больных соответственно) статистически достоверно не отличаются [15]. Продолжают обсуждаться показания к оперативным вмешательствам при поясничном стенозе и выборе тактики лечения пациентов [4, 5, 16]. Выбор консервативных методов лечения превалирует при отсутствии абсолютных показаний к хирургическому лечению (миелоишемия или спинальный инсульт, кауда-синдром, сфинктерные нарушения) [5]. С учетом освещенных выше механизмов развития нейрогенной клаудикации при стенозе позвоночного канала, патогенетически обоснованным является назначение препаратов с противотечным, вентонизирующим, ангиопротекторным действием [5, 17], улучшающих не только артериальный, но и венозный кровоток. Одним из таких препаратов является препарат растительного происхождения L-лизина эсцинат. L-лизина эсцинат — единственный в России инъекционный препарат, основное фармакологическое действие которого направлено на купирование отека за счет восстановления дренажной функции сосудов микроциркуляторного русла (процессов фильтрации и реабсорбции). Препарат состоит из двух взаимопотенцирующих компонентов — сапонина конского каштана (*Aesculus hippocastanum* L.) эсцина и основной аминокислоты L-лизина. Первый угнетает индуцированную гипоксией активность лизосомальных ферментов, предупреждая расщепление мукополисахаридов в стенке капилляров и в соединительной ткани, вследствие чего нормализуется сосудисто-тканевая проницаемость, и обеспечивается

антиэкссудативный, противовоспалительный, дезагрегантный, обезболивающий эффект. Улучшаются упругоэластические свойства сосудов: L-лизин, превращаясь в 5-гидроксизин, участвует в строительстве коллагеновых волокон, характерных для кровеносных сосудов и базальных мембран (преимущественно содержащих III и IV типы коллагена с высоким содержанием оксизина) [18]. Кроме этого, лизин в составе десмозина участвует в строительстве эластических волокон, присущих сосудистой стенке. Опыт использования L-лизина эсцината при остром болевом синдроме позвоночника показывает его высокую терапевтическую эффективность [19].

Цель исследования: изучить терапевтическую эффективность ангиопротектора L-лизина эсцината в комплексной терапии больных с хроническим болевым синдромом при стенозе позвоночного канала поясничной области.

Дизайн: простое открытое сравнительное рандомизированное исследование.

Материалы и методы исследования

Комплексное обследование до и после лечения проведено 63 пациентам с приобретенным вертеброгенным стенозом поясничного отдела позвоночника. Среди них были 39 мужчин (54,6 %) и 24 женщины (45,4 %) в возрасте от 48 до 71 года ($65,30 \pm 2,18$ года). У 34 человек наблюдался латеральный стеноз позвоночного канала, у 29 больных — центральный стеноз. При изучении причин болей в спине 32,4 % больных связали начало заболевания с какой-либо причиной: 15,3 % с физической нагрузкой, 7,4 % с тяжелым физическим трудом, 3,7 % с падением с высоты, по 1,8 % с дорожно-транспортным происшествием, беременностью и родами, стрессовой ситуацией. Продолжительность боле-

Таблица 1
Показатели болевого статуса больных стенозами поясничного канала до и после лечения

Шкалы	Базисная терапия с применением L-лизина эсцината (n = 28)		Базисная терапия (n = 35)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ВАШ покоя, баллы	3,2 ± 1,4	1,22 ± 0,70*	3,41 ± 1,50	1,28 ± 0,90*
ВАШ после нагрузки, баллы	7,2 ± 2,7	2,1 ± 0,7*^	7,41 ± 1,70	2,8 ± 0,9*
Pain Detect, баллы	14,4 ± 7,3	3,6 ± 0,9*^	15,4 ± 6,5	8,8 ± 8,0*
DN 4, баллы	3,8 ± 0,8	1,4 ± 1,3*^	4,0 ± 2,1	2,4 ± 2,1*
КБА, баллы	33,6 ± 16,2	19,1 ± 9,1*	35,8 ± 17,6	22,4 ± 12,3*
ОО, баллы	26,7 ± 14,2	6,8 ± 3,4*^	27,8 ± 9,0	10,4 ± 6,3*
Расстояние до остановки, м	875,5 ± 56,9	1520,2 ± 56,9*^	920,2 ± 51,8	1220,2 ± 59,2

Примечание: * — различие достоверно ($p < 0,05$) при сравнении показателей до и после лечения. ^ — различие достоверно ($p < 0,05$) у больных после лечения при сравнении между группами.

вого синдрома в поясничной области колебалась от 6 месяцев до 17 лет ($5,8 \pm 0,6$ года).

Всем больным проведено исследование неврологического, нейроортопедического статусов. Нейровизуализационные исследования подтвердили наличие вертебрального стеноза. В стандартном объеме обследования предусматривали рентгенологическое исследование, компьютерную томографию и у части больных магнитно-резонансную томографию. Рентгенологическое исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника в двух проекциях дополняли функциональными исследованиями (сгибание, разгибание), позволяющими детализировать патологию. Для оценки болевого статуса использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), опросники для диагностики невропатической боли Pain Detect (PD) и DN 4 (Douleur Neuropathique 4 Questions). Для определения степени тяжести проявления вертеброгенной боли применялась Карта болевого аудита. Определение степени утраты трудоспособности пациента выявлялось при помощи опросника нарушения жизнедеятельности при поясничной боли Освестри (Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire). До и после лечения пациентам проводили пробу с нагрузкой (ходьба на индивидуально переносимую дистанцию). Оценивали максимальную интенсивность боли по ВАШ в покое сидя и при нагрузке ходьбой, а также

расстояние в метрах, которое пациент проходил к моменту возникновения или углубления неврологической симптоматики.

По методу лечения пациенты были рандомизированы методом случайной выборки на две группы. Все пациентам проводилась терапия, направленная на снижение отека, боли, улучшение кровоснабжения корешков спинного мозга. Основной группе (28 больных) на протяжении 10 дней назначали раствор препарата L-лизина эсцинат (5 мл 0,1-процентного концентрата для приготовления раствора) в виде внутривенной инфузии в 100 мл физиологического раствора один раз ежедневно, а также комплексную базисную терапию (нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики (ацетазоламид 0,25 г ежесуточно на протяжении трех дней, в дальнейшем по 0,25 г 1–2 раза в неделю), эуфиллин 2,4% — 10,0 на 10,0 физиологического раствора внутривенно струйно один раз в сутки, комбинированные витаминные препараты группы В (Комбилипен 2,0 внутримышечно № 10). В группе сравнения (35 человек) проводилась базисная терапия десятидневным курсом без применения L-лизина эсцината.

Результаты

В неврологическом статусе до лечения у 11 пациентов выявлены двигательные нарушения в виде проявления легкого периферического пареза

мышц ног, снижения силы в стопах в среднем до $1,2 \pm 0,7$ балла. Чувствительные нарушения в виде гипестезии наблюдались у 26 человек, парестезии у 21 больного, сочетание парестезий и гипестезии в 16 случаях. Нарушения функции тазовых органов выявлены в двух случаях. Максимальная интенсивность боли по 10-балльной ВАШ в покое в обеих группах была практически вдвое меньше, чем после нагрузки ходьбой (табл. 1). При проведении пробы с нагрузкой (ходьба на индивидуально переносимую дистанцию) обнаруживали неглубокие преходящие парезы миотомов, иннервированных пораженными корешками. Наблюдали рост частоты нарушений чувствительности и изменение сухожильных рефлексов. При клинико-инструментальном обследовании у пациентов одинаково часто выявлялись дегенеративные изменения на уровнях L5–S1 и L4–L5. В обеих группах преобладала левосторонняя локализация болевого синдрома. Величина пролапса дисков, по данным КТ, колебалась от 5,5 до 16,0 мм. В первой группе она составила $8,72 \pm 3,22$ мм, во второй — $8,96 \pm 3,38$ мм, данные статистически не отличаются. Средняя величина стеноза канала у больных первой группы составила $10,9 \pm 3,2$ мм, во второй группе — $10,52 \pm 1,73$ мм. Степень спондилолистеза у больных с центральным стенозом ($0,30 \pm 0,46$) была достоверно ($p < 0,025$) больше, чем при латеральном стенозе ($0,07 \pm 0,26$), без статистических различий по группам.



L-лизина эсцинат® / Первая помощь при отеках

Единственный парентеральный ангиопротектор для лечения и профилактики отеков любой локализации:¹⁻²

- Отека головного или спинного мозга травматического или послеоперационного происхождения
- Посттравматических и послеоперационных отеков мягких тканей различной локализации
- Нарушений периферического венозного кровообращения сопровождающихся отеками

Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения L-лизина эсцинат®, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения. Р.У.: № ЛП-000504 от 01.03.2011.

(1) Государственный реестр лекарственных средств РФ: <http://grls.rosminzdrav.ru>; (2) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения L-лизина эсцинат®.

Представительство Корпорации «Артериум» в Российской Федерации
109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 3, офис 509-510
Тел/факс: 8 (495) 640-20-02, www.arterium.ru

Ближе к людям
 ARTERIUM

Сравнительный анализ показателей до и после лечения показал следующие результаты (табл. 1). Различий между группами по всем показателям до лечения не выявлено.

Как продемонстрировано в таблице, уменьшение интенсивности болевого синдрома после лечения отмечено в обеих группах больных. Однако в группе пациентов с применением L-лизина эсцината достоверно лучший эффект получен по снижению интенсивности болевого синдрома после нагрузки ходьбой и по опросникам Pain Detect и DN 4 при оценке нейропатического компонента боли. Качество жизни и нарушение жизнедеятельности при поясничной боли по опроснику Освестри также показали различия в группах с достоверным улучшением у пациентов, которым, кроме базисного лечения, применяли L-лизина эсцинат. Особо важными, на наш взгляд, являются достоверно лучшие результаты увеличения расстояния до принудительной остановки при ходьбе в группе пациентов, которым наряду со стандартной терапией был назначен ангиопротектор L-лизина эсцинат.

Заключение

Клинические и нейровизуализационные признаки стеноза поясничного канала на фоне дегенеративно-дистрофических нарушений позвоночника преобладают в возрасте 50–55 лет на уровнях L4–L5, L5–S1. У пациентов со стенозом поясничного канала на поясничном уровне наблюдается синдром перемежающейся хромоты в виде усиливающихся при статодинамической нагрузке болей в пояснице и нижних конечностях смешанного (ноцицептивного и нейропатического) типа и неврологических двигательных и чувствительных расстройств, что существенно влияет на качество жизни и трудоспособность больных.

При комплексной терапии синдрома нейрогенной перемежающейся хромоты у больных со стенозом поясничного канала патогенетически обоснованным является назначение препарата L-лизина эс-

цинат. В результате использования препарата у пациентов отмечается достоверное уменьшение степени выраженности нейропатического компонента боли, интенсивности болевого синдрома при нагрузочной пробе, наблюдается удлинение проходимой до возникновения или усиления симптоматики дистанции. При стенозе позвоночного канала при экстензии туловища, в ночное и утреннее время и при продолжительной ходьбе вслед за венозным стазом нарушается перфузия венул и капилляров, приводящая к интраневральному отеку корешка и повышению интерстициального давления [28]. Благодаря противоотечному, вентонизирующему, ангиопротекторному действию препарата L-лизина эсцинат [5, 15, 19, 20, 27] у пациентов со стенозом позвоночного канала за счет восстановления дренажной функции сосудов микроциркуляторного русла улучшается артериальный и венозный кровоток, уменьшается отек корешков [27]. Таким образом, применяя L-лизина эсцинат в комплексном лечении пациентов со стенозом позвоночного канала, мы можем говорить об эффективности консервативной терапии и дезактуализации проведения срочного хирургического вмешательства.

Список литературы

1. Павленко С.С. Боли в нижней части спины. Новосибирск; 2007.
2. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
3. Яхно Н.Н. Боль. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
4. Jonsson B., Annertz M., Sjöberg C. et al. A prospective and conservative study of surgically treated lumbar spinal stenosis. Part II: Five-year follow-up by an independent observer *Spine* 1997; 22: 2938–44.
5. Зозуля Ю.А., Педаченко Е.Г., Слынько Е.И. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. К.: УНПК«ЭксОб» 2006: 39–50.
6. Дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника. Под ред. И.Н. Шевелев, А.О. Гуца М.: АБВ-пресс; 2008.
7. Камчатнов П.Р. Современные принципы ведения пациентов с болью в нижней части спины. *Клиницист* 2008;1: 32–38.
8. Schiphorst Preuper HR, Reneman MF, Boonstra AM, Dijkstra PU, Versteegen GJ,

Geertzen JH, Brouwer S Relationship between psychological factors and performance-based and self-reported disability in chronic low back pain. *Eur. Spine J.* 2008; 17 (11): 1448–1456.

9. Красиленко О.П., Педаченко Ю.Е. Международный неврологический журнал 2011; 3 (41): 1–4.
10. Продан А.И., Перепечай О.А., Балан С.И., Чернышев А.Г. Стеноз позвоночного канала в поясничном отделе: терминология, классификация и морфология. Ортопедия, травматология и протезирование 2008; 3: 117–122.
11. Продан А.И., Радченко В.А., Корж Н.А. Дегенеративные заболевания позвоночника. Х.: Контраст 2007; Т. 1: Семиотика. Классификация. Диагностика.
12. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.П. Спинальная ангионеврология: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2003.
13. Федотова И.Ф., Чернышев А.Г., Феклина И.В. Клинические варианты радикуломиеллярных расстройств при стенозе позвоночного канала. *Международный мед. журн.* 2011; 1 (65): 33–35.
14. Yee AJM What is the optimal treatment for degenerative lumbar spinal stenosis. Evidence-based orthopaedics: the best answers to clinical questions. Ed. J. G. Wright.— Philadelphia: Saunders Elsevier, 2000: 28–37.
15. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis: 8 to 10 year results from the main lumbar spine study. *SJ Atlas, RB Keller, YA Wu et al. Spine* 2005; 30: 936–943.
16. Шустин В.А., Парфенов В.Е., Топтыгин С.В., Труфанов Г.Е., Щербук Ю.А. Диагностика и хирургическое лечение неврологических осложнений поясничного остеохондроза. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2006.
17. Кадырова Л.А., Марченко В.Г. Неврологические аспекты стеноза позвоночного канала. Ортопедия, травматология и протезирование 2005; 1: 86–105.
18. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии: Методические рекомендации. К., 2004: 40 с.
19. Хабиров Ф.А. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности L-лизина эсцината в сочетанной терапии острых компрессионно-ишемических радикулопатий. *Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева* 2012; 4 (44): с. 4–7.



Антитромбоцитарная терапия как средство вторичной профилактики ишемического инсульта

П. Р. Камчатнов, д.м.н., проф. кафедры¹

Б. А. Абусуева, к.м.н., доцент, зав. кафедрой²

Э. Н. Исмаил-заде, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики²

К. Б. Манышева, ассистент²

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

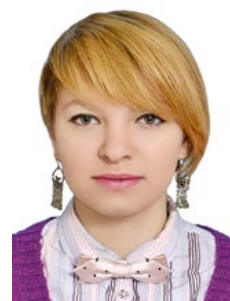
²Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала, Россия



П. Р. Камчатнов



Б. А. Абусуева



К. Б. Манышева



Э. Н. Исмаил-Заде

Antiplatelet therapy as means of secondary prevention of ischemic stroke

P. R. Kamchatnov, B. A. Abusueva, E. N. Ismail-zadeh, K. B. Manyшева

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow; Dagestan State Medical University, Makhachkala; Russia

Резюме

Ишемический инсульт (ИИ) — распространенное инвалидизирующее заболевание, эффективность предупреждения которого во многом зависит от правильно выбранной патогенетической терапии. Для предупреждения ИИ многие годы используется ацетилсалициловая кислота (АСК), однако результаты ее применения зачастую ограничиваются низкой к ней чувствительностью. Рассматриваются современные сведения об эффективности применения дипиридамола (Курантил) как средства вторичной профилактики ИИ, в частности, в условиях комбинированной с АСК терапии. Отмечается, что имеются основания ожидать наиболее значимый результат при его применении у пациентов с атеротромботическим и лакунарным ИИ. Анализируются возможные осложнения лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, атеротромботический инсульт, лакунарный инсульт, антитромбоцитарная терапия, дипиридамола, Курантил.

Summary

Ischemic stroke (AI) is a common disabling disease, the effectiveness of prevention of which largely depends on the correctly chosen pathogenetic therapy. Acetylsalicylic acid (ASA) has been used for the prevention of AI for many years, but the results of its use are often limited by its low sensitivity. Modern data on the effectiveness of dipyridamole (Curantyl) as a means of secondary prevention of AI, in particular, in conditions combined with ASA therapy, are considered. It is noted that there is reason to expect the most significant result when it is used in patients with atherothrombotic and lacunar AI. Possible complications of treatment are analyzed.

Key words: ischemic stroke, atherothrombotic stroke, lacunar stroke, antiplatelet therapy, dipyridamole, Curantyl.

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из основных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности [1]. Риск развития как первичного, так и повторного ИИ определяется рядом факторов, важнейшим среди которых является его патогенетический подтип. Максимальный риск возникновения ИИ имеется у пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии

(атеротромботический ИИ), а также при эмболиях из полостей сердца (кардиоэмболический ИИ) [2].

Общим принципом предупреждения ИИ является устранение или минимизация воздействия потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска: контроль уровня артериального давления, гликемии, липидного спектра крови, обеспечение должного уровня физических нагрузок, отказ от ку-

рения и избыточного потребления алкоголя. Не вызывает сомнения, что реализация такого рода популяционной стратегии способна обеспечить снижение распространенности заболеваний органов кровообращения, в том числе мозгового инсульта. Результаты многолетних проспективных исследований, проведенных в странах Северной Америки и Евросоюза, свидетельствуют о ее высокой эффективности, о чем

свидетельствует снижение заболеваемости ИИ и связанной с ним смертности [3, 4].

С другой стороны, установленным является тот факт, что ИИ — гетерогенный по механизмам своего развития синдром. Разнообразие патогенетических механизмов возникновения ИИ диктует необходимость индивидуализированного подхода к вторичной профилактике. Из этого следует, что только ясное понимание ведущего механизма развития первичного ИИ способно указать правильный путь для выбора оптимальной тактики его вторичной профилактики. Применительно к атеротромботическому ИИ инсульту, который является одним из наиболее частых патогенетических подтипов ИИ, наиболее эффективным направлением вторичной профилактики является назначение антитромбоцитарных препаратов.

Антитромбоцитарная терапия — вторичная профилактика ИИ

В настоящее время для предупреждения повторного атеротромботического ИИ наиболее широко применяются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК). Опыт ее клинического применения насчитывает более 110 лет, при этом около полувека она назначается в качестве препарата, уменьшающего активность тромбоцитов и ограничивающего снижение риска тромбообразования. Колоссальный опыт клинического применения АСК позволяет рассматривать ее в качестве эталонного антиагреганта, обладающего удовлетворительными фармакоэкономическими показателями. Результаты целого ряда масштабных рандомизированных клинических исследований убедительно свидетельствуют о способности АСК достоверно уменьшать частоту повторных случаев как ИИ, так и инфаркта миокарда и сосудистой смертности [5]. Вследствие подтвержденной эффективности АСК препарат входит в большинство региональных стандартов ведения пациентов, перенесших ИИ.

Серьезную проблему, ограничивающую эффективность применения АСК в качестве средства вторичной профилактики ИИ представляет ре-

зистентность (низкая чувствительность) к ней, которая встречается у 10–20% пациентов [6]. Со снижением антитромбоцитарного эффекта АСК связаны низкая биодоступность препарата, усиленное образование тромбоцитов, индуцированная стрессом избыточная выработка циклооксигеназы-2 тромбоцитами, повышенная чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации. Указанные особенности поведения тромбоцитов нередко генетически детерминированы [7]. Чувствительность к АСК снижена у пациентов с острой ишемией различных органов, сахарным диабетом, курильщиков.

Причем повышение суточной дозы препарата не устраняет проблему, связанную с резистентностью к АСК. Установлено, что ее антитромбоцитарная активность не носит дозозависимого характера, но с повышением дозы препарата значительно возрастает риск гастроинтестинальных осложнений. Выходом из этой ситуации является отказ от приема АСК, что может быть ассоциировано с целым рядом негативных последствий, или одновременное назначение с АСК другого антитромбоцитарного препарата, имеющего отличный от нее механизм действия. На сегодняшний день таким препаратом является дипиридамола (Курантил), который за счет угнетения активности фосфодиэстеразы тромбоцитов повышает концентрацию в них цАМФ и цГМФ, оказывая тем самым антитромбоцитарный эффект.

Одним из первых масштабных исследований, посвященных оценке возможности вторичной профилактики ИИ после перенесенных ИИ и (или) транзиторной ишемической атаки (ТИА) с применением комбинации АСК и дипиридамола, является ESPS-1 (European Stroke Prevention Study – 1) [8]. Полученные результаты продемонстрировали достоверно большую эффективность комбинированной терапии по сравнению с плацебо. Кроме того, исследование показало, что эффективность дипиридамола в отношении предупреждения риска повторного ИИ близка к таковой у АСК, тогда как эффект значительно менее выражен в отношении снижения риска развития острого инфаркта миокарда.

Задачами последующих исследований явилось изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии с применением АСК и дипиридамола с целью вторичной профилактики ИИ, а также сравнение эффективности такой стратегии по сравнению с применением других антитромбоцитарных препаратов. Интерес вызывают результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования ESPS-2 (European Stroke Prevention Study – 2) [9]. В соответствии с дизайном исследования в него были включены 6602 больных, перенесших ИИ / ТИА, которые на протяжении более 24 месяцев получали малые дозы АСК (50 мг в сутки), дипиридамола (400 мг в сутки) как в режиме монотерапии, так и в условиях комбинированной терапии, при этом группа сравнения получала плацебо.

Более значимый эффект был зарегистрирован в группе комбинированной терапии, где уменьшение числа ИИ составило 37%, а ИИ и (или) летального исхода — 24%. Необходимо отметить, что ни один из режимов терапии не сопровождался снижением общей смертности, обусловленной различными причинами. Авторы отметили сопоставимую эффективность применения как АСК, так и дипиридамола в указанных дозах, при том что комбинированная терапия оказывала более выраженный эффект.

В последующем было установлено, что систематическое применение такой лекарственной комбинации сопровождается примерно двухкратным снижением риска развития ИИ или ТИА по сравнению с монотерапией только одним из препаратов [10]. На рубеже 1990–2000 годов комбинированная терапия широко использовалась в клинической практике в странах Западной Европы с целью вторичной профилактики эпизодов острой церебральной ишемии [11].

В 2008 году были опубликованы результаты масштабного мультицентрового рандомизированного клинического исследования PRoFESS, посвященного оценке эффективности различных стратегий вторичной профилактики ИИ [12]. Всего в данном исследовании приняли участие 20332

пациента, находившихся под наблюдением на протяжении в среднем 2,5 года. При сравнении эффективности комбинации АСК (50 мг в сутки) и дипиридамола (400 мг в сутки), с одной стороны, и клопидогрела (75 мг в сутки), с другой, оказалось, что на фоне лечения ИИ развился в 9,0 и 8,8% случаев соответственно, также не было существенных отличий в частоте достижения прочих конечных точек исследования (острый инфаркт миокарда, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы). Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух режимов терапии, используемых в качестве средства вторичной профилактики ИИ.

Последующие исследования были посвящены изучению вопроса о том, при каких патогенетических подтипах ИИ от применения дипиридамола возможно ожидать максимального превентивного эффекта. Как свидетельствуют результаты систематизированного Кокрейновского обзора, максимальную и несомненную пользу от приема дипиридамола получают больные с симптомным поражением крупных экстра- или интракраниальных артерий (атеротромботический патогенетический подтип ИИ), перенесшие ИИ без выраженного очагового неврологического дефицита или с хорошим восстановлением нарушенных функций [13].

Эффективность комбинированного лечения подтвердили результаты исследования ESPRIT (European / Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial), в которое были включены 2 739 пациентов с ИИ / ТИА, перенесенными на протяжении последних шести месяцев [14]. Оказалось, что применение комбинации АСК и дипиридамола сопровождалось существенным достоверным снижением риска развития повторного ИИ, острого инфаркта миокарда или наступления смерти. Более сложным оказался вопрос о целесообразности проведения антиагрегантной терапии с целью предупреждения повторного ИИ у пациентов, перенесших лакунарный инфаркт. В 2015 году были опубликованы результаты мета-анализа изучения возможности вторичной профилактики ИИ после перенесен-

ного лакунарного инфаркта [15]. Всего были проанализированы результаты 17 исследований, в которые в общей сложности были включены 42 234 пациента (средний возраст 64,4 года; 65% мужчин), длительность периода наблюдения составила от четырех недель до 3,5 лет. Было установлено, что монотерапия различными антиагрегантами (АСК, дипиридамолом, клопидогрелом, тиклопидином и пр.) примерно в равной степени достоверно снижает риск развития повторного ИИ у таких пациентов. Авторы анализа не смогли обнаружить каких-либо значимых преимуществ того или иного препарата, назначавшегося в качестве монотерапии. Вместе с тем не все исследования позволили продемонстрировать эффективность такой терапии в отношении уменьшения случаев острого инфаркта миокарда или общей смертности. Полученные результаты позволяют считать, что антиагрегантная терапия, в том числе с применением дипиридамола или комбинации дипиридамола + АСК, позволяет снизить риск развития повторного ИИ у пациентов, перенесших лакунарный ИИ.

Учитывая роль артериальной гипертензии в качестве важного фактора риска развития лакунарного ИИ, очевидна необходимость строго контроля уровня артериального давления у таких пациентов с целью предупреждения дальнейшего поражения сосудистого русла.

Серьезной проблемой является **применение АСК у больных с артериальной гипертензией**. В настоящее время считается, что подавляющему большинству пациентов с симптомными цереброваскулярными расстройствами мозгового кровообращения показан систематический прием АСК. Особенно важно применение препарата у пациентов с сочетанием нескольких факторов сердечно-сосудистого риска [16]. Как свидетельствуют результаты серии исследований, большинство больных с артериальной гипертензией нуждаются в проведении антитромбоцитарной терапии с целью вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений [17]. Назначение антиагрегантов данному контингенту больных

не может быть противопоставлено проведению антигипертензивной терапии и достижению целевых цифр артериального давления. Отсутствуют убедительные данные, полученные в результате масштабных исследований, о влиянии систематического приема АСК на уровень артериального давления, хотя и высказываются предположения о существовании такого рода эффекта препарата [18]. С целью предупреждения кардиоэмболического ИИ в настоящее время максимально эффективными считаются антагонисты витамина К и непрямые антикоагулянты — неантагонисты витамина К. Необходимость их применения для профилактики ИИ доказана при неклапанной фибрилляции предсердий, наличии тромба в полости сердца, миксоте и некоторых других патологических состояниях. Применение в этой ситуации антиагрегантов (при невозможности проведения антикоагулянтной терапии) намного менее эффективно. Более сложным является вопрос о предупреждении ИИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с синусовым ритмом, имеющих высокий риск тромбоэмболических осложнений. По сути дела, в данной ситуации речь идет о первичной профилактике ИИ в группе высокого риска. Как свидетельствуют результаты систематизированного обзора, прием антагонистов витамина К (варфарин) и антитромбоцитарных препаратов (АСК, дипиридамола, клопидогрела) оказывает сопоставимое влияние на уровень общей смертности у таких больных [19]. Назначение варфарина в среднем на 20% снижает риск развития нефатальных кардиоваскулярных событий, в том числе ИИ, притом что вдвое повышает риск тяжелых кровотечений. Выбор лечебной тактики для профилактики ИИ у таких больных, вероятно, будет определяться соотношением возможных пользы и риска от проводимого лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Таким образом, результаты исследований, представленные в системных обзорах, свидетельствуют о высокой эффективности применения комбинации АСК и дипиридамола для профилактики некардиоэмболического ИИ.

Результаты мета-анализа клинических исследований, в которых оценивались различные режимы антиагрегантной терапии с применением дипиридамола [20], показали, что наиболее эффективной для предупреждения сердечно-сосудистых катастроф является комбинация АСК и дипиридамола, причем эффективность различных дозировок препаратов существенным образом не отличалась.

Превентивный эффект применения комбинации АСК и дипиридамола в отношении риска развития ИИ после перенесенных ТИА / ИИ в определенной степени зависит от времени, которое прошло с момента сосудистой катастрофы. Задачей исследования EARLY явилось изучение влияния комбинированной терапии, стартовавшей в первые 24 часа после ТИА / ИИ, на риск возникновения повторных эпизодов острой церебральной ишемии и их функциональные исходы [21]. Исследование, в которое были включены 543 пациента, носило дизайн открытого рандомизированного проспективного; больные основной группы дважды в сутки получали 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола. В результате исследования было установлено, что между группами пациентов, принимавших АСК или комбинацию АСК с дипиридамолом, отсутствовали существенные отличия по частоте повторных ИИ и их тяжести. Комбинированное лечение не оказывает существенного влияния на риск развития повторного ИИ на протяжении первых 12 недель с момента первичного эпизода острой церебральной ишемии (ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,65–1,25; $p = 0,53$) [22]. Терапия также не оказывает значимого влияния на выраженность неврологического дефицита после повторного ИИ, о чем свидетельствуют результаты оценки степени инвалидизации по модифицированной шкале Ренкина (ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,37–1,72; $p = 0,99$).

Вместе с тем в последующем по мере продолжения лечения защитный эффект комбинированной терапии реализуется в полной мере, что позволяет снизить риск повторного ИИ примерно на четверть [22]. Показано, что риск развития ИИ

значительно снижается (ОР 0,76; ДИ 0,63–0,92; $p = 0,005$), также достоверно снижается число инвалидирующих ИИ и ИИ, приводящих к летальному исходу (ОР 0,64; ДИ 0,49–0,84; $p = 0,001$). Как показали результаты исследования ESPRIT, эффективность долгосрочной комбинированной профилактики оказалась достоверно более высокой по сравнению с результатами применения АСК в качестве монотерапии [14].

Положительные результаты исследований эффективности применения комбинации АСК и дипиридамола в качестве средства вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ явились основанием для его включения в национальные рекомендации по вторичной профилактике ИИ в США [23] и странах Евросоюза [24]. Вопрос о длительности проведения профилактического применения антитромбоцитарных препаратов решается исходя из того, как долго возможно воздействие имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска. У большинства пациентов, которым не была проведена реваскуляризация пораженной сосудистой системы головного мозга, может потребоваться пожизненная терапия.

Клинические эффекты дипиридамола, не связанные с антитромбоцитарной активностью

Помимо способности угнетать агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования активности фосфодиэстеразы, имеются основания полагать, что дипиридамола обладает еще целым рядом клинических эффектов, вероятно, не связанных только с указанным фармакологическим эффектом. Привлекает интерес нефропротективный эффект препарата, заключающийся, в частности, в уменьшении уровня протеинурии и замедлении прогрессирования нарушения функции почек у пациентов с гломерулонефритом. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что применение дипиридамола у животных со стрептозоцин-индуцированным сахарным диабетом обеспечивает сохранность как структуры почек, так и их функций [25]. Авторы исследова-

ния высказали предположение о том, что нефропротективный эффект препарата обусловлен плеiotропными эффектами. Сопоставимые результаты получены и в условиях клинической практики. При ретроспективном анализе результатов наблюдения за 3074 пациентами (средний возраст $63,6 \pm 13,4$ года) с хронической болезнью почек III–V стадий было установлено, что применение дипиридамола (871 больной получал не менее 50 мг препарата в сутки на протяжении не менее трех месяцев) сопровождалось с замедлением темпа снижения скорости клубочковой фильтрации [ОШ, 0,755; 95 % ДИ 0,595–0,958; $p = 0,007$] и отношения протеин / креатинин в моче [ОШ 0,655; 95 % ДИ, 0,517–0,832; $p = 0,002$], снижением частоты случаев наступления конечной стадии болезни почек [ОР 0,847; 95 % ДИ 0,733–0,980; $p = 0,011$] и летальности от всех причин, но не от сердечно-сосудистых заболеваний [ОР 0,765; 95 % ДИ, 0,606–0,971; $p = 0,001$] [26]. Полученные результаты, несомненно, носят обнадеживающий характер, хотя и нуждаются в подтверждении в ходе рандомизированных клинических исследований.

Побочные эффекты и переносимость

Наиболее серьезной проблемой применения препаратов антитромбоцитарного действия является абсолютно закономерное повышение риска геморрагических осложнений. Многолетний опыт применения дипиридамола в клинической практике в разных терапевтических областях, в том числе и в акушерстве, свидетельствует о высокой безопасности применения препарата.

В отличие от АСК, дипиридамола не оказывает ингибирующего действия на синтез простагландинов и, таким образом, не обладает ulcerогенным действием, а также не имеет риска развития осложнений, присущих данному классу лекарственных препаратов. Применение дипиридамола в комбинации с АСК у пациентов в острой стадии ИИ (начиная с первых суток заболевания) характеризуется крайне низким риском гастроинтестинальных осложнений (менее 0,4%)



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40¹

- **Улучшает микроциркуляцию¹**
- **Препятствует агрегации тромбоцитов¹**
- **Обладает сосудорасширяющими свойствами¹**

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамо́л). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастриальная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамо́л при одновременном применении может усилить действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамо́л усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75 - 225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75 - 225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамо́ла составляет 225-450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4-5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8-10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

[21]. Как продемонстрировали результаты исследования PROFESS, частота всех геморрагических осложнений в группе больных, получавших комбинацию АСК + дипиридамола, оказалась идентичной таковой в группе получавшей клопидогрел [12].

Одним из часто сообщаемых нежелательных явлений на фоне приема дипиридамола является головная боль, вероятно, обусловленная вызываемой применением препарата вазодилатацией [27]. Значительный интерес представляют результаты рандомизированного исследования, посвященного изучению возможности предупреждения интенсивной головной боли при постепенном наращивании суточной дозы (титрование) препарата на протяжении четырех недель [28]. Кроме того, несомненный интерес представляют результаты анализа *post hoc* итогов исследования PROFESS, которые показали, что частота повторных ИИ оказалась достоверно меньшей у тех пациентов, у которых применение дипиридамола вызывало головную боль [29].

При приеме внутрь дипиридамола быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 37–66%, время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови — около двух часов. Дипиридамола почти полностью связывается с белками плазмы крови.

После перорального применения наблюдается двухфазный характер уменьшения концентрации дипиридамола в плазме крови. Период полувыведения препарата в начальной фазе составляет 20–30 минут, а в конечной фазе выведения — 10–12 часов. Дипиридамола метаболизируется в печени путем связывания с глюкуроновой кислотой. Выделяется преимущественно в желчь и выводится через кишечник в виде моноглюкуронида. Принимать дипиридамола следует натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Применение дипиридамола Курантила имеет свои преимущества, в частности, возможность назначения его в различных дозировках, постепенное наращивание суточной дозы, выбор ее с учетом массы тела больного и переносимости препарата.

Список литературы

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская А. В. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. 2003; 8: 4–9.
2. Mozaffarian D., Benjamin J., Go A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation. 2015; 131: e1–e293.
3. Hartley A., Marshall D., Saliccioli J. et al. Trends in Mortality from Ischaemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980–2009. Circulation. 2016; 133 (20): 1916–26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931.
4. Vangen-Lønne A., Wilsgaard T., Johnsen S. Declining Incidence of Ischemic Stroke. What Is the Impact of Changing Risk Factors? The Tromsø Study 1995 to 2012. Stroke. 2017; 48 (3): 544–550. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014377.
5. Antiplatelet Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373 (9678): 1849–1860.
6. Berruochot J., Schweflick B., von Twickel G. et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. Acta Neurol. Scand. 2006; 113 (1): 31–35.
7. Michelson A., Cattaneo M., Eikelboom J. et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J. Thromb. Haemost. 2005; 3: 1–3.
8. Diener H., Cunha L., Forbes C. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J. Neurol. Sci. 1996; 143: 5–13.
9. Forbes C. Secondary stroke prevention with low-dose aspirin, sustained release dipyridamole alone and in combination. ESPS Investigators. European Stroke Prevention Study. Thromb. Res. 1998; 92 (1 Suppl. 1): S 1–6.
10. Hervey P., Goa K. Extended-release dipyridamole/aspirin. Drugs. 1999; 58 (3): 469–475.
11. Scheen A. Pharma-clinics. The drug of the month. Dipyridamole-acetylsalicylic acid combination (Aggrenox). Rev. Med. Liege. 2000; 55 (10): 957–959.
12. Sacco R., Diener H.-C., Yusuf S. et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 67–74.
13. De Schryver E., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (2): CD 001820.
14. Halkes P., van Gijn J., Kappelle L. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006; 367 (9523): 1665–73. doi: 10.1016/S 0140-6736(06)68734-5.
15. Kwok C., Shoamanesh A., Copley H. et al. Efficacy of Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention Following Lacunar Stroke. Pooled Analysis of Randomized Trials. Stroke. 2015; 46: 1014–1023. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008422.
16. Williams B., Poulter N. R., Brown M. J., Davis M., McInnes G. T., Potter J. F.; the BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). BMJ 2004; 328: 634–40.
17. Felmeden D., Lip G. Antiplatelet therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. Journal of Human Hypertension. 2005; 19: 185–196.
18. Bautista L., Lina V. Antihypertensive Effects of Aspirin: What is the Evidence? Cur. Hypert. Rep. 2010. 10.1007/s11906-010-0115-5.
19. Shantsila E., Lip G. Y. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm. Cochrane Database Syst. Rev. 2016 Sep 15; 9: CD 003333.
20. Niu P.-P., Guo Z.-N., Jin H., et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network metaanalysis. BMJ Open 2016; 6: e009013. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009013.
21. Dengler R., Diener C., Schwartz A. et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded endpoint trial. Lancet Neurol. 2010; 9: 159–166.
22. Rothwell P., Algra A., Chen Z. et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. The Lancet. 2016; 388: 365–375. DOI: http://dx.doi.org. 10.1016/S 0140-6736(16)30468-8.
23. Furie K., Kasner S., Adams R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. Stroke. 2011; 42: 227–276.
24. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc. Dis. 2008; 25: 457–507.
25. Balakumar P., Varatharajan R., Nyo YH. et al. Fenofibrate and dipyridamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats. Pharmacol Res. 2014; 90: 36–47. doi: 10.1016/j.phrs.2014.08.008.
26. Hung CC., Yang ML., Lin MY. et al. Dipyridamole treatment is associated with improved renal outcome and patient survival in advanced chronic kidney disease. Kaohsiung J Med Sci. 2014; 30 (12): 599–607. doi: 10.1016/j.kjms.2014.10.002.
27. Hong K.-S. Dual Antiplatelet Therapy after Noncardioembolic Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Pros and Cons. J. Clin. Neurol. 2014; 10 (3): 189–196. doi: org/10.3988/jcn.2014.10.3.189.
28. de Vos-Koppelaar N., Kerkhoff H., de Vogel E. et al. The effect of a slower than standard dose escalation scheme for dipyridamole on headaches in secondary prevention therapy of strokes: a randomized, open-label trial (DOSE). Cerebrovasc. Dis. 2014; 37 (4): 285–9. doi: 10.1159/000360751.
29. Davidai G., Cotton D., Gorelick P. et al. Dipyridamole-induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis. Eur. J. Neurol. 2014; 21 (10): 1311–7. doi: 10.1111/ene.12484.





VII ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АРИТМОЛОГОВ

1–3 июня 2017 года

Москва, Краснопресненская наб., д. 12,
Центр международной торговли

Узнать более подробную информацию
о предстоящем съезде можно на сайтах
vnoa.ru и mediexpo.ru



Уважаемые коллеги!

Доброй традицией на протяжении последних десяти лет стало проведение национальных аритмологических форумов. В 2017 году национальный съезд аритмологов будет проходить в Москве.

Научная программа будет построена по принципу саммитов, включающих целый ряд мероприятий по заявленной теме.

Надеемся, что очередная встреча в Москве станет интересным и ярким событием в жизни профессионального сообщества и останется у участников приятным и добрым воспоминанием!

Ждем вас в столице!

Президент Съезда

А.Ш. Ревитшвили

Академик РАН, профессор,
президент Общероссийской общественной организации
«Всероссийское научное общество специалистов по клинической
электрофизиологии аритмологии и кардиостимуляции»,
директор ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России

Председатели программного комитета

С.В. Попов

Академик РАН, профессор,
ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук» «НИИ кардиологии»

Е.А. Покушалов

Член-корр. РАН, профессор,
ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт
патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

Председатели научно-организационного комитета

С.П. Голицын

Д.м.н., профессор. Институт Клинической Кардиологии
им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс» Минздрава России

Д.Ф. Егоров

Д.м.н., профессор. Городская клиническая больница №31 города
Санкт-Петербурга

Научные тематики Съезда

1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ НАУКИ В АРИТМОЛОГИИ

- 1.1 Клинические механизмы
- 1.2 Генетика
- 1.3 Фармакология

2. НЕИНВАЗИВНАЯ АРИТМОЛОГИЯ

3. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ (МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ)

- 3.1 Клинические и эпидемиологические аспекты
- 3.2 Механизмы и компьютерное моделирование
- 3.3 Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий
- 3.4 Антиаритмические препараты
- 3.5 Катетерная абляция
- 3.6 Хирургия

4. ТРАДИЦИОННАЯ РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ

- 4.1 Инструменты: катетеры, источники, картографические, навигаторы
- 4.2 Показания

- 4.3 Результаты
- 4.4 Интервенционные, гибридные и хирургические подходы

5. ИКД

- 5.1 Первичная и вторичная профилактика
- 5.2 Технические аспекты
- 5.3 Внешние дефибрилляторы
- 5.4 Подкожный ИКД
- 5.5 Удаленный мониторинг

6. КАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ

- 6.1 Приборы
- 6.2 Электроды
- 6.3 Показания и результаты
- 6.4 Новые технологии

7. СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- 7.1 Технические аспекты
- 7.2 Показания и результаты

8. АРИТМИИ СЕРДЦА

- 8.1 Мониторинг аритмий

9. СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АРИТМОЛОГИИ (ДИАГНОЗ, ПРОГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ)

Стоимость участия:

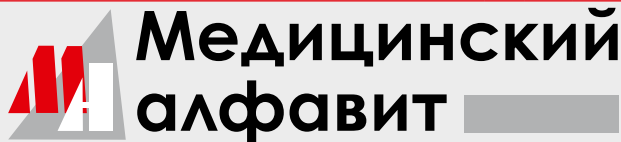
Вид взноса

Стоимость, Р (вкл. НДС 18%)

	Стоимость, Р (вкл. НДС 18%)	
	Участник	Для членов ВНОА*
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС (с 21.02.2017 до 20.04.2017)	3 500	2 500
ПОЗДНИЙ РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС (с 21.04.2017 до 22.05.2017)	5 000	4 000
ОПЛАТА НА МЕСТЕ	5 000	4 000
ОДНОДНЕВНОЕ УЧАСТИЕ (без портфеля, без сертификата)	2 000	
СТУДЕНТЫ, АСПИРАНТЫ, ОРДИНАТОРЫ, ИНТЕРНЫ (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно	
ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ	бесплатно	

*Общероссийская общественная организация «Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции»

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2017 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



Конгресс с международным участием «ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

28–29 сентября 2017 г.

Отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

Уважаемые коллеги!

Организационный комитет приглашает Вас принять участие в конгрессе с международным участием «**ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ**» (неврология)

Даты проведения: 28–29 сентября 2017 г.

Место проведения: Отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»
(бесплатные автобусы от метро «Московская» и обратно)

Участие в качестве слушателя бесплатное.

Регистрация обязательна www.congress-ph.ru/event/davidenki17

В рамках конгресса состоится Российско-норвежский семинар
«Неврология в Северной Европе»

Приглашенные лекторы

Prof. Alastair Compston (UK), Prof. Bo Norrving (Sweden), Prof. Marianne de Visser (Netherlands),
Prof. Ole-Bjørn Tysnes (Norway), Prof. Øivind Fredvik Torkildsen (Norway).

Председатель оргкомитета конгресса — заведующий кафедрой и клиникой неврологии
им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова профессор С.В. Лобзин

Публикация тезисов

Срок приема тезисов — до 1 июня 2017 года. Публикация тезисов — бесплатно.

Убедительно просим всех участников ознакомиться с требованиями к оформлению тезисов на сайте мероприятия!

Для регистрации участия в работе конгресса необходимо заполнить и отправить бланк заявки по электронной почте welcome@congress-ph.ru или пройти регистрацию на сайте www.congress-ph.ru

Контактные лица

Кольцова Ирина, Читанава Теона, Тараканова Анастасия
Тел.: (812) 380-31-52 (53), www.congress-ph.ru, welcome@congress-ph.ru



«Человек и его здоровье»
Технический организатор
ООО «Ай Си Эс»

Тел / Факс: (812) 380-31-52, 380-31-53
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

РЕЛАДОРМ

Диазепам + Циклобарбитал

таблетки 10 мг + 100 мг



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическая терапия нарушений сна различной этиологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к производным 1,4-бензодиазеина, производным барбитуровой кислоты или к любому веществу, входящему в состав препарата; тяжелая дыхательная недостаточность независимо от причины; синдром ночного апноэ; тяжелая печеночная и почечная недостаточность; глаукома; миастения (*Miastenia gravis*); острая порфирия; отравления алкоголем или препаратами, обладающими угнетающим действием на центральную нервную систему; детский возраст; беременные женщины и кормящие грудью матери; пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Не рекомендуется применять препарат Реладорм у пациентов с психозами. В связи с содержанием лактозы, препарат Реладорм не должен применяться у пациентов с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью:** Печеночная и (или) почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести; хроническая дыхательная недостаточность; неострые формы порфирии; депрессия; суицидальные мысли и попытки в анамнезе; лекарственная, наркотическая или алкогольная зависимость в анамнезе. **Во время лечения препаратом Реладорм и в течение 3 дней после его завершения нельзя употреблять никаких спиртных напитков.**

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Доза и продолжительность лечения должны быть строго по указаниям врача. **Взрослые:** Обычно применяют ½ таблетки или 1 таблетку за час до сна. **Пациенты с печеночной и (или) почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести:** Пациентам с нарушенной функцией печени и (или) почек легкой или средней степени тяжести рекомендуется применение меньшей дозы, то есть ½ таблетки. **Способ применения:** Препарат следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды. Препарат Реладорм рекомендуется принимать не более 7 дней. Применение препарата дольше рекомендованного срока (например, в течение нескольких недель) может привести к лекарственной зависимости. В этом случае нельзя резко прекращать принимать препарат. Необходимо постепенное, контролируемое врачом уменьшение дозы. Резкое прекращение приема препарата Реладорм может привести к абстинентному синдрому (расстройства сна и настроения, нарушения концентрации и внимания, повышенная раздражительность). **В случае пропуска приема дозы препарата Реладорм:** Если препарат не был принят в назначенное время, необходимо его принять как можно быстрее или продолжать прием препарата в соответствии с рекомендациями врача. **Нельзя принимать двойную дозу с целью восполнения пропущенной дозы!**

Регистрационное удостоверение П N015736/01