

НЕВРОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

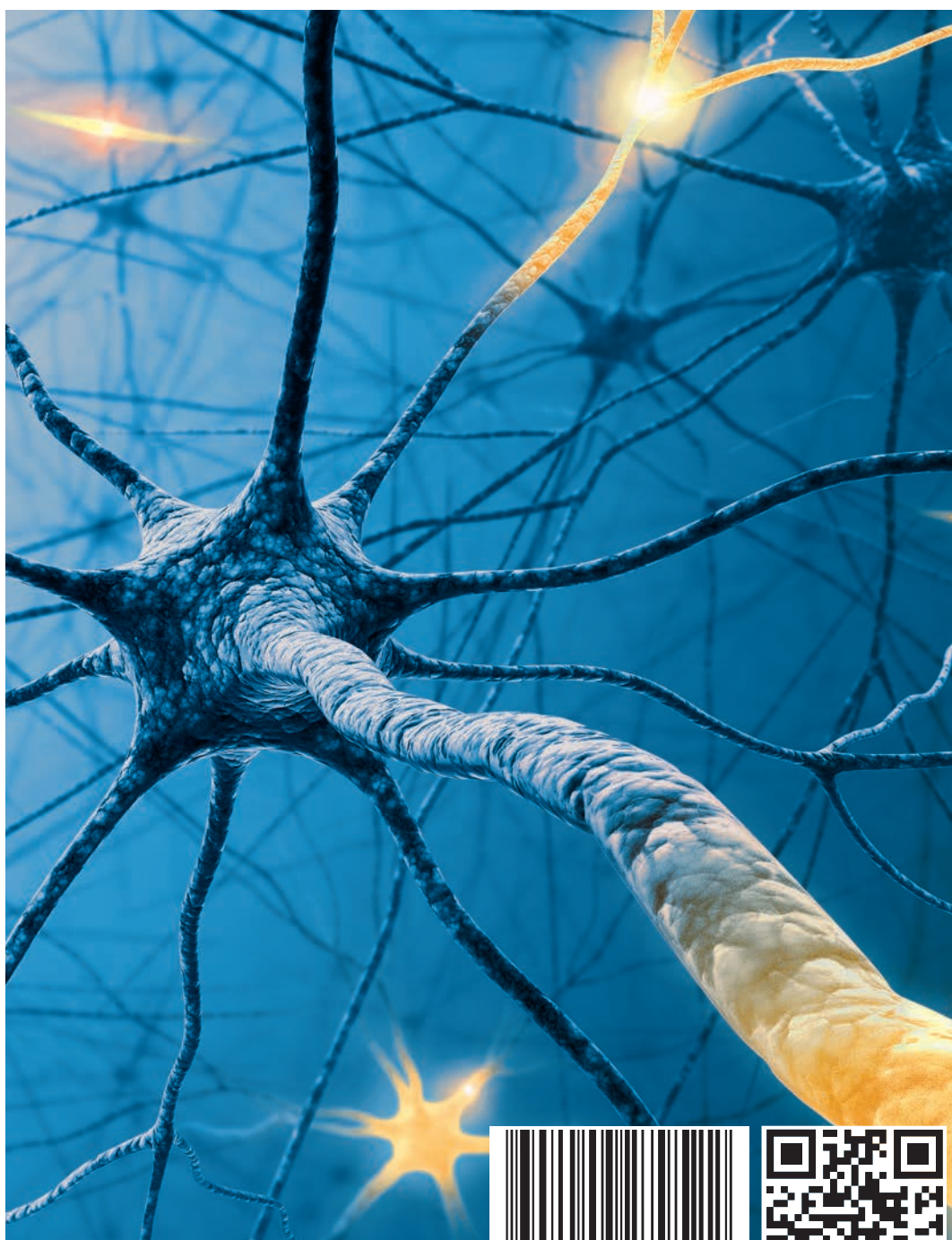
Функциональная астения у пациентов молодого возраста; немоторные симптомы при болезни Паркинсона; головокружение у пациентов с мигренью; хроническая неспецифическая боль в спине

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Диагностика и терапия когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией; мобильные телефоны и риск развития опухолей головного мозга

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Эффективность теноксикама при дорсалгии; парентеральное введение хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при боли в суставах и спине; влияние габапентина при различных вариантах прозопалгий; роль ацетил-L-карнитина при депрессии



4 602009 279522



31 мая — **1** июня
2018 г.

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа
*ежегодной сессии для руководителей и
сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений*



**«СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА И СЕРДЦА.
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

Официальный сайт Конгресса
<http://www.congress-neuro.ru>

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

PMJ

№ 4(II), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Ю.Е. Ефремова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

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

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 235714

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция

ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются

и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает

с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без

письменного разрешения редакции

не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных

изданий ВАК и включен в РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

27.04.2018

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности теноксикама при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия
А.П. Рачин, С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова, А.А. Воропаев, Л.Ю. Тарасова 43

Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов
А.В. Наумов, М.Н. Шаров, Н.О. Ховасова, Ю.С. Прокофьева 47

Диагностика и принципы терапии головокружения у пациентов с мигренью
Е.Г. Филатова, Т.А. Иванова 55

Метод биологической обратной связи в лечении хронической головной боли и коморбидных расстройств
А.В. Прищепа, А.Б. Данилов 60

Влияние габапентина на состояние экстероцептивной супрессии при различных вариантах прозопагий
Н.П. Грибова, И.А. Корневская, Е.Я. Страчунская 66

Роль ацетил-L-карнитина в лечении симптомов депрессии: систематический обзор и метаанализ (реферат) 69

Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантеповая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией (реферат) 74

Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции
Т.В. Шутеева 80

ОБЗОРЫ

Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию
Н.Н. Шипилова, Н.В. Титова, Е.А. Катунина 85

Мобильные телефоны и риск развития опухолей головного мозга: «токсический разговор»
А.А. Лакселев, С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова, А.П. Рачин, Л.Ю. Тарасова 91

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Мультидисциплинарный подход к лечению хронической неспецифической боли в спине.
О.Е. Зиновьева, Д.О. Рожков 93

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

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

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

Лещенко И.В., профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

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

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

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



Уважаемые коллеги!

У Вас в руках очередной номер журнала «Неврология». В нем представлены обзорные и оригинальные статьи, посвященные наиболее актуальным вопросам диагностики и терапии ряда заболеваний, с которыми приходится наиболее часто сталкиваться врачу в повседневной клинической практике.

Вы найдете статьи, в которых обсуждаются проблемы немоторных симптомов при болезни Паркинсона, современные подходы к лечению полиморбидных пациентов при сочетании тревожных, когнитивных нарушений и артериальной гипертензии, головокружения и мигрени, дорсалгии и остеоартрита. Вашему вниманию предложен обзор литературы, посвященный риску возникновения опухолей головного мозга при использовании мобильных телефонов.

Традиционно журнал представляет оригинальные и обзорные статьи, посвященные применению лекарственных препаратов. В этот раз у Вас будет возможность ознакомиться с системным обзором практики применения ацетил-L-карнитина, D-L-гопантеновой кислоты, габапентина и других препаратов, назначаемых при актуальных неврологических расстройствах. Кроме этого, для Вас опубликованы результаты наблюдательного исследования по изучению эффективности и безопасности теноксикама в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия.

Искренне надеюсь, что эти актуальные материалы окажут Вам содействие в поиске новых решений качественной диагностики и терапии неврологических пациентов.

**Главный редактор номера РМЖ «Неврология»
д.м.н., профессор А.П. Рачин**

Наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности теноксикама при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия

Профессор А.П. Рачин, к.м.н. С.Н. Выговская, к.м.н. М.Б. Нувахова, к.м.н. А.А. Воропаев, к.м.н. Л.Ю. Тарасова

ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Дорсалгия представляет собой актуальную междисциплинарную проблему, которая отрицательно влияет на жизнедеятельность человека и значительно нарушает качество жизни.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности Артоксана (тенноксикама) при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия.

Материал и методы: пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы по группам: 1-я группа (Артоксан) — 30 пациентов, страдающих обострением хронической дорсалгии, получали комплекс физиопроцедур и препарат Артоксан (внутримышечно по 20 мг ежедневно) на протяжении 3-х дней; 2-я группа (мелоксикам) — 20 пациентов, которые получали комплекс физиопроцедур и препарат мелоксикам (внутримышечно по 15 мг ежедневно) на протяжении 3-х дней; 3-я группа (диклофенак натрия) — 20 пациентов, которые получали комплекс физиопроцедур и препарат диклофенак натрия (внутримышечно, по 75 мг ежедневно) на протяжении 3-х дней. В качестве методов оценки применялись: клинико-неврологическое и анамнестическое исследование; визуально-аналоговая шкала (ВАШ); вербальная шкала; комплексный болевой опросник (КБО); Освестровский болевой опросник.

Результаты исследования: полученные данные показали, что препарат Артоксан в сравнении с другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) статистически достоверно уменьшает алгические проявления при боли в спине, улучшает жизнедеятельность и качество жизни пациентов. Артоксан имеет высокий профиль безопасности, что подтверждается отсутствием нежелательных лекарственных реакций на препарат в процессе терапии.

Заключение: Артоксан (тенноксикам) в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия достоверно улучшает качество жизни и показатели жизнедеятельности у пациентов с обострением дорсалгии, что позволяет рассматривать его как препарат выбора при назначении НПВП у этой категории пациентов.

Ключевые слова: дорсалгия, боль в спине, болевой синдром, тенноксикам, Артоксан.

Для цитирования: Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. и др. Наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности теноксикама при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 43–46.

ABSTRACT

Observational study of the efficiency and safety of the use of tenoxicam in dorsalgia in comparison with meloxicam and diclofenac-sodium

Rachin A.P., Vygovskaya S.N., Nuvakhova M.B., Voropaev A.A., Tarasova L.Yu.

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow

Dorsalgia is an actual interdisciplinary problem that adversely affects the life of a person and significantly violates his quality of life.

Aim: to assess the efficacy and safety of use of Artozan (tenoxicam) in dorsalgia in comparison with meloxicam and diclofenac sodium.

Patients and Methods: patients enrolled in the study were randomized to one of the following groups: group 1 (Artozan) — 30 patients with chronic dorsalgia exacerbation, receiving a complex of procedures and the drug Artozan (intramuscular injection, 20 mg daily) for 3 days. Group 2 (meloxicam) — 20 patients receiving a complex of procedures and preparation meloxicam (intramuscular injection, 15 mg daily) for 3 days. Group 3 (diclofenac sodium) — 20 patients receiving a complex of procedures and preparation diclofenac sodium (intramuscular injection, 75 mg daily) for 3 days. The following evaluation methods were used in the study: clinical-neurological and anamnestic study; visual analogue scale (VAS); verbal scale; complex pain questionnaire; Oswestrovsky painful questionnaire.

Results: the obtained data showed that in comparison with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) Artozan significantly reduces algic manifestations of back pain, improves the vital activity and quality of life of patients. Artozan has a high safety profile, which is confirmed by the lack of adverse drug effects during the therapy.

Conclusion: *in comparison with meloxicam and diclofenac sodium, Artozan (tenoxicam) significantly improves the quality of life of patients and the performance of patients with acute dorsalgia, which makes it the drug of choice when prescribing NSAIDs to this category of patients.*

Key words: *dorsalgia, back pain, pain syndrome, tenoxicam, Artozan.*

For citation: *Rachin A. P., Vygovskaya S.N., Nuvakhova M.B. et al. Observational study of the efficiency and safety of the use of tenoxicam in dorsalgia in comparison with meloxicam and diclofenac-sodium //RMJ. 2018. № 4(II). P. 43–46.*

ВВЕДЕНИЕ

Дорсалгия представляет собой важную междисциплинарную проблему [1–6], актуальность которой подтверждается высокой частотой встречаемости и отрицательным влиянием на качество жизни [7–10].

Следует особо отметить, что в настоящее время для лечения дорсалгии применяется большой арсенал фармакологических и немедикаментозных методов, однако препаратами с высоким уровнем доказательности остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), выбор которых определяется разумной комбинацией эффективности и безопасности [11–13].

Цель настоящего исследования: оценить эффективность и безопасность Артоксана (теноксикама) при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия.

Артоксан относится к НПВП, оказывает мощное противовоспалительное, анальгезирующее и, менее выраженное, жаропонижающее действие. Его свойства обусловлены ингибированием обеих изоформ фермента циклооксигеназы, что приводит к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты и блокаде синтеза простагландинов.

Противовоспалительный эффект Артоксана обусловлен уменьшением проницаемости капилляров (ограничивает экссудацию), стабилизацией лизосомальных мембран (препятствует выходу ферментов лизосом, вызывающих повреждение тканей), угнетением синтеза или инактивацией медиаторов воспаления (простагландинов, гистамина, брадикинина, лимфокинов, факторов комплемента). Кроме того, препарат уменьшает количество свободных радикалов в очаге воспаления, угнетает хемотаксис и фагоцитоз, тормозит пролиферативную фазу воспаления, уменьшает поствоспалительное склерозирование тканей, оказывает хондропротекторное действие.

Артоксан имеет длительный период полувыведения — 60–75 часов. Легко проходит через гистогематические барьеры, хорошо проникает в синовиальную жидкость. Характеризуется высокой биодоступностью — 100%.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все пациенты, включенные в исследование, при помощи таблицы случайных чисел были рандомизированы в группы: **1-ю группу (Артоксан)** составили 30 пациентов (17 женщин и 13 мужчин, средний возраст — $39,8 \pm 0,84$ года) с обострением хронической дорсалгии, которые получали комплекс физиопроцедур, включающий массаж (№ 8), лечебную физкультуру с биологической обратной связью на аппарате Dr.Wolf (№ 8), интерференцвакуум-терапию (№ 8), общую магнитотерапию (№ 8) и в дополнение препарат Артоксан (внутримышечно по 20 мг ежедневно) на протяжении 3-х дней; **2-ю группу (мелоксикам)** составили 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст — $40,4 \pm 1,67$ года) с обострением хронической дорсалгии, которые получали тот же комплекс физиопроцедур и в дополнение препарат мелоксикам (внутримышечно по 15 мг ежедневно) на протяжении 3-х дней. Следует особо

подчеркнуть, что мелоксикам обладает гораздо меньшим периодом полувыведения, чем теноксикам, — до 20 часов. И **3-ю группу (диклофенак натрия)** составили 20 пациентов (10 женщин и 10 мужчин, средний возраст — $39,4 \pm 1,65$ года) с обострением хронической дорсалгии, которые получали тот же комплекс физиопроцедур и в дополнение препарат диклофенак натрия (внутримышечно по 75 мг ежедневно) на протяжении 3-х дней. Следует обратить внимание, что период полувыведения препарата составляет от 3 до 6 часов.

На момент начала терапии статистически достоверных отличий между сравниваемыми группами по возрасту, средней длительности дорсалгии и продолжительности последнего обострения не выявлено.

В исследовании применялись следующие методы оценки:

- клинично-неврологическое и анамнестическое исследование;
- визуально-аналоговая шкала (ВАШ);
- вербальная шкала;
- комплексный болевой опросник (КБО);
- Освестровский болевой опросник нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины.

Эффективность терапии оценивалась по клиническим и психометрическим показателям в течение 14 дней лечения и через 1 мес. от начала наблюдения.

Эффективность исследуемых препаратов оценивалась как очень хорошая, хорошая, удовлетворительная и как отсутствие эффекта; переносимость — очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая.

Во время каждого визита проводился общий осмотр с оценкой жизненно важных показателей, все данные вносились в индивидуальную регистрационную карту пациента.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Полученные результаты обрабатывались методами описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных определялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, а при анализе качественных переменных определялись частота и доля (в процентах) от общего числа. Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических — Вилкоксона и Колмогорова — Смирнова с использованием пакета статистических программ Statgraphics Centurion для Windows 7. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости (p) 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов в сравниваемых группах до начала лечения не отмечалось достоверных отличий по интенсивности боли, оценка которой производилась по ВАШ и составила в 1-й группе (Артоксан, n=30) $41,3 \pm 1,64$ балла,

во 2-й группе (мелоксикам) $44,5 \pm 2,35$ балла и в 3-й группе (диклофенак натрия) $45,0 \pm 2,24$ балла.

В 1-й группе (Артоксан) наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли по ВАШ и вербальной шкале через 14 дней терапии: $18,3 \pm 1,73$ и $1,4 \pm 0,10$ балла соответственно. Через 30 дней от начала наблюдательной программы эти показатели равнялись $10,3 \pm 1,48$ и $0,9 \pm 0,12$ балла соответственно.

Аналогичная достоверная динамика интенсивности боли по ВАШ и вербальной шкале отмечалась и в сравниваемых группах с применением мелоксикама и диклофенака натрия, что подтверждает высокий уровень доказательности применения НПВП при обострении дорсалгии и обосновывает целесообразность их включения в общую схему терапии у этой категории пациентов. Полученные данные представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, пациенты всех сравниваемых групп не отличались по уровню боли до начала терапии. Несмотря на то, что на протяжении всего периода наблюдения у всех пациентов, принимавших НПВП, отмечалось достоверное снижение уровня боли, субъективно динамика болевых ощущений в первой группе была наиболее яркой. Пациенты, принимавшие Артоксан, отметили более длительное сохранение обезболивающего эффекта после первой инъекции в сравнении с группами больных, находящихся на обезболивании мелоксикамом и диклофенаком натрия, что, по всей видимости, обусловлено стабильностью анальгетического эффекта теноксикама на протяжении 72 часов за счет периода полувыведения.

Следует обратить особое внимание, что в группе пациентов, которым вводился внутримышечно Артоксан, через 14 дней наблюдения интенсивность боли уменьшилась на 55,7%, в то время как после лечения мелоксикамом и диклофенаком снижение боли составило 40,6% и 44,4% соответственно.

При анализе динамики показателей, характеризующих жизнедеятельность (по опроснику Освестри) и качество жизни (по КБО) пациентов 1-й группы (Артоксан), выявлено достоверное улучшение указанных параметров на протяжении всего курса наблюдения. Аналогичная достоверная динамика отмечалась и в сравниваемых группах лечения мелоксикамом и диклофенаком натрия, что подтверждает высокую эффективность НПВП при обострении дорсалгии и улучшение параметров жизнедеятельности и качества жизни пациентов (табл. 2).

Таблица 1. Динамика показателя «интенсивность боли» по ВАШ и вербальной шкале в сравниваемых группах

Группа	До начала терапии		Через 14 дней от начала терапии		Через 30 дней от начала терапии	
	ВАШ, баллов	Вербальная шкала, баллов	ВАШ, баллов	Вербальная шкала, баллов	ВАШ, баллов	Вербальная шкала, баллов
Группа «Артоксан», n=30	41,3*/**	2,1*	18,3*	1,4*	10,3**	0,9**
Группа «мелоксикам», n=20	44,5*/**	2,5*	26,5*	1,8*	16,5**	1,5**
Группа «диклофенак», n=20	45,0*/**	2,5*	25,0*	1,8*	15,5**	1,4**

* Достоверное отличие между 1-м и 2-м визитами;
** достоверное отличие между 2-м и 3-м визитами

Таблица 2. Динамика показателей «улучшение жизнедеятельности» и «улучшение качества жизни» по КБО и шкале Освестри в сравниваемых группах

Группа	До начала терапии		Через 14 дней от начала терапии		Через 30 дней от начала терапии	
	КБО, баллов	Шкала Освестри, баллов	КБО, баллов	Шкала Освестри, баллов	КБО, баллов	Шкала Освестри, баллов
Группа «Артоксан», n=30	82,7*/**	35,0*	36,7*	14,3*	20,7**	6,0**
Группа «мелоксикам», n=20	89,0*/**	35,7*	53,0*	20,4*	31,0**	11,5**
Группа «диклофенак», n=20	90,0*/**	35,9*	50,0*	19,8*	29,0**	11,1**

* Достоверное отличие между 1-м и 2-м визитами;
** достоверное отличие между 2-м и 3-м визитами

Артоксан

Теноксикам 20 мг

3 флакона с лиофилизированным порошком
3 ампулы с растворителем по 2 мл



ВАШЕ ОРУЖИЕ ПРОТИВ БОЛИ

Современный мощный НПВП с ярко выраженным обезболивающим эффектом

- **Быстрое начало действия**
Концентрации, близкие к максимальным отмечаются уже через 15 минут
- **Максимальная продолжительность действия (без накопления токсических эффектов)**
Период полувыведения 72 часа¹
- **Высокая безопасность**
Подтверждена крупнейшими сравнительными слепыми рандомизированными многоцентровыми исследованиями²⁻³
- **Сравним по анальгетическому действию с препаратами центрального действия⁴**

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Артоксан (www.grls.rosminzdrav.ru)
2. U. MOSER, H. WALDBURGER, H.A. SCHWARZ and C.A. GOBELET *Miithlegasse, Liestal, Switzerland 1989 A Double-blind Randomised Multicentre Study with Tenoxicam, Piroxicam and Diclofenac Sodium Retard in the Treatment of Ambulant Patients with Osteoarthritis and Extra-articular Rheumatism (1630 pat-s)*
3. L. Puccetti et al. Comparative gastro-intestinal toxicity of individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis of endoscopic studies involving 1725 rheumatic patients. *Internal Medicine. 3:11-18. 1995*
4. Chia Y.Y., Liu K. Prospective and randomized trial of intravenous tenoxicam versus fentanyl and tramadol for analgesia in outpatient extracorporeal lithotripsy

Полную информацию смотрите на сайте Государственного реестра лекарственных средств www.grls.rosminzdrav.ru, на сайте www.worldmedicine.ru, в инструкции по применению лекарственного препарата

Регистрационный номер ЛП-004089 23.01.2017



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

При детальном анализе показателей жизнедеятельности, оценка которых проводилась по шкале Освестри, нами было показано, что боль в спине нарушает такие навыки, как умывание, одевание, ходьба, подъем тяжестей и др. В то же время прием НПВП во всех сравниваемых группах приводил к восстановлению социально-бытовых навыков и улучшал качество жизни пациентов.

Важно отметить, что при сравнении параметра «интенсивность боли», который оценивался по ВАШ и вербальной шкале, выявлена наибольшая эффективность купирования боли у пациентов, принимавших Артоксан, в сравнении с эффективностью мелоксикама и диклофенака (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, Артоксан значительно уменьшал интенсивность боли к 14-му дню наблюдения до 18,3 балла, что достоверно отличалось от обезболивающего эффекта мелоксикама и диклофенака натрия, при применении которых уровень боли снижался до 26,5 и 25,0 балла соответственно.

Полученные данные, по всей видимости, обусловлены фармакокинетическими преимуществами теноксикама (Артоксана): отличительной особенностью которого является большая продолжительность действия и длительный период полувыведения — $T_{1/2}=72$ часа. Время полувыведения мелоксикама составляет 15–20 часов, а диклофенака натрия — 4–6 часов.

Таким образом, при наличии адекватного обезболивания возрастает возможность увеличения количества процедур физиобальнеологического комплекса, что приводит к разрыву порочного круга «боль-спазм-боль» и увеличению навыков социально-бытовой адаптации.

Представленные выше данные объективно подтвержаются достоверным отличием в улучшении качества жизни и параметров жизнедеятельности пациентов, принимавших Артоксан, в сравнении с группами «мелоксикам» и «диклофенак», оценка которых производилась по КБО и шкале Освестри (табл. 4).

При оценке безопасности Артоксана (теносикама) не было отмечено ни одного случая возникновения нежелательных лекарственных реакций, что свидетельствует о безопасности данного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе анализа полученных данных нами сформулированы следующие выводы.

1. Выполненный сравнительный клинико-психологический анализ статистически достоверно доказал эффективность препарата Артоксан при боли в спине в сравнении

Таблица 3. Динамика показателя «интенсивность боли» по ВАШ и вербальной шкале в сравниваемых группах

Группа	Через 14 дней от начала терапии	
	ВАШ, баллов	Вербальная шкала, баллов
Группа «Артоксан», n=30	18,3*/**	1,4*/**
Группа «мелоксикам», n=20	26,5*	1,8*
Группа «диклофенак», n=20	25,0**	1,8**

* Достоверное отличие между группами «Артоксан» и «мелоксикам»;
** достоверное отличие между группами «Артоксан» и «диклофенак»

Таблица 4. Динамика показателей «улучшение жизнедеятельности» и «улучшение качества жизни» по КБО и шкале Освестри в сравниваемых группах

Группа	Через 14 дней от начала терапии	
	КБО, баллов	Шкала Освестри, баллов
Группа «Артоксан», n=30	36,7*/**	14,3*/**
Группа «мелоксикам», n=20	53,0*	20,4*
Группа «диклофенак», n=20	50,0**	19,8**

* Достоверное отличие между группами «Артоксан» и «мелоксикам»;
** достоверное отличие между группами «Артоксан» и «диклофенак»

с мелоксикамом и диклофенаком натрия, что, вероятно, обусловлено фармакокинетическими преимуществами теноксикама (Артоксана), отличительной способностью которого является большая продолжительность действия и длительный период полувыведения — $T_{1/2}=72$ часа, в отличие от мелоксикама и диклофенака натрия, периоды полувыведения которых составляют 15–20 и 4–6 часов соответственно.

2. Артоксан имеет высокий профиль безопасности, что подтверждается отсутствием нежелательных лекарственных реакций на препарат в процессе терапии.

3. Артоксан (теносикам) в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия достоверно улучшает качество жизни и показатели жизнедеятельности пациентов с обострением дорсалгии, что позволяет рассматривать его как препарат выбора при назначении НПВП у этой категории пациентов.

Литература

- Van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D. et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration // Spine. 2003. Vol. 28(17). P.1978–1992.
- Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., Goldberg S.G. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr Med Res Opin. 2009. Vol. 25(11). P.2589–2599. doi: 10.3111/13696990903246911.
- Medina Santillán R., Reyes García G., Sánchez Mejía J.L., Mateos García E. Dexamethasone alone versus dexamethasone plus complex B vitamins in the therapy of low back pain // Proc West Pharmacol Soc. 2000. Vol. 43. P.69–70.
- Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P., Brancato G., Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2000. Vol. 4(3). P.53–58.
- Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза // Фарматека. 2007. №19. С. 81 [Rachin A.P., Yudel'son Ya.B. Dokazatel'naya farmakoanalitika terapii osteoartroza // Farmateka. 2007. №19. S. 81 (in Russian)].
- Рачин А.П., Анисимова С.Ю. Дорсопатия: актуальная проблема практикующего врача // РМЖ. 2012. Т.20. №19. С.964–967 [Rachin A.P., Anisimova S.Yu. Dorsopatiya: aktual'naya problema praktikuyushhego vracha // RMZh. 2012. T.20. №19. S.964–967 (in Russian)].
- Юдельсон Я.Б., Нечаев В.И. Морфофункциональные аспекты вертебронеурологии // Неврологический журнал. 2000. Т.5. №6. С.33 [Yudel'son Ya.B., Nechaev V.I. Morfofunktsional'ny'e aspekty' vertebronevrologii // Nevrologicheskij zhurnal. 2000. T.5. №6. S.33 (in Russian)].
- Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром. Москва, 2009. Серия «Актуальные вопросы медицины» [Rachin A.P., Yakunin K.A., Demeshko A.V. Miofascial'ny'j bolevoj sindrom. Moskva, 2009. Seriya «Aktual'ny'e voprosy' mediciny'» (in Russian)].
- Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Хроническая ежедневная головная боль у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т.105. №1. С.83–85 [Rachin A.P., Yudel'son Ya.B. Xronicheskaya ezhednevnyaya golovnyaya bol' u detej // Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2005. T.105. №1. S.83–85 (in Russian)].
- Алексеев В.В., Рачин А.П., Подчуфарова Е.В. Флупиртин (катадолон) — нестандартный подход к терапии боли. Consilium Medicum, приложение к журналу. 2009. №2. С.50–53 [Alekseev V.V., Rachin A.P., Podchufarova E.V. Flupirtin (katalodon) — nestandartny'j podhod k terapii boli. Consilium Medicum, prilozhenie k zhurnalu. 2009. №2. S.50–53 (in Russian)].

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

Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов

Профессор А.В. Наумов¹, профессор М.Н. Шаров^{2,3}, к.м.н. Н.О. Ховасова², Ю.С. Прокофьева²

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

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

³ ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) при рецидивах хронической боли в суставах и спине.

Материал и методы: проведено открытое проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в течении 6 нед. при рецидивах хронической боли в суставах и спине. В исследование включено 70 пациентов с генерализованным остеоартритом, рандомизированных на две равные группы, сопоставимые по полу и возрасту, антропометрическим и клиническим показателям, а также коморбидным состояниям. У пациентов 1-й группы использовали интермиттирующую схему парентерального введения ХС 2,0 мл через день № 20 и ГС 3,0 мл через день № 20. Пациентам 2-й группы (группа сравнения) проведена стандартная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в режиме «по потребности» (до достижения удовлетворительного обезболивания).

Результаты исследования: интермиттирующая схема парентерального введения ХС и ГС позволила добиться эффективного обезболивания у 91,4% пациентов, в то время как терапия НПВП — лишь у 62,9%. В течение 6 нед. лечения интенсивность боли в суставах под влиянием ХС и ГС уменьшилась на 62%, в спине — на 69%, качество жизни улучшилось на 39%, не отмечено существенных нежелательных явлений, в т. ч. изменений биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек. Выявлена тенденция к снижению уровня С-реактивного белка.

Выводы: показана большая эффективность интермиттирующей схемы терапии ХС и ГС в сравнении с традиционным лечением НПВП (в режиме «по потребности») при рецидиве хронической боли у коморбидных больных. Более выраженное снижение степени функциональной недостаточности и улучшение качества жизни позволяют рекомендовать широкое внедрение в клиническую практику данного метода для терапии рецидива хронической боли.

Ключевые слова: остеоартрит, системное воспаление, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, коморбидность, боль в суставах, боль в спине, хроническая боль.

Для цитирования: Наумов А.В., Шаров М.Н., Ховасова Н.О., Прокофьева Ю.С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 47–54.

ABSTRACT

Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity

Naumov A.V.¹, Sharov M.N.^{2,3}, Khovasova N.O.², Prokofieva Yu.S.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of the intermittent regimen of therapy with chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) in the relapses of chronic pain in the joints and back.

Patients and Methods: an open prospective comparative study was conducted to assess the efficacy and safety of the intermittent regimen of therapy with CS and GS for 6 weeks in recurrences of chronic joint and back pain. The study enrolled 70 patients with generalized osteoarthritis, randomized into two equal groups, comparable in gender and age, anthropometric and clinical indicators, and comorbid conditions. For the treatment of patients of the 1st group the following intermittent regime was used: CS 2.0 ml administered the alternate days No. 20, and HS 3.0 ml administered the alternate days No. 20. Patients of the 2nd group (comparison group) received a standard therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as needed (until achieving a satisfactory pain relief).

Results: the intermittent regimen of therapy with CS and GS allowed to achieve effective pain relief in 91.4% of patients, whereas after NSAIDs therapy it was only 62.9%. During 6 weeks of treatment, due to CS and GS therapy the intensity of pain in the joints decreased by 62%, in the back by 69%, the quality of life improved by 39%, no significant adverse events were registered, including changes in biochemical parameters characterizing liver function and kidneys. The tendency to a decrease of the level of initial pain therapy is revealed.

Conclusions: the article shows the effectiveness of the intermittent regimen of therapy with CS and GS in comparison with the traditional pain treatment with the use of NSAIDs (as needed) in the management of relapses of chronic pain in comorbid patients. A more pronounced decrease in the degree of functional insufficiency and an improvement in the quality of life make it possible to recommend the widespread introduction of this method into clinical practice for the therapy of relapses of chronic pain.

Key words: osteoarthritis; systemic inflammation; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; comorbidity; joint pain; back pain; chronic pain.

For citation: Naumov A.V., Sharov M.N., Khovasova N.O., Prokofieva Yu.S. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity // RMJ. 2018. № 4(II). P. 47–54.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль в суставах и спине встречается более чем у 80% амбулаторных пациентов [1, 2], что соответствует эпидемиологическим данным, представленным в Глобальном индексе боли 2017 г. [3].

Лечение острой и хронической боли у больных с коморбидной патологией представляет сложную задачу для практического врача, особенно на амбулаторном этапе. И хотя эта проблема интенсивно изучается и ей посвящены многочисленные публикации, клинические рекомендации и образовательные проекты, удовлетворенность пациентов лечением остается на уровне 3,5 балла (по 10-балльной субъективной шкале оценки удовлетворенности обезболиванием) [2]. В нашей стране для лечения болевых синдромов на амбулаторном этапе наиболее часто назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); в то же время немедикаментозные методы терапии, симптоматические медленно действующие препараты, внутрисуставные инъекции стероидов и гиалуроновой кислоты, включенные в большинство клинических рекомендаций, не являются рутинными методами терапии остеоартрита (ОА) и хронической боли.

Наиболее важный аргумент, определяющий иной подход при выборе обезболивающей терапии, — коморбидный фон пациента с болевым синдромом (рис. 1). Все пациенты имеют, как правило, 3–5 нозологических форм хронической соматической патологии, при этом наиболее часто встречаются кардиоваскулярные заболевания.

Широко известно, что применение НПВП у больных с коморбидной патологией имеет ряд ограничений. С одной стороны, это обусловлено большей частотой возникновения таких нежелательных явлений (НЯ), как: гастро-

патия вследствие атеросклеротической, диабетической, нефропатической ишемии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также особенностей метаболизма НПВП цитохромной системой печени P450; риск кардиотоксичности из-за частого повышения артериального давления на фоне использования НПВП и дисбаланса синтеза простаглицина и тромбоксана, которые опосредуются циклооксигеназа-1-зависимыми механизмами; усугубление анемии, хронических заболеваний в результате ингибирования под действием НПВП роста костного мозга.

С другой стороны, НПВП зачастую не оказывают должного эффекта у больных с коморбидной патологией из-за наличия диабетической (и/или вследствие гипотиреоза) невропатии, особенностей фармакокинетики НПВП (зависящей от цитохромной системы печени P450), из-за частого и бесконтрольного приема НПВП в несоответствующих дозах, отсутствия дополнительных (адьювантных) методов терапии болевого синдрома, направленных на увеличение эффективности НПВП.

Однако немедикаментозные методы терапии, препараты, уменьшающие синтез провоспалительных цитокинов и соответственно воспаление в тканях сустава (хондроитина сульфат — ХС и глюкозамина сульфат — ГС) [4], позволяют значительно увеличить эффективность и безопасность терапии хронической боли у пациентов с коморбидными заболеваниями.

На амбулаторном этапе наиболее приемлемым методом немедикаментозной терапии хронической боли в суставах и спине могут являться ежедневная ходьба и выполнение комплекса упражнений для уменьшения боли в суставах и спине, подобранных с учетом индивидуальных особен-



Рис. 1. Частота хронических соматических заболеваний у пациентов с хронической болью [1]

ностей пациента. Ежедневная ходьба обеспечивает уровень перфузионного давления, достаточный для адекватной диффузии метаболитов и лекарственных средств из кровотока надкостницы и синовиальной оболочки суставов в хрящевую ткань, лишенную капиллярной сети. К тому же достаточный уровень мышечной активности при ходьбе способствует синтезу миокинов, снижающих уровень провоспалительных цитокинов и системного воспаления, включая медленно прогрессирующее воспаление в тканях сустава [5–7]. Таким образом, следует предположить, что ежедневная ходьба и комплекс физических упражнений позволят повысить эффективность медикаментозных средств для лечения хронической боли.

В последние годы накоплен большой исследовательский и клинический опыт применения ХС и ГС в качестве обезболивающих средств при хронической боли в суставах и спине [8–13]. В 2015 г. был опубликован систематический Кокрейновский обзор [10], в котором с высокой степенью доказательности показано, что ХС как в монотерапии, так в комбинации с ГС, превосходил плацебо по влиянию на боль в суставах при ОА. Однако в большинстве исследований оценивали анальгетический потенциал пероральных форм этих лекарственных средств, и лишь единичные работы были посвящены монотерапии парентеральными формами ХС или ГС [14, 15].

В то же время в публикациях последних лет отмечается необходимость комбинации ХС и ГС для купирования боли у пациентов с ОА [4]. Важным доводом в пользу применения такой комбинации могут служить результаты фармакопротеомного исследования [16], свидетельствующие о достижении сбалансированности метаболических процессов в хондроците (синтез белка и стрессоустойчивость) на фоне лечения ХС + ГС (рис. 2).

Наиболее существенным вопросом при амбулаторном лечении пациента с обострением хронического болевого синдрома является скорость купирования боли. Общеизвестно, что ХС и ГС относятся к группе симптоматических медленно действующих препаратов. Данное определение отражает отсроченное проявление анальгетического эффекта у данной группы лекарственных средств. Вероятно, это обстоятельство и послужило причиной использования ХС и ГС в качестве длительной терапии ОА для снижения интенсивности воспаления в тканях сустава и предотвращения обострения боли.

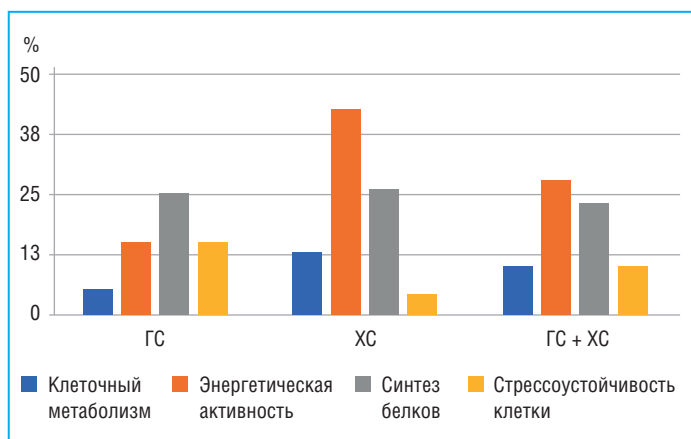


Рис. 2. Метаболическая активность хондроцита на фоне применения ГС, ХС и их комбинации (результаты фармакопротеомного исследования влияния ХС и ГС на метаболизм хондроцита [16])

Исторически употребление понятия «медленно действующие препараты» связано с использованием пероральных форм ХС и ГС. Это во многом можно объяснить степенью дегенеративного влияния кишечной микрофлоры на молекулы ХС и ГС в составе пероральных форм [17]. В представленном исследовании на основании перорального применения 6 различных субстанций ХС показано, что до 76% изначальной дозы ХС обнаруживается в виде деградированных осколков хондроитина в фекалиях пациентов в течение 72 часов, что отчасти объясняет использование больших доз ХС в таблетированных формах и медленное наступление клинического эффекта.

Можно предположить, что применение парентеральных форм ХС и ГС позволит обеспечить большую сывороточную концентрацию препаратов и зависящую от нее синовиальную концентрацию [18]. Это, скорее всего, вызовет и более быстрое наступление клинического эффекта.

В литературе мы не встретили исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности совместного применения парентеральных форм ХС и ГС в совокупности с немедикаментозными методами терапии при рецидиве хронической боли в суставах и спине у больных с коморбидной патологией, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений у пациентов с рецидивом хронической боли в коленных суставах и спине (при доказанной связи боли с ОА фасеточного сустава и дегенеративными изменениями межпозвонкового диска).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное сравнительное исследование IV фазы. В результате скрининга 118 больных с хронической болью в суставах и спине отобрано 70 пациентов, рандомизированных на 2 равные группы методом случайных чисел.

Критерии включения в исследование: боль в нижней части спины (не связанная с сердечно-сосудистыми, онкологическими и инфекционными заболеваниями, описываемая терминами: «дорсопатия», «спондилоартрит», «спондилопатия», «протрузия диска», «грыжа диска без неврологического дефицита») в сочетании с болью в коленных суставах >40 мм по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ); ОА коленного сустава II–III рентгенологической стадии по Kellgren – Lowrence; готовность пациента отказаться от приема иных обезболивающих препаратов, кроме назначенных в исследовании; согласие следовать требованиям протокола в течение всего периода исследования; доступность пациента для консультаций и наблюдения в течение всего периода исследования; готовность отказаться от дополнительного приема НПВП (в 1-й группе) на весь период исследования; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: отчетливый невропатический и/или психогенный компонент болевого синдрома; онкологические заболевания любой локализации; сахарный диабет 1-го типа; хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью (уровень креатинина ≥ 180 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации

<30 мл/мин); заболевания печени с печеночной недостаточностью, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени); болезни крови; злоупотребление алкоголем (в среднем ≥ 20 г чистого этанола в день); психические заболевания; вторичный артроз (инфекционный, подагра); гиперурикемия, которая не объясняется метаболическим синдромом; асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой костей; операции на коленном суставе или позвоночнике в анамнезе; внутрисуставное и/или паравертбральное введение любых препаратов в течение 6 нед. до начала исследования.

Для изучения эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений у пациентов с рецидивом хронической боли в суставах и спине были определены следующие первичные и вторичные точки оценки.

Первичные точки: процент пациентов, ответивших на терапию уменьшением боли по ВАШ на $\geq 50\%$; раздельная оценка динамики боли по ВАШ в коленных суставах и спине; динамика индекса WOMAC (коленные суставы).

Вторичные точки: изменение качества жизни; влияние на основные биохимические параметры (аланинаминотрансфераза — АЛТ, аспартатаминотрансфераза — АСТ, глюкоза крови, креатинин крови), динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) (в 1-й группе), частота НЯ.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от стратегии терапии болевого синдрома. Пациентам 1-й группы ($n=35$) была назначена интермиттирующая схема парентерального введения ХС — Хондрогард (фармакопейная субстанция CS-Bioactive[®], Биоиберики С.А.У., Испания (Сотекс)) по 2,0 мл (200 мг) внутримышечно (в/м) через день № 20 и ГС — Сустагард Артро (фармакопейная субстанция Биоиберики С.А.У., Испания (Сотекс)) по 3,0 мл в/м (200 мг/2,0 мл действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день № 20. Препараты вводили в режиме чередования: 1, 3, 5-й и т. д. день — ХС; 2, 4, 6-й и т. д. день — ГС. Каждый пациент был осмотрен неврологом для исключения специфических причин боли в спине. Консилиумом терапевта, невролога и реабилитолога был разработан специальный индивидуальный комплекс упражнений для коленного сустава и боли в нижней части спины. Первые 10 занятий проходили в клинических условиях, далее до конца исследования инструктор по лечебной физкультуре осуществлял ежедневный мониторинг выполнения упражнений. Все больные 1-й группы выполняли ежедневную индивидуальную норму шагов (5000–12 000 шагов в сутки), согласованную консилиумом специалистов. У большинства пациентов данную физическую нагрузку корректировали в зависимости от переносимости с достижением минимум 10 000 шагов к концу 3-й недели терапии.

Пациентам 2-й, контрольной, группы ($n=35$) была рекомендована стандартная терапия, включавшая НПВП, подобранные с учетом фармакологического анамнеза терапии боли. Двое (5,7%) больных данной группы, имевших противопоказания для использования НПВП (прием оральных антикоагулянтов в связи с наличием фибрилляции предсердий) получали парацетамол в дозе 3,0 г/сут.

Назначали следующие НПВП: кетопрофен (7 пациентов — 35%); лорноксикам (8 — 22,9%), диклофенак (10 — 28,6%), ибупрофен (8 — 22,9%). Дозы определяли индивидуально и титровали в зависимости от индивидуальной чувствительности и переносимости. Терапию НПВП и пара-

цетамолом продолжали до достижения обезболивающего эффекта, удовлетворяющего больного, что соответствует стандартным амбулаторным стратегиям лечения обостренного болевого синдрома. Пациентам, которые принимали НПВП, рекомендован прием пантопразола в дозе 20 мг для профилактики НПВП-гастропатии.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, антропометрическим и клиническим показателям, а также по коморбидным состояниям.

Характеристика болевого синдрома и тяжести ОА у пациентов 1-й и 2-й групп приведена в таблице 2. Статистически значимых различий в продолжительности и тяжести

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп исследования

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)
Возраст, лет	52,7 \pm 4,5*	54,6 \pm 9,3
Пол, n (%)	мужчины	11 (31,4)*
	женщины	24 (68,6)*
ИМТ, кг/м ² (M \pm m)	30,7 \pm 5,1*	29,2 \pm 2,1
АГ, n (%)	13 (37,1)*	16 (45,7)
ИБС, аритмическая форма (фибрилляция предсердий, постоянная форма), n (%)	3 (8,6)*	2 (5,7)
СД 2-го типа, n (%)	7 (20)*	6 (17,1)
ДГПЖ, n (%)	5 (14,3)*	4 (11,4)
Ожирение, n (%)	16 (45,7)*	17 (48,6)
Патология щитовидной железы (эутиреоз), n (%)	6 (17,1)*	8 (22,9)
ХОБЛ/ХВН/ЯБ в анамнезе/МКБ	3 (8,6)/3 (8,6)/1 (2,9)/1 (2,9)**	2 (5,7)/5 (14,3)/1 (2,9)/4 (11,4)

* $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; ИМТ — индекс массы тела; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ХВН — хроническая венозная недостаточность; ЯБ — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; МКБ — мочекаменная болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Таблица 2. Характеристика болевого синдрома и тяжести ОА у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)
Длительность ОА, лет	6,5 \pm 3,2*	5,4 \pm 4,2
Рентгенологическая стадия ОА коленных суставов, n (%):		
II	13 (37,1)*	16 (45,7)
III	22 (62,9)*	19 (54,3)
Длительность последнего рецидива боли в коленных суставах, дней (M \pm m)	6,2 \pm 2,7*	5,8 \pm 3,4
Интенсивность боли в коленных суставах по ВАШ, мм (M \pm m)	60,2 \pm 11,9*	69,7 \pm 12,8
Длительность боли в нижней части спины, лет (M \pm m)	8,1 \pm 4,1*	10,4 \pm 5,2
Длительность последнего рецидива боли в нижней части спины, дней (M \pm m)	7,9 \pm 2,8*	8,6 \pm 4,1
Интенсивность боли в нижней части спины по ВАШ, мм (M \pm m)	68,9 \pm 9,7*	74,5 \pm 11,4

* $p > 0,05$

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия¹:**
схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия²:**
пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



• ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ
Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



• СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН
Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09
ЛП-003149



Реклама

1 - М.И. Удовика «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов», РМЖ, 2017 № 7
2 - В.В. Бадокин, «Сустагард Арто - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, № 19

ОА в группах, длительности и интенсивности боли в спине не выявлено. Средняя продолжительность последнего рецидива боли в суставах у пациентов 1-й группы составила $6,2 \pm 2,7$ дня, у пациентов 2-й группы — $5,8 \pm 3,4$ дня, средняя продолжительность рецидива боли в спине — $8,1 \pm 4,1$ и $10,4 \pm 5,2$ дня соответственно.

Оценивали эффективность лечения по ВАШ 100 мм (в начале исследования, на 10-й, 20-й дни и через 6 нед. терапии); тяжесть ОА коленных суставов с помощью валидизированной шкалы WOMAC (в начале и через 6 нед. исследования); качество жизни по валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D [19] (в начале и через 6 нед. исследования).

Для анализа безопасности терапии в начале и в конце исследования были изучены уровни глюкозы в крови натощак, АЛТ, АСТ, креатинина. Кроме того, регистрировали частоту любых НЯ. У пациентов 1-й группы дополнительно изучали уровень СРБ в сыворотке крови.

База данных создана в программе Microsoft Excel 2011 для MacOS. Вычисляли средние значения и стандартные отклонения. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (двухпарный с неравным отклонением). Анализ данных проводили в программах Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все включенные в исследование пациенты закончили исследование. На 10-й день терапии у пациентов 1-й и 2-й групп отмечено отчетливое улучшение по сравнению с исходными показателями — на 25,7 и 16,5% соответственно. Однако, как видно из таблицы 3, у пациентов 1-й группы при использовании интермиттирующей схемы

парентерального введения ХС + ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений наблюдалось достоверно более выраженное уменьшение боли в коленных суставах ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами 2-й группы.

У большинства пациентов 2-й группы НПВП отменены в среднем на $17,6 \pm 4,7$ день. 2 пациента принимали парацетамол на протяжении 6 нед. исследования.

К концу приема НПВП удалось уменьшить боль в суставах и спине на 47,8 и 48,5% соответственно ($p < 0,05$). При этом у 22 (62,9%) больных к концу лечения НПВП отмечено уменьшение боли в среднем на 56,4%, а у 13 — в среднем лишь на 39,2%. Таким образом, добиться эффективного обезболивания удалось у 62,9% пациентов 2-й группы. Однако к концу наблюдения (6-я неделя) у этих пациентов отмечено недостоверное увеличение болевого синдрома и в коленных суставах, и в нижней части спины (рис. 3).

Иная ситуация наблюдалась у пациентов 1-й группы. К концу лечения в 32 (91,4%) случаях уменьшение боли в коленных суставах и нижней части спины составило $> 50\%$. В среднем боль уменьшилась в этой группе на 61,9 и 68,7% соответственно ($p < 0,05$; см. табл. 3, 4 и рис. 3, 4).

Обращает на себя внимание то, что к 20-му дню терапии во 2-й (контрольной) группе отмечена большая эффективность терапии, чем в 1-й группе. Однако к концу наблюдения уменьшение боли в коленных суставах и нижней части спины было достоверно более выраженным у больных 1-й группы.

Межгрупповая разница по уменьшению боли к концу срока наблюдения в коленных суставах составила 22,7%, в спине — 23,1% ($p < 0,05$; см. табл. 3, 4).

Таблица 3. Динамика уменьшения боли в коленных суставах (по ВАШ, мм) у пациентов 1-й и 2-й групп

Срок исследования	1-я группа	Изменение в сравнении с исходным показателем, %	2-я группа	Изменение в сравнении с исходным показателем, %
Начало исследования	60,2	–	69,7	–
10-й день	44,7	–25,7*	58,2	–16,5
20-й день	36,9	–38,7*	36,4	–47,8*
Через 6 нед.	22,9	–61,96*	42,4	–39,2*

* $p < 0,05$

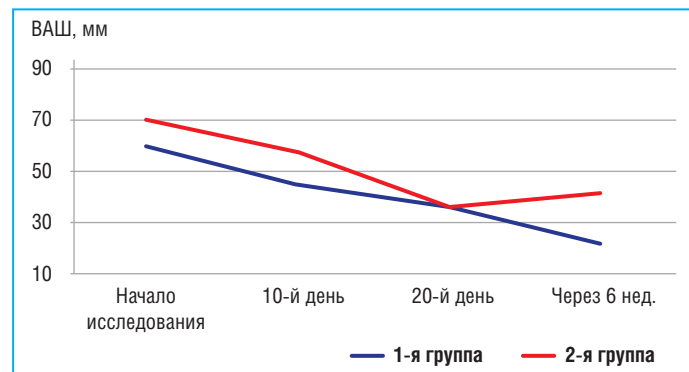


Рис. 3. Динамика боли в коленных суставах у пациентов 1-й и 2-й групп

Таблица 4. Динамика уменьшения боли в спине (по ВАШ, мм) у пациентов 1-й и 2-й групп

Срок исследования	1-я группа	Изменение в сравнении с исходным показателем, %	2-я группа	Изменение в сравнении с исходным показателем, %
Начало исследования	68,9	–	74,5	–
10-й день	50,7	–26,4*	61,7	–17,2
20-й день	41,4	–39,9*	38,4	–48,5*
Через 6 нед.	21,6	–68,7*	40,5	–45,6*

* $p < 0,05$

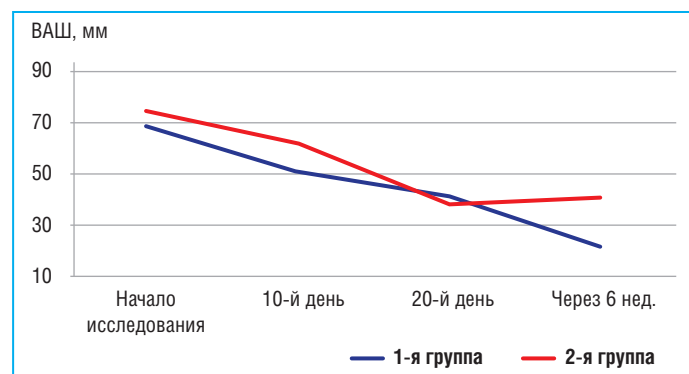


Рис. 4. Динамика боли в спине у пациентов 1-й и 2-й групп

Анализ интенсивности боли и степени функциональной недостаточности коленных суставов, проведенный с помощью опросника WOMAC в начале и в конце исследования, показал достоверные различия в обеих группах (рис. 5, табл. 5). Так, в 1-й группе констатировано снижение интенсивности боли на 76,5% ($p < 0,05$), во 2-й — на 45,9% ($p < 0,05$), степень функциональной недостаточности уменьшилась на 62,1 и 35,3% соответственно ($p < 0,05$ для обеих групп).

При оценке качества жизни по валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D установлено, что прирост общего показателя в 1-й группе составил 39,1%, тогда как во 2-й группе — лишь 8,2% ($p < 0,05$, межгрупповое различие; рис. 6).

Таким образом, парентеральная интермиттирующая терапия ХС + ГС в течение 6 нед. в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений по всем анализируемым показателям (анальгетическому потенциалу в коленных суставах и нижней части спины, влиянию на степень функциональной недостаточности коленных суставов, качество жизни) была эффективнее стандартного (амбулаторного) назначения НПВП до достижения приемлемого обезболивающего эффекта. В 1-й группе эффективное обезболивание достигнуто у 91,4% пациентов, тогда как во 2-й группе — лишь у 62,9%.

У больных 1-й группы не выявлено серьезных НЯ. Три (8,6%) пациента отметили дискомфорт в месте инъекции, однако ни в одном случае это не послужило поводом для отмены терапии. Во 2-й группе 6 (17,1%) пациентов указали на дискомфорт в эпигастральной области, что потребовало увеличения дозы пантопразола до 40 мг/сут. У 2 больных, которым в начале исследования был назначен ибупрофен, к 5-му дню лечения эффект отсутствовал, и они были переведены на терапию диклофенаком натрия.

На протяжении исследования основные биохимические показатели не претерпели существенных изменений (табл. 6). Это относится и к уровню глюкозы в крови, в т. ч. у 7 пациентов с СД 2-го типа. Отдельный анализ содержания глюкозы в крови натощак у этих больных показал, что в начале и конце исследования не отмечено его достоверной динамики: $6,4 \pm 0,7$ и $6,2 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно.

Установлено снижение концентрации СРБ у пациентов 1-й группы на 25,5% ($p < 0,05$; рис. 7). У 11 (31,4%) пациентов этой группы уровень СРБ превышал референсные значения, и в среднем его сывороточная концентрация составила $12,6 \pm 2,3$ мг/л. За 6 нед. терапии концентрация СРБ у них снизилась в среднем до $4,8 \pm 3,1$ мг/л, или на 38,1%, в сравнении с исходным уровнем. Это обстоятельство является дополнительным свидетельством влияния ХС и ГС

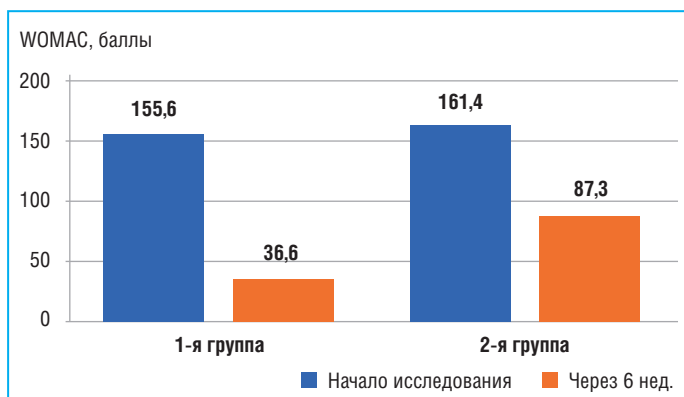


Рис. 5. Динамика интенсивности боли по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп

Таблица 5. Динамика функциональной недостаточности коленных суставов по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп

Группа	Начало исследования	Через 6 нед.
1	587,2±165,3	222,8±73,7*
2	594,3±187,2***	384,7±112,7*.*

* $p < 0,05$ (различие с исходным значением); ** $p < 0,05$ (межгрупповое различие в конце исследования); *** $p > 0,05$ (отсутствие стартовых межгрупповых различий)

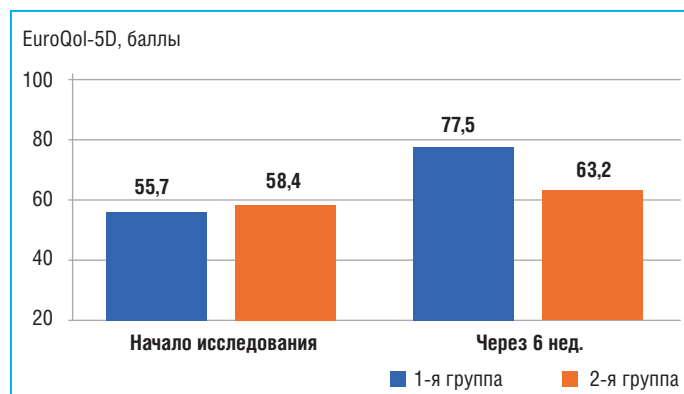


Рис. 6. Динамика качества жизни за 6 нед. наблюдения, оцененная с помощью опросника EuroQol-5D, у пациентов 1-й и 2-й групп

на интенсивность системного воспаления и согласуется с данными литературы.

Таким образом, 6-недельная парентеральная интермиттирующая терапия ХС + ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений оказалась достаточно безопасной, хорошо переносилась больными, не вызвала изменений почечных

Таблица 6. Отдельные биохимические показатели у пациентов 1-й и 2-й групп в начале и в конце исследования

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Начало исследования	Через 6 нед.	Начало исследования	Через 6 нед.
АСТ, Ед/л	28,5	30,9*	26,7	31,4*
АЛТ, Ед/л	27,7	31,2*	28,1	29,7*
Креатинин, мкмоль/л	74,2	77,1*	72,5	78,3*
Глюкоза, ммоль/л	5,1	5,1*	5,3	5,1*

* $p > 0,05$

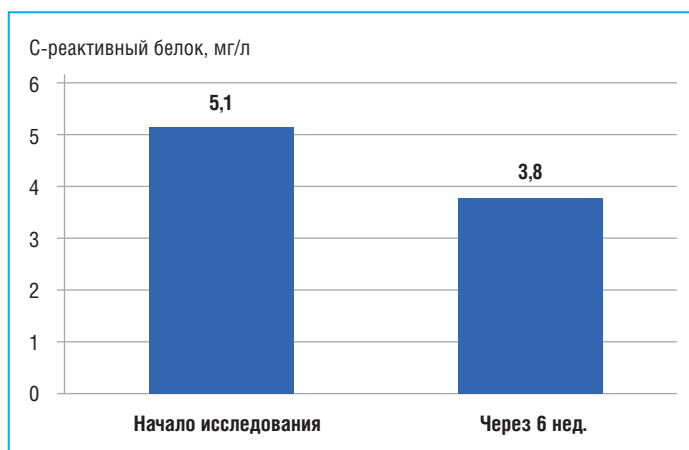


Рис. 7. Динамика уровня СРБ у пациентов 1-й группы

и печеночных функций, не влияла на углеводный обмен. За 6 нед. терапии уровень СРБ уменьшился на 25% в среднем по группе и на 38,1% — у больных, у которых этот показатель изначально был повышен.

Выводы

1. Парентеральная интермиттирующая терапия ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений в течение 6 нед. позволяет купировать боль в коленных суставах на 62%, что превосходит эффект традиционной (амбулаторной) терапии НПВП более чем на 22%.

2. Парентеральная интермиттирующая терапия ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений в течение 6 нед. позволяет купировать боль в нижней части спины на 69%, что превосходит эффект традиционной (амбулаторной) терапии НПВП более чем на 23%.

3. Применение парентеральной интермиттирующей терапии ХС и ГС в течение 6 нед. в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений у больных с болью в коленных суставах и нижней части спины позволяет добиться эффективного обезболивания у 91,4%, в то время как терапия НПВП — лишь у 62,9% больных.

4. У пациентов 1-й группы констатировано увеличение показателя качества жизни на 39%, тогда как в группе сравнения — лишь на 8%.

5. У пациентов 1-й группы выявлено снижение СРБ в среднем по группе на 25% и более чем на 38% у больных с исходно повышенным уровнем СРБ.

Таким образом, установленный удовлетворительный профиль безопасности и переносимости, отсутствие влияния на углеводный обмен позволяют предположить, что парентеральная интермиттирующая терапия ХС + ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений является альтернативой стандартной терапии НПВП при рецидивировании хронической боли в коленных суставах и нижней части спины у пациентов с коморбидными заболеваниями.

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

2018



ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ
СЕССИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК

АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ

г. Москва, Малый конференц-зал административного здания
(м. Смоленская, ул. Новый Арбат, д. 36)



13
июня

«Особые социальные группы:
роль терапевта поликлиники»

УЧАСТИЕ
В СЕССИЯХ
БЕСПЛАТНОЕ!

Реклама

Диагностика и принципы терапии головокружения у пациентов с мигренью

Профессор Е.Г. Филатова, Т.А. Иванова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение характера головокружений у пациентов, страдающих мигренью с аурой и без ауры, и обоснование подходов к их терапии.

Материал и методы: в исследование включено 152 пациента 18–65 лет, с диагнозом «мигрень» с аурой и/или без ауры. Из исследования исключались пациенты с неврологическими заболеваниями и/или заболеваниями внутренних органов, крови, сопровождающимися головокружением и нарушением равновесия. Проводилось клиническое неврологическое и отоневрологическое обследование с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), индекса тревожной чувствительности, шкалы оценки головокружения (DHI), отоневрологического опросника.

Результаты исследования: показано, что 58,6% пациентов предъявляли жалобы на головокружение. Наиболее часто при мигрени выявлялось психогенное головокружение — симптом тревожного расстройства. Было показано, что решающую роль в его патогенезе играет тревожная чувствительность. Вестибулярное, системное головокружение, причиной которого является мигрень, диагностировано нами в 13,9% случаев. Оно возникало преимущественно у пациентов с хроническим течением мигрени, что позволило обсуждать участие центральной сенситизации в его патогенезе. Был отмечен также позиционный характер головокружения (повышение подшкалы Р в DHI), а одним из диагностических критериев было уменьшение головокружения во время атаки мигрени под действием триптанов, что, учитывая периферическое действие препаратов, также указывало на определенную роль периферических механизмов. Выявлено участие как центральной, так и периферической вестибулопатии в патогенезе головокружения при вестибулярной мигрени. Головокружение при мигрени, обусловленное различными заболеваниями периферического вестибулярного аппарата (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит), в нашем исследовании наблюдалось наиболее редко — в 2,6% случаев.

Заключение: правильная и ранняя диагностика функционального головокружения при мигрени важна для предотвращения хронизации заболевания, обеспечения адекватного лечения и улучшения качества жизни пациентов. Учитывая наличие субклинической вестибулопатии при мигрени, целесообразно проведение комплексного лечения: сочетания этиотропной терапии с симптоматическим лечением, направленным на уменьшение возбудимости вестибулярного аппарата. В качестве вестибулолитика можно использовать гомеопатический многокомпонентный препарат Вертигохель, применяемый для симптоматического лечения головокружения различного происхождения.

Ключевые слова: мигрень, головокружение, головная боль, лечение головокружения, вестибулярное головокружение, Вертигохель.

Для цитирования: Филатова Е.Г., Иванова Т.А. Диагностика и принципы терапии головокружения у пациентов с мигренью // PMЖ. 2018. № 4(II). С. 55–59.

ABSTRACT

Diagnosis and principles of vertigo therapy in patients with migraine

Filatova E.G., Ivanova T.A.

Sechenov University, Moscow

Aim: to determine the nature of vertigo in patients with migraine with and without aura, and to substantiate approaches to their therapy.

Patients and Methods: the study enrolled 152 patients aged from 18 to 65 years with a diagnosis of migraine with and /or without aura. The patients with neurological and /or internal diseases, blood disorders, accompanied by dizziness and imbalance, were excluded from the study. Patients' examination included clinical neurological, otoneurological examination, hospital anxiety and depression score (HADS), anxiety sensitivity index (ASI), dizziness handicap index (DHI), otoneurological questionnaire.

Results: it was shown that 58.6% of patients had complains on vertigo. The most common type detected with migraines was psychogenic vertigo, which is a symptom of an anxiety disorder. It has been shown that anxiety sensitivity plays a decisive role in its pathogenesis. We diagnosed vestibular, systemic vertigo, caused by migraine, in 13.9% of cases. It was revealed mainly in patients with chronic migraine. The positional character of vertigo was also noted (increase in the DHIP subscale), and one of the diagnostic criteria was reducing vertigo during a migraine attack by the use of tryptans, which is characteristic of the peripheral vestibulopathy. Verigo due to migraine caused by various diseases of the peripheral vestibular apparatus (BPPV, Meniere's disease, vestibular neuronitis) was rarely observed during our study — in 2.6% of cases.

Conclusion: correct and early diagnosis of functional vertigo with migraine is important to prevent further chronicization of the disease and to provide adequate treatment and improve the quality of life of patients with migraine. If there are signs of

subclinical vestibulopathy in migraine, it is advisable to use a complex treatment: a combination of etiotropic therapy with symptomatic treatment aimed at reducing the excitability of the vestibular apparatus. For this purpose it is possible to use a homeopathic multicomponent drug Vertigoheel, which provides a symptomatic treatment of vertigo of various origin.

Key words: *migraine, vertigo, headache, treatment of vertigo, vestibular vertigo, Vertigoheel.*

For citation: *Filatova E.G., Ivanova T.A. Diagnosis and principles of vertigo therapy in patients with migraine // RMJ. 2018. № 4(II). P. 55–59.*

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является мультифакторным наследственно обусловленным нейроваскулярным заболеванием, поражающим около 15% популяции в наиболее трудоспособном возрасте. Мигрень проявляется приступами головной боли с тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией. По результатам исследования глобального бремени для 310 различных заболеваний в 2015 г. мигрень находилась на 4-м месте в Европе и на 8-м месте в США и Латинской Америке среди причин нетрудоспособности. В наиболее активной возрастной группе, 25–39 лет, она занимает 3-е место как причина нетрудоспособности [1].

Пациенты с мигренью часто предъявляют жалобы на головокружение как во время головной боли, так и в межприступный период. Популяционное исследование в Германии выявило, что распространенность мигрени составляет около 14%, а распространенность головокружения — 7% [2]. Наличие в анамнезе как мигрени, так и головокружения отмечается примерно в 3 раза чаще, чем это можно наблюдать при простом совпадении, а именно у 3,2% популяции. Наличие головокружения у пациентов с мигренью вызывает большую дезадаптацию и снижение качества жизни, у них также чаще наблюдаются признаки депрессии [3].

В литературе обсуждаются различные возможные взаимоотношения мигрени и головокружения — от случайного сочетания двух распространенных синдромов, коморбидности этих состояний, до вестибулярной мигрени или мигрень-ассоциированного головокружения, когда мигрень является причиной головокружения. Отсут-

ствие до недавнего времени четких диагностических критериев вестибулярной мигрени привело к тому, что любое сочетание мигрени и головокружения стали называть мигрень-ассоциированным головокружением, что привело к гипердиагностике этого состояния и упущениям при выборе методов терапии.

При мигрени могут наблюдаться такие периферические вестибулярные нарушения, как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) и болезнь Меньера. Имеются данные об их более частом возникновении у пациентов с мигренозной головной болью, нежели в целом в популяции [4]. Отсутствие четкой связи с мигренозной головной болью, типичные клинические симптомы позволяют заподозрить и дифференцировать периферическую вестибулопатию у пациентов с мигренью. Например, для болезни Меньера характерна длительность системного головокружения от 20 мин до 12 часов, наличие снижения суха. При ДППГ приступы более короткие, до нескольких минут, провоцируются переменной положением: чаще возникают при вставании с постели или поворотах головы. С целью более точной диагностики используют вестибулярные пробы (тесты встряхивания головы, тесты Хальмаги, Дикса–Холпайка, калорическую пробу и др.), свидетельствующие о заинтересованности периферического отдела вестибулярного анализатора, в то время как мигренозное головокружение имеет преимущественно центральный характер.

Несомненным продвижением в изучении взаимоотношения мигрени и головокружения явились диагностические критерии вестибулярной мигрени, опубликованные в приложении к Международной классификации головных болей, третья изд., бета-версия (МКГБ-3 бета) (табл. 1) [5].

Во-первых, в них четко определено, что лишь рекуррентное пароксизмальное, именно системное (истинное) головокружение, или вертиго, рассматривается в качестве симптома, обусловленного непосредственно мигренью.

Во-вторых, указано, что головокружение должно сопровождаться симптомами, характерными для мигрени: мигренозной болью, аурой, фото- и фонофобией — или купироваться триптанами.

И наконец, в-третьих, ясно обозначено, что необходимо исключить другие возможные причины вертиго: ДППГ, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит и др.

Сложности, возникающие при диагностике причин головокружения, обусловлены, прежде всего, неопределенностью термина «головокружение». В русском языке существует единый термин «головокружение», в отличие от английского *vertigo*, обозначающего системное, или истинное головокружение, и *dizziness* — неустойчивость, несистемное, невестибулярное головокружение. Под этим типом головокружения понимают все другие ощущения, кроме иллюзии движения: неустойчивость, дурноту, предобморочные состояния, качание перед глазами, потемнение или пелену перед глазами, движение или шевеления в голове и др. Причины несистемного головокружения

Таблица 1. Критерии диагностики вестибулярной мигрени согласно МКГБ-3 бета

Достоверная вестибулярная мигрень	Вероятная вестибулярная мигрень
<p>A. Преходящие эпизоды возникновения вестибулярных симптомов по меньшей мере умеренной выраженности, т. е. не менее 5 приступов вестибулярного головокружения длительностью от 5 мин до 72 часов.</p> <p>B. Наличие мигрени в соответствии с критериями Международного общества головной боли.</p> <p>C. Один или несколько симптомов, наблюдаемых не менее чем в половине случаев приступов головокружения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мигренозная головная боль; • фото- или фонофобия; • зрительная аура. <p>D. Отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение</p>	<p>A. Преходящие эпизоды возникновения вестибулярных симптомов по меньшей мере умеренной выраженности.</p> <p>B. Один из следующих признаков:</p> <ol style="list-style-type: none"> а) наличие мигрени, удовлетворяющей критериям МКГБ-3 бета версия, в т. ч. в анамнезе; б) симптомы мигрени отмечались более чем в двух приступах вертиго; в) приступы системного головокружения провоцируются мигренозными триггерами (пищевые провокаторы, нарушения режима сна, гормональные изменения) более чем в половине случаев; г) приступы головокружения купируются противомигренозными средствами более чем в половине случаев. <p>C. Не связано с другими причинами</p>

лежат вне вестибулярной системы. Самой частой из причин несистемного или невестибулярного головокружения являются эмоциональные, а именно тревожные расстройства.

Известно, что как мигрень, так и головокружение часто сосуществуют с тревожными расстройствами. Результаты недавнего исследования D.C. Buse et al. показали, что тревога является одним из трех наиболее частых коморбидных заболеваний при мигрени наряду с депрессией и хроническими болевыми синдромами другой локализации. Среди механизмов их коморбидной связи обсуждаются общие патогенетические факторы (наследственные, приводящие к нарушению нейромедиаторного обмена, нарушения гормональной регуляции и других биологических функций) [6]. Кроме того, тревога и депрессия являются факторами, влияющими на течение мигрени, а именно способствующими ее хронизации.

Коморбидные взаимосвязи также широко обсуждаются при тревоге и головокружении. По данным литературы, головокружение является одним из наиболее частых симптомов панической атаки: от 76 до 100% [7, 8].

Обсуждают три механизма возможной коморбидной связи тревоги и головокружения:

1) головокружение является проявлением тревоги (постуральное фобическое головокружение, как симптом агорафобии или панического расстройства);

2) головокружение, часто системного характера в дебюте, является выраженным стрессогенным фактором и обуславливает возникновение тревоги и вследствие нее — несистемного психогенного головокружения. 30% случаев психогенного головокружения носят вторичный характер;

3) головокружение вызывает обострение психического заболевания, ранее имевшегося у больного [8, 9].

Таким образом, на сегодняшний день накоплено достаточно эпидемиологических, клинических и патофизиологических данных, свидетельствующих о тесной взаимосвязи мигрени и головокружения. Для уточнения деталей этих взаимосвязей требуется продолжение изучения данного направления. Без исследования механизмов взаимосвязи мигренозной головной боли и головокружения невозможно проведение патогенетически направленной терапии с целью улучшения качества жизни пациентов.

Цель исследования: определение характера головокружений у пациентов, страдающих мигренью с аурой и без ауры, и обоснование подходов к терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 152 пациента 18–65 лет, с диагнозом «мигрень» с аурой и/или без ауры согласно МКГБ-3 бета, обратившихся на прием в Клинику головной боли и вегетативных расстройств им. Александра Вейна. Диагноз вестибулярной мигрени (ВМ) ставился на основании критериев Н. Neuhauser [5]. Из исследования исключались пациенты в возрасте моложе 18 и старше 65 лет, с наличием неврологических заболеваний и/или заболеваний внутренних органов, крови, сопровождающихся головокружением и нарушением равновесия.

Обследование пациентов включало клиническое неврологическое, отоневрологическое исследование, применение госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [10], индекса тревожной сенситивности (ИТС) [11], шкалы оценки головокружения (DHI) [12], отоневрологического опросника [13].

Для статистической обработки данных применялась программа Statistica 10, использовались параметрический статистический метод — t-критерий Стьюдента сравнения переменных, а также непараметрические методы статистики. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Использовались корреляции Пирсона и Спирмена, оценивалась диагностическая эффективность использованных методов расчета данных, применялся ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из обследованных 152 пациентов страдали мигренью с аурой 24 и мигренью без ауры 128 (согласно критериям МКГБ-3 бета 2013 г.) Средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 13,1$ года; женщин было — 122, мужчин — 30. Более половины пациентов (58,5%) предъявляли жалобы на головокружение, а у 41,4 % (63) головокружения отмечено не было.

16,4% (25) пациентов с мигренью предъявляли жалобы на системное головокружение в виде ощущения вращения. При неврологическом осмотре в межприступном периоде эти пациенты не имели органических неврологических признаков, а также нистагама или клинических признаков нарушения равновесия. Все пациенты с системным головокружением прошли клиническое отоневрологическое исследование с применением специальных проб. У 4-х (2,6%) пациентов с системным головокружением при отоневрологическом осмотре были выявлены признаки периферической вестибулопатии и диагностированы следующие заболевания: вестибулярный нейронит — 1 случай, ДППГ — 2 случая, болезнь Меньера — 1 случай.

У остальных пациентов с мигренью, предъявлявших жалобы на эпизоды вращательного головокружения, при отоневрологическом обследовании в межприступном периоде клинические признаки периферической или центральной вестибулопатии не выявлены. Эти пациенты ($n=21$, 13,9%) — с мигренью и системным головокружением — отвечали критериям диагностики вестибулярной мигрени согласно МКГБ-3 бета (достоверная — 12 пациентов и вероятная — 9 пациентов). Группа пациентов с мигренью, испытывающих несистемное головокружение, насчитывала 64 человека. На рис. 1 представлено соотношение различных видов головокружения у пациентов, включенных в исследование.

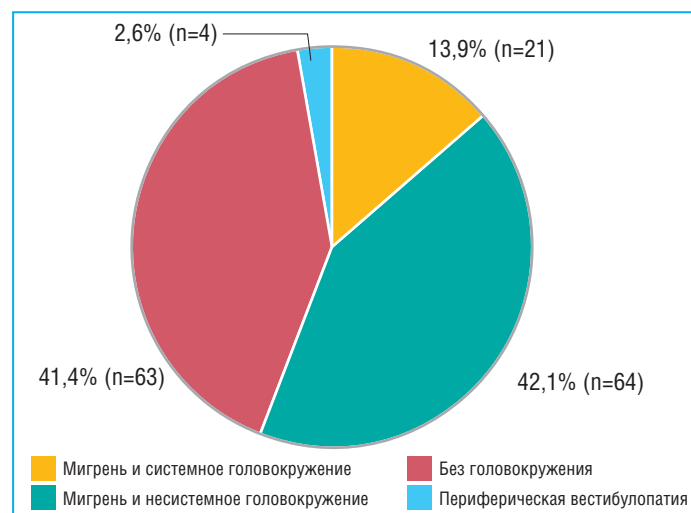


Рис. 1. Различные виды головокружения при мигрени у пациентов в исследовании ($n=152$)

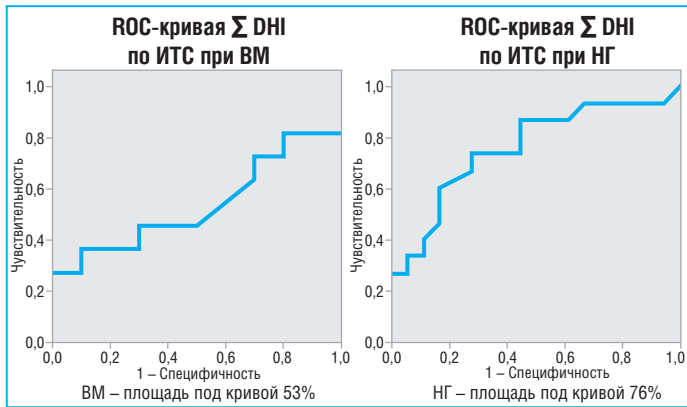


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования выраженности головокружения (Σ DHI) по ИТС у пациентов с ВМ и НГ

Случайным способом были отобраны и подвергнуты углубленному клиническому и психологическому анкетному исследованию 33 пациента с мигренью, предъявлявших жалобы на несистемное головокружение. Неврологический осмотр пациентов не выявил наличия какой-либо органической неврологической или соматической патологии, способной быть причиной несистемного головокружения.

Характеризуя этот тип головокружения, более половины пациентов с мигренью (55,88%, $n=19$) называли его легким, 50% ($n=17$) — описывали головокружение как неустойчивость, 53% (18) — отмечали усиление головокружения при стрессе, 32,3% (11) — появление или усиление головокружения в магазине, 14,7% ($n=5$) — испытывали страх упасть, 17,4% ($n=6$) — ощущали двоение в глазах и расплывчатость, 11,76% ($n=4$) — характеризовали головокружение как предобморочное состояние. Головокружение у всех имело перманентный или периодический характер, усиливаясь во время приступов мигрени и не только.

Таким образом, анализ течения и дискрипторов, которыми пациенты с мигренью описывали имеющееся несистемное головокружение, позволяет предположить его психогенный характер.

Сравнение клинико-демографических показателей пациентов с мигренью, испытывающих системное (при ВМ) и несистемное (психогенное) головокружение (НГ), не показало отличий по возрасту, полу, длительности и интенсивности головной боли, средней выраженности головокружения по шкале DHI.

При ВМ пациенты чаще, чем при НГ, страдали хронической мигренью (71% vs 52%, $p<0,01$), а также чаще отмечали связь головокружения и головной боли (80,9% vs 51,6%, $p<0,02$). Кроме того, системное головокружение у пациентов с ВМ не только возникало во время приступа мигрени, но усиливалось при перемене положения, т. е. было позиционным. Подшкала Р шкалы DHI, отражающая выраженность позиционного головокружения, была достоверно выше при ВМ: $15,43 \pm 5,97$ vs $12,22 \pm 7,02$, $p<0,05$.

Анализ эмоционального состояния пациентов с системным (при ВМ) и несистемным головокружением показал, что в обеих группах имеются тревожные и депрессивные нарушения по шкале HADS, однако при НГ они отмечаются достоверно чаще.

Анализ факторов, влияющих на выраженность головокружения, показал, что в обеих группах имеются положительные корреляции суммарного показателя выраженности головокружения по DHI с тревогой и депрессией.

Рассчитан коэффициент корреляции Пирсона, а также, ввиду небольшого количества наблюдений, рассчитана непараметрическая ранговая корреляция Спирмена. Было показано, что степень головокружения по шкале Σ DHI имеет сильные положительные связи с тревогой, определяемой по HADS при ВМ: коэффициент корреляции Пирсона $R=0,504$, $p<0,02$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=0,482$, $p<0,027$. При НГ: коэффициент корреляции Пирсона $R=0,413$, $p<0,015$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=0,454$, $p<0,007$. Корреляции Σ DHI с депрессией по HADS при ВМ: коэффициент корреляции Пирсона $R=0,598$, $p<0,004$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=0,674$, $p<0,001$. При НГ: коэффициент корреляции Пирсона $R=0,433$, $p<0,01$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=0,440$, $p<0,009$. Таким образом, проведенный корреляционный анализ подтвердил связь выраженности различных типов головокружения с тревожно-депрессивными расстройствами при мигрени.

Для оценки роли тревоги в патогенезе головокружения нами также был использован индекс тревожной чувствительности (ИТС), который, в отличие от шкалы HADS, включающей в основном аффективные симптомы, отражает выраженное внимание пациента к соматическим ощущениям, тревожное внимание и контроль за положением тела в пространстве, тревожное ожидание неустойчивости. Нами была оценена с помощью ROC-анализа прогностическая значимость ИТС для оценки выраженности головокружения в основной группе с ВМ и группе сравнения с несистемным (психогенным) головокружением (рис. 2).

При сравнении двух кривых заметны выраженные отличия, в группе ВМ характер кривой говорит о низкой прогностической ценности ИТС для возникновения системного головокружения у пациентов с ВМ. В группе сравнения с НГ, напротив, ROC-кривая соответствует приемлемому диагностическому значению ИТС для несистемного головокружения, что доказывает его психогенный (функциональный) характер.

При анализе отоневрологического опросника выявлены анамнестические данные, указывающие на конституциональную неполноценность вестибулярной системы при мигрени. О субклинической неполноценности вестибулярного аппарата говорит тот факт, что пациентов с системным головокружением (при ВМ) чаще, чем при НГ (психогенном), укачивает в транспорте, и в обеих группах примерно в одинаковой степени пациенты отмечали головокружение и укачивание в детстве, а также симптомы вестибулопатии у родственников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что более половины пациентов с мигренью, обратившихся в специализированную клинику, предъявляют жалобы на головокружение (58,6%). Головокружение никогда не является самостоятельным заболеванием, это всегда симптом. Так, наше исследование показало, что наиболее часто при мигрени выявляется психогенное (функциональное) головокружение, являющееся симптомом тревожного расстройства. Наибольшее значение в его диагностике имел несистемный, невестибулярный характер, исключение соматических и неврологических заболеваний, являющихся возможной причиной неустойчивости, перманентное течение с усилением во время мигренозных приступов, при стрессе и в агорафобической ситуации.

Было показано, что решающую роль в патогенезе головокружения имеет такое свойство личности, как тревожная сенситивность. Если аффективные симптомы тревоги положительно коррелируют с выраженностью головокружения любого типа в силу высокой стрессогенности этого симптома, то тревожная сенситивность (повышенное внимание к положению тела в пространстве, сосредоточенность на соматических ощущениях при наличии субклинической неполноценности вестибулярного аппарата при мигрени) является симптомообразующим признаком. Правильная и ранняя диагностика функционального головокружения при мигрени важна для предотвращения дальнейшей хронизации заболевания, обеспечения адекватного лечения и улучшения качества жизни пациентов с мигренью.

Вестибулярное, системное головокружение, причиной которого является ВМ, диагностировано нами значительно реже — в 13,9% случаев. Оно возникает преимущественно у пациентов с хроническим течением мигрени. Это подтверждает одну из известных теорий о роли центральной сенситизации в вовлечении в патологический процесс центрального отдела вестибулярной системы — вестибулярных ядер и их связей [14]. Кроме того, был отмечен также позиционный характер головокружения (повышение подшкалы Р шкалы DHI), а одним из диагностических критериев было уменьшение головокружения во время атаки мигрени под действием триптанов, что, учитывая преимущественно периферическое действие препаратов, характерно для периферической вестибулопатии. Таким образом, наше исследование показало, что при вестибулярной мигрени патогенетическое значение имеют как центральные механизмы в виде центральной сенситизации, так и периферическая вестибулопатия, возникающая во время приступа мигрени.

Наконец, головокружение при мигрени может быть обусловлено различными заболеваниями периферического вестибулярного аппарата (ДППГ, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит), что в нашем исследовании наблюдалось наиболее редко — в 2,6% случаев.

В связи с тем что более половины пациентов с мигренью предъявляют жалобы на головокружение, необходимо уделять особое внимание этому симптому, уточняя, какие именно ощущения пациенты называют головокружением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При жалобах пациента с мигренью на ощущение вращения необходимо в первую очередь провести вестибулярные пробы или направить его на консультацию к отоневрологу для исключения/подтверждения периферической вестибулопатии и назначения этиотропного лечения.

Если у пациента с мигренью и жалобами на системное головокружение в межприступный период отсутствуют признаки периферической вестибулопатии, то следует провести позитивную диагностику вестибулярной мигрени (в соответствии с диагностическими критериями МКБ-3 бета). Специфической терапии вестибулярной мигрени на сегодняшний день не существует, и лечение главным образом основано на терапевтических рекомендациях для обычной мигрени. Для купирования атак мигрени целесообразно использовать триптаны, с целью профилактического лечения — топирамат (воздействует на центральную сенситизацию и уменьшает частоту приступов мигрени и головокружения) [15].

При лечении мигрени и коморбидного психогенного головокружения целесообразно использовать комбинированную терапию, включающую как известные методы лечения мигрени, так и направленные на лечение психогенного головокружения: вестибулярную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию, фармакологические препараты. Наличие функционального головокружения при мигрени как симптома тревожного расстройства дает основание для применения антидепрессантов [16].

Учитывая наличие субклинической вестибулопатии как при ВМ, так и при психогенном головокружении, целесообразно проведение комплексного лечения: сочетания этиотропной терапии с симптоматическим лечением, направленным на уменьшение возбудимости вестибулярного аппарата. В качестве вестибулолитиков возможно использование наряду с синтетическими препаратами биорегуляторного препарата Вертигохель.

Вертигохель — это многокомпонентный лекарственный препарат, используемый для симптоматического лечения головокружения различного происхождения. В его состав входят растительные и минеральные компоненты в низких концентрациях, что обеспечивает хороший профиль переносимости и отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий. Препарат влияет на микроциркуляцию в сосудах внутреннего уха, что приводит к снижению возбудимости сенсорного эпителия [17]. Вертигохель также эффективен для профилактики укачиваний.

Проведен метаанализ эффективности и переносимости препарата Вертигохель в сравнении с другими часто используемыми лекарственными средствами: бетагистин, экстрактом Гинкго билоба, дименгидрином, в которых была показана его эффективность. Всего в этих исследованиях приняли участие 1388 пациентов, из них 635 получали лечение препаратом Вертигохель и 753 — препаратом сравнения (бетагистин, дименгидринат, экстракт Гинкго билоба). Улучшения в группе лечения Вертигохелем и соответствующим препаратом сравнения были признаны эквивалентными для всех трех показателей исхода лечения (снижение среднего количества эпизодов, снижение средней длительности приступа и снижение средней интенсивности) [17].

Помимо того, что препарат обладает выраженной эффективностью, превосходным профилем безопасности и хорошей переносимостью, что является крайне важным при комбинации его с другими лекарственными средствами, Вертигохель особенно полезен при длительном лечении, которое часто требуется при мигрени.

Литература

1. Vos T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016. Vol. 388(10053). P.1545–1602.
2. Neuhauser H.K. Epidemiology of vertigo // *Curr. Opin. Neurol*. 2007. Vol. 20. P.40–60.
3. Furman J.M., Marcus D.A., Balaban C.D. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12(7). P.706–715.
4. ChaY.H., Lee H., Santell L.S., Baloh R.W. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208patients // *Cephalalgia*. 2009. Vol. 29(5). P.550–555.
5. Radtke A., Neuhauser H., von Brevern M. et al. Vestibular migraine – validity of clinical diagnostic criteria at long-term follow-up // *J. Vestib. Res*. 2010. Vol. 20. P.207–208.
6. Patel Z.S., Hoffman L.K., Buse D.C. et al. Pain, Psychological Comorbidities, Disability, and Impaired Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa // *Current Pain and Headache Reports*. 2017. Vol. 21(12). P.49–55. doi: 10.1007/s11916-017-0647-3
7. Vein A.M., Djukova G.M., Vorobieva O.V. Is panic attack a mask of psychogenic seizures? A comparative analysis of phenomenology of psychogenic seizures and panic attacks // *Functional neurology*. 1994. Vol. 3. P.153–161.

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

Метод биологической обратной связи в лечении хронической головной боли и коморбидных расстройств

А.В. Прищепа, профессор А.Б. Данилов

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

РЕЗЮМЕ

В настоящее время актуальны поиск и изучение новых методов эффективности нелекарственного лечения болевых синдромов. Наиболее доказательным в отношении профилактики головной боли является метод биологической обратной связи (БОС).

Цель исследования: оценить эффективность изолированной БОС-терапии и ее комбинации с другими методами программы стресс-менеджмента (СМ) по сравнению со стандартной лекарственной терапией у больных с хронической мигренью (ХМ) и хронической головной болью напряжения (ХГБН) на основании клинико-неврологических и психологических исследований.

Материал и методы: в исследование вошли 44 пациента, страдающих ХГБН ($n=22$) и хронической мигренью (ХМ) ($n=22$). Пациенты были разделены на две группы. Лечебным методом в основной группе была комплексная программа СМ, включающая метод БОС, релаксационные методики самопомощи, модификацию образа жизни и мышления, терапию искусством; во второй группе пациенты принимали стандартную лекарственную терапию. Обследование проводилось по единой схеме, включающей: клинико-неврологическое обследование, исследование качественных и количественных характеристик головной боли и ее влияния на жизнедеятельность (психологическое обследование, психодиагностика стресса). Дополнительно оценивалась комплаентность пациентов.

Результаты исследования: в обеих группах лечения произошло статистически значимое снижение частоты ($p \leq 0,01$), интенсивности головной боли (в группе стресс-менеджмента $p \leq 0,01$, в группе лекарственной терапии $p \leq 0,05$), срока лечения, уровня тревожности и депрессии ($p \leq 0,01$), катастрофизации боли ($p \leq 0,01$), повышение индекса общего самочувствия WHO-5 ($p \leq 0,01$). Но только в группе СМ отмечалось статистически значимое снижение уровня стресса по PSM-25 ($p \leq 0,01$), напряжения перикраниальных мышц ($p \leq 0,01$) и болезненности в области височно-нижнечелюстного сустава ($p \leq 0,05$), повышение стрессоустойчивости ($p \leq 0,01$). При этом эффективность комплексной программы СМ напрямую зависела от комплаентности пациентов: при применении исключительно метода БОС эффективность лечения значительно снижалась.

Заключение: изолированное применение метода БОС, оказывающее воздействие прежде всего на мышечный спазм как один из патогенетических механизмов боли, представляется нам недостаточным для достижения клинического эффекта высокого уровня и требует комбинирования с другими методами СМ.

Ключевые слова: биологическая обратная связь, БОС-терапия, стресс, стресс-менеджмент, головная боль, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, коморбидность.

Для цитирования: Прищепа А.В., Данилов А.Б. Метод биологической обратной связи в лечении хронической головной боли и коморбидных расстройств // PMЖ. 2018. № 4(II). С. 60–65.

ABSTRACT

The method of biological feedback in the treatment of chronic headache and comorbid disorders

Prishepa A.V., Danilov A.B.

Sechenov University, Moscow

Currently, the search for and study of new methods for the effectiveness of non-drug treatment of pain syndromes is relevant. The most evidence-based approach to preventing headache is the method of biofeedback (BFB).

Aim: to evaluate the effectiveness of BFB as a monotherapy and in combination with other methods of stress management program (SM) in comparison with the standard drug therapy in patients with chronic migraine (CM) and chronic tension headache (CTH) based on clinical-neurological and psychological research.

Patients and Methods: 44 patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 22$) and chronic migraine (CM) ($n = 22$) were enrolled in the study. Patients were divided into two groups. The therapeutic method in the main group was a comprehensive SM program, including the BFB method, relaxation techniques of self-help, lifestyle modification and thinking, art therapy; in the second group, patients received a standard drug therapy. The examination was carried out according to a single scheme, including: clinical and neurological examination, investigation of qualitative and quantitative characteristics of headache and its effect on vital functions (psychological examination, psychodiagnostics of stress). Additionally, the compliance of patients was assessed.

Results: in both treatment groups there was a statistically significant decrease in frequency ($p \leq 0.01$) and intensity of headache (in the stress management group $p \leq 0.01$, in the drug therapy group $p \leq 0.05$), as well as a decrease in duration of treatment, anxiety level and depression ($p \leq 0.01$), pain catastrophizing ($p \leq 0.01$), an increase in the WHO-5 general health index ($p \leq 0.01$). But only in the SM group there was a statistically significant decrease in the stress level according to PSM-25 ($p \leq 0.01$), pericranial muscle tension ($p \leq 0.01$) and tenderness in the temporomandibular joint ($p \leq 0.05$), an increase of stress resistance ($p \leq 0.01$). At the same time, the effectiveness of the complex SM program directly depended on the compliance of patients: the use of the BFB method as a monotherapy significantly reduced the effectiveness of the treatment.

Conclusion: the use of the BFB method as a monotherapy, which primarily affects muscular spasm as one of the pathogenetic mechanisms of pain, seems insufficient for achieving a high-level clinical effect and requires combining with other SM methods.

Key words: biological feedback, BFB-therapy, stress, stress management, headache, temporomandibular disorder, comorbidity.

For citation: Prischepa A.V., Danilov A.B. The method of biological feedback in the treatment of chronic headache and comorbid disorders //RMJ. 2018. № 4(II). P. 60–65.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционные фармакологические подходы не являются оптимальным терапевтическим решением в лечении головной боли (ГБ) и лицевой боли и имеют ряд недостатков: индивидуальную непереносимость лекарственных веществ и противопоказания относительно других соматических расстройств, развитие зависимости, риск побочных реакций, ограничение по возрасту и применению во время беременности и лактации [1, 2]. Поэтому актуальным является поиск и изучение эффективности альтернативных средств. Исключительно фармакологический подход практически не учитывает социальных, когнитивных и эмоциональных факторов, связанных с началом, течением и дальнейшим прогрессированием болевых синдромов.

Патофизиологической основой хронизации ГБ являются центральная сенситизация нейронов болевых систем как следствие периферической сенситизации, увеличение возбудимости периферических ноцицепторов в ответ на воспаление и стойкий мышечный спазм [3, 4], а также ослабление функциональной активности ингибиторных противоболевых структур [3–5]. Отмечено, что основной риск прогрессирования цефалгий связан именно с наличием коморбидных нарушений. Среди них чаще всего в литературе встречаются: большая депрессия, генерализованное тревожное расстройство, аллергические заболевания, нарколепсия, хроническая боль другой локализации, гиперхолестеринемия, заболевания желудочно-кишечного тракта, фибромиалгия, ожирение, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, эпилепсия, сахарный диабет [6]. При наличии коморбидной связи заболевания могут иметь общие механизмы патогенеза или факторы риска, модифицирующие и стимулирующие клинические проявления друг друга [7, 8]. В последнее время накапливается все больше данных, демонстрирующих высокий уровень коморбидности ГБ и болевых синдромов другой локализации. Так, в результате крупного исследования, проведенного в США T.W. Strine et al. в 2002 г. и включавшего более 30 тыс. взрослых пациентов, было установлено, что ГБ чаще всего сопровождается болью в челюсти, в пояснице или в шее [9]. Как при головной боли напряжения (ГБН), так и при мигрени дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) является одним из важнейших факторов прогрессирования. В этиологии и патогенезе болевой дисфункции ВНЧС имеют значение как окклюзионные нарушения с патологическими процессами в зубочелюстной системе, жевательных мышцах, так и неврологические, гормональные и психоэмоциональные нарушения [10]. Установлено, что основными составляющими патологического процесса при болевой дисфункции ВНЧС являются состояние жевательных мышц и психоэмоциональные особенности пациентов, а нарушение окклюзии ВНЧС играет второсте-

пенную роль [10]. Было обнаружено, что психологические факторы, такие как самоконтроль, самоэффективность и эмоциональные состояния, оказывают значительное влияние на восприятие боли и ее течение, а также качество жизни пациентов [11]. При этом многие авторы в своих работах заявляют о ключевой роли стресса в патогенезе болевых синдромов [12, 13]. Это подчеркивает важность биопсихосоциального подхода к составлению комплексной терапевтической программы, включающей релаксационное обучение, модификацию образа жизни и мышления и метод БОС, чтобы помочь пациентам разработать навыки самоконтроля и индивидуальные стратегии профилактики и лечения болевых синдромов.

БОС — это метод инструментальной терапии, которая позволяет пациенту обучиться понимать и контролировать реакции своего тела, такие как напряжение мышц, пульс, температура кончиков пальцев, и гармонизировать ритмы головного мозга [14–16]. Метод обладает уровнем доказанной эффективности А (согласно FDA) в отношении профилактики ГБН [17]. Группой ученых-исследователей во главе с профессором Несториц недавно были проанализированы результаты 150 исследований всех существующих работ по изучению БОС при мигрени и ГБН. Анализ подтвердил высокую эффективность БОС-терапии, причем эффект лечения сохранялся в течение продолжительного времени (в среднем 14 мес. наблюдения). Исследователи пришли к выводу, что применение БОС приводит не только к улучшению клинической картины болезни, но и к повышению самоэффективности, снижает симптомы депрессии и тревоги, уменьшает потребность в использовании лекарственных средств [18]. В отличие от преимущественно симптоматического характера лекарственной терапии с ее краткосрочным эффектом, главной целью БОС-терапии является восстановление нормальной деятельности регуляторных систем организма, что приводит к устранению патологических симптомов и улучшению качества жизни на длительный период времени [18, 19]. Экспериментальные работы указывают на активацию антиноцицептивных систем с увеличением уровня β -эндорфинов в плазме крови на фоне применения БОС [19].

В статье, опубликованной в Journal of Korean Medical science, обосновывается эффективность комбинации метода БОС с релаксационными методиками в лечении мигрени со значительным снижением уровня тревоги и депрессии, что, по мнению авторов, является ключевой задачей в терапии ГБ [18]. Этот вывод также согласуется с результатами предыдущих исследований [14], согласно которым психологическое состояние может влиять на опыт боли посредством когнитивной обработки ноцицептивной информации.

Доводы в пользу применения метода БОС в сочетании с аутогенной тренировкой и прогрессивной мышечной релаксацией также приводятся в опубликованной научно-экспериментальной работе кафедры психологии Университета Южной Алабамы, в которой показано, что клинический эффект комбинации этих методов на 30% превышает результат их изолированного применения у детей с мигренью [19].

В нашем исследовании оценивалась эффективность изолированной БОС-терапии и ее комбинации с другими методами программы стресс-менеджмента (СМ) по сравнению со стандартной лекарственной терапией у больных с хронической мигренью (ХМ) и хронической ГБН (ХГБН) на основании клиничко-неврологических и психологических исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 44 пациента (34 женщины и 10 мужчин) в возрасте 18–60 лет (средний возраст — $35,25 \pm 11,27$ года), страдающих ХГБН и ХМ. Пациенты наблюдались в Клинике головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А.М. Вейна и в Клинике профессора Калининского (Москва).

Основными критериями включения пациентов в исследование были: установленный диагноз ХГБН и ХМ в соответствии с критериями Международной классификации головной боли (3-е изд., бета-версия, МКГБ-3 бета, 2013), способность выполнять программу исследования в полном объеме, готовность пациента ежедневно вести дневник головной боли.

В исследование не включались пациенты, у которых выявлялся хотя бы один из следующих критериев: болевой синдром специфического генеза (онкология), органические неврологические, психические заболевания, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекции, травмы или оперативные вмешательства в течение последних 6 мес.

Пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 11 пациентов с ХМ и 11 пациентов с ХГБН, в группу сравнения — 12 пациентов с ХМ и 10 пациентов с ХГБН. Лечебным методом в основной группе была комплексная программа СМ. БОС-терапия проводилась с использованием программно-аппаратного комплекса: «БОСлаб Клинический БИ-012». Сеансы программы составляли 20 мин Т-ЭМГ-тренинга (температурно-миографической БОС) и 20 мин ЭЭГ-тренинга (электроэнцефалографической БОС). Во второй группе пациенты принимали стандартную лекарственную терапию в соответствии с международными рекомендациями [20]: трициклические антидепрессанты (ами триптилин 50 мг) при ХГБН и противосудорожные препараты (топирамат 50 мг) при ХМ. Любая дополнительная профилактическая терапия ГБ была исключена.

В рамках исследования у всех пациентов проводился традиционный неврологический осмотр. При клиническом неврологическом обследовании исключались признаки текущего органического заболевания нервной системы. На протяжении всего периода исследования (2 мес.) пациенты ежедневно заполняли дневник ГБ, анализ которого позволял оценить длительность и интенсивность приступа, вид купирующего препарата и его эффективность, предвестники и триггеры ГБ.

В ходе неврологического осмотра у 81,8% пациентов определялось напряжение и болезненность пери-

краниальных мышц при пальпации, что не зависело от вида головной боли. Также целый ряд пациентов предъявляли жалобы на боли в жевательных мышцах, усиливающиеся при движениях нижней челюсти, щелканье сустава. При осмотре у 16 пациентов (36,4%) отмечалось ограничение подвижности ВНЧС, S-образное движение челюсти при открывании рта, щелчок и наличие триггерных точек в области жевательных мышц, что позволило выявить высокую распространенность дисфункции ВНЧС у пациентов, включенных в исследование.

Для оценки субъективного психологического благополучия был использован индекс общего (хорошего) самочувствия (ВОЗ, вариант 1999 г., WHO-5), включающий следующие параметры: а) чувство радости и хорошего расположения духа; б) чувство спокойствия и расслабленности; в) чувство собственной активности и энергичности; г) чувство свежести и бодрости при пробуждении; д) чувство заинтересованности в повседневных делах. Период оценки — предшествующие две недели.

Для выявления психологических особенностей пациентов применялись: шкала тревожности Спилбергера; шкала депрессии Бека.

Психодиагностика стресса проводилась по следующим шкалам и опросникам:

а) Шкала психологического стресса PSM25 Лемура — Тесье — Филлиона, предназначенная для определения субъективной оценки воздействия стресса на жизнь методом измерения стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях;

б) перцептивная оценка типа стрессоустойчивости (Н.П. Фетискин, 2005). В зависимости от набранных баллов пациентов можно отнести к одному из двух типов: тип А — неустойчивые к стрессу; тип Б — стрессоустойчивые;

в) Шкала катастрофизации боли (ШКБ) (Pain Catastrophizing Scale, Sullivan M.J. et al., 1995) — для выявления уровня патологической копинг-стратегии и оценки когнитивных изменений под влиянием курса СМ.

Для оценки результатов лечения все методы первичного обследования пациентов проводились повторно. В основной группе дополнительно оценивалась комплаентность пациентов по дневнику ГБ, где пациенты регулярно фиксировали выполнение методик комплексной программы СМ, и по Анкете участника исследования для вторичного визита, где отмечалась приверженность рекомендациям по модификации образа жизни (организация режима сна и бодрствования, рациональное питание, экотерапия, тайм-менеджмент).

Все пациенты основной группы прошли 10 сеансов БОС — это принималось за 25% комплаентности и было необходимым минимумом. Если пациент при этом ежедневно выполнял релаксационные методики самопомощи, это оценивалось как 50% комплаентности. При применении терапии искусством также прибавлялось 25%, как и при выполнении рекомендаций по модификации образа жизни. Таким образом, к концу исследования 100% приверженность лечению отмечалась у 11 (50%) пациентов, 75% — у 2 (9,1%), 50% — у 5 (22,7%) и 25% — у 4 (18,2%).

Полученные данные до лечения и через 2 мес. от начала лечения обрабатывались методами описательной и сравнительной статистики с использованием пакета статистических программ SPSS 16 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, психологические факторы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ГБ. Проведенное психологическое тестирование подтвердило высокий уровень общей субъективной оценки воздействия стресса на жизнь пациентов, их низкую стрессоустойчивость и высокую катастрофизацию боли (более 25 баллов по ШКБ) как проявление патологической копинг-стратегии преодоления стресса и боли. На основании полученных результатов психодиагностики стресса до начала лечения можно предположить, что стресс оказывает значительное влияние на развитие и хронизацию ГБ, особенно если учитывать, что показатели, характеризующие влияние стресса на жизнь пациентов, тесно связаны с их эмоциональным статусом и тяжестью заболевания. Так, по нашим данным, уровень стресса достоверно коррелирует с частотой и интенсивностью ГБ, дезадаптацией пациента по индексу HALT, уровнями ситуативной и личностной тревожности. Существует достоверная обратная связь между стрессоустойчивостью, частотой и интенсивностью ГБ, отмечается также прямая корреляция между уровнем катастрофизации, депрессивными симптомами и наличием стресса в качестве провоцирующего фактора.

Важно обратить внимание на то, что у всех пациентов индекс общего самочувствия был крайне низким — от 20 до 52 баллов и в среднем составил $36,36 \pm 9,3$ балла, тогда как в среднем в популяции значение приближается к 70 баллам [21]. Индекс HALT коррелировал с наличием абзуса и в среднем составил $18,45 \pm 4,8$, что характеризует значительное воздействие ГБ на жизнь пациентов и высокую необходимость назначения профилактической терапии.

Между исследуемыми группами статистически значимых различий по изучаемым показателям до начала лечения не обнаружено. Проведен сравнительный анализ всех оцениваемых в ходе исследования параметров до и после лечения на фоне проводимой комплексной программы СМ и стандартной лекарственной терапии хронической ГБ. Динамика основных оцениваемых параметров представлена в таблице 1.

ДИНАМИКА КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГБ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

В обеих группах произошло статистически значимое ($p \leq 0,01$) снижение частоты ГБ: в группе СМ данный показатель снизился с $21,45 \pm 6,13$ до $9,64 \pm 5,53$ дня в месяц, в группе лекарственной терапии — с $20,91 \pm 4,95$ до $10,14 \pm 4,06$. Средняя интенсивность ГБ по ВАШ статистически достоверно снизилась в обеих группах, но более значительно в группе СМ. В сравнении с исходным средним баллом интенсивности ($7,14 \pm 1,58$) на фоне проводимой программы СМ наблюдалось снижение данного показателя до $5,68 \pm 1,55$ балла ($p \leq 0,01$), на фоне лекарственной терапии — с $6,77 \pm 1,31$ до $5,91 \pm 1,15$ балла ($p \leq 0,05$).

Стоит отметить, что со снижением частоты и интенсивности ГБ у пациентов обеих групп снизилось количество дней приема лекарственных средств для купирования приступов: в основной группе лечения с $15,23 \pm 5,8$ до $8,54 \pm 5,18$ дня ($p \leq 0,01$), в группе сравнения — с $15,59 \pm 5,37$ до $9 \pm 3,55$ ($p \leq 0,01$). Так как индекс HALT коррелировал с наличием абзуса, время, потерянное из-за ГБ, также статистически достоверно снизилось в обеих группах: с $17,77 \pm 4,33$ до $8,27 \pm 4,79$ ($p \leq 0,01$) в группе СМ, с $19,18 \pm 5,13$ до $9,77 \pm 3,73$ ($p \leq 0,01$) в группе лекарственной терапии. На фоне проводимого лечения улучшилось и качество жизни пациентов по индексу общего (хорошего) самочувствия: с $35,27 \pm 10,52$ до $59,82 \pm 12,25$ балла ($p \leq 0,01$) в группе СМ и с $37,45 \pm 8,08$ до $52,64 \pm 10,61$ балла ($p \leq 0,01$) в группе лекарственной терапии.

На момент первичного неврологического осмотра у 81,8% пациентов обеих групп определялись напряжение и болезненность перикраниальных мышц при пальпации. После прохождения программы СМ и через 2 мес. от начала лекарственной терапии количество пациентов, у которых было выявлено данное отклонение, сократилось до 4,5% ($n=1$) ($p \leq 0,01$) в основной группе СМ и до 59,1% ($n=13$) в группе лекарственной терапии.

В группе СМ значительно снизилось количество пациентов, предъявлявших жалобы на боль в области челю-

Таблица 1. Динамика исследуемых параметров в ходе лечения

Параметр	Группа СМ		Группа лекарственной терапии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Частота	21,45±6,13	9,64±5,53**	20,91±4,95	10,14±4,06**
Интенсивность	7,14±1,58	5,68±1,55**	6,77±1,31	5,91±1,15*
Индекс HALT	17,77±4,33	8,27±4,79**	19,18±5,13	9,77±3,73**
WHO-5	35,27±10,52	59,82±12,25**	37,45±8,08	52,64±10,61**
Напряжение перикраниальных мышц	81,8%	4,54%**	81,8%	59,1%
Боль в области челюсти	40,9%	13,6%*	31,8%	27,3%
Срок лекарственной терапии для купирования ГБ	15,23±5,8	8,54±5,18**	15,59±5,37	9±3,55**
PSM-25	119,86±21,29	87,5±16,94**	127,31±22,4	117,59±18,34
Стрессоустойчивость	26,9±7,6	17,54±4,23**	27,09±7,55	25,45±7,41
Уровень депрессии по шкале Бека	15,45±4,6	11,05±3,9**	17,59±4,37	13,05±3,35**
Уровень ситуативной тревожности	43,86±8,84	36,04±6,74**	40,59±9,86	35,68±9,01**
Уровень личностной тревожности	50,59±6,1	45,86±6,09**	44,45±8,59	42,05±8,89**
Катастрофизация боли	28,54±5,34	16,09±5,45**	31,59±6,88	24,72±6,7**

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ — достоверность различий между показателями до и после лечения соответственно

Таблица 2. Динамика показателей, фиксируемых во время сеансов БОС-терапии

Показатель	На 1-м сеансе БОС	На 10-м сеансе БОС
Альфа-ритм, %	33,12±5,98	53,96±7,85*
Альфа-ритм, мкВ	6,48±2,36	18,15±5,11*
ЭМГ, мкВ	19,98±8,71	5,91±1,44*
Температура, °F	92,22±1,56	95,91±0,72*

*($p \leq 0,01$)

сти, обусловленную дисфункцией ВНС: до 13,6% ($n=3$) ($p \leq 0,05$) в группе СМ и до 27,3% ($n=6$) в группе лекарственной терапии. Статистически значимое снижение мышечного напряжения и представленности коморбидного болевого синдрома у пациентов, прошедших программу СМ, может быть обусловлено применением релаксационных методик и курса БОС. Эти данные подтверждаются статистически значимым изменением объективных физиологических показателей, фиксируемых во время проведения БОС-терапии (табл. 2).

После прохождения курса значительно возрастает альфа-ритм (ЭЭГ-БОС), снижается активность лобно-фронтальной мышцы и мышц шеи, повышается температура кончиков пальцев (Т-ЭМГ-БОС), что свидетельствует о приобретении пациентами навыков расслабления и саморегуляции.

Таким образом, эффективность СМ в отношении качественных и количественных характеристик ГБ соотносима с результатами стандартной медикаментозной терапии и достоверно более значимо влияет на интенсивность приступов, превышает воздействие лекарственной терапии на качество жизни пациентов. Однако разница в динамике данного показателя между группами лечения статистически незначима.

Динамика эмоционального состояния пациентов в исследуемых группах

В сравнении с исходным средним баллом по шкале депрессии Бека (15,45±4,6) на фоне применения комплексной программы лечения наблюдалось снижение данного показателя до 11,05±3,9 балла ($p \leq 0,01$). При этом уменьшение среднего балла по шкале депрессии Бека статистически значимо происходило и на фоне лекарственной терапии: с 17,59±4,37 до 13,05±3,35 балла ($p \leq 0,01$).

Как уже сказано, группы лечения достоверно различались по уровню личностной тревожности (ЛТ), который у пациентов, прошедших программу СМ, был достоверно выше ($p \leq 0,05$). При этом средние уровни ситуативной тревожности (СТ) и ЛТ статистически достоверно ($p \leq 0,01$) снизились в обеих группах. В сравнении со средним уровнем до начала применения программы СМ (43,86±8,84 балла) средний уровень СТ уменьшился до 36,04±6,74 балла. В группе лекарственной терапии снижение данного показателя отмечалось с 40,59±9,86 до 35,68±9,01 балла соответственно. Также в сравнении со средним уровнем ЛТ до проведения СМ (50,59±6,1 балла) ее средний уровень после лечения уменьшился до 45,86±6,09 балла, а в группе лекарственной терапии — с 44,45±8,59 до 42,05±8,89 балла соответственно.

Результаты свидетельствуют об улучшении эмоционального состояния, проявляющегося в уменьшении симптомов депрессии и уровня СТ и ЛТ у большинства пациентов как на фоне стандартной лекарственной терапии, так и после применения комплексной программы СМ.

Динамика параметров психодиагностики стресса в исследуемых группах

Снижение уровня стресса отмечалось в обеих группах, но было статистически значимо только у пациентов, проходивших комплексную программу СМ ($p \leq 0,01$). По сравнению с исходным средним баллом 119,86±21,29 в группе СМ и 127,31±22,4 в группе сравнения уровень стресса снизился до 87,5±16,94 и 117,59±18,34 балла соответственно. Важно подчеркнуть, что после прохождения программы СМ значительно повысилось количество пациентов с низким уровнем стресса с 13,6% до 77,3% и снизилось число пациентов со средним уровнем стресса с 68,2% до 22,7% по сравнению с группой сравнения, в которой соответствующие изменения не были зафиксированы или были незначительными: с 18,2% до 18,2% и с 68,2% до 81,2% соответственно.

Средний балл, по перцептивной оценке стрессоустойчивости снизился в обеих группах, но статистическая достоверность наблюдалась только в группе СМ: с 26,9±7,6 до 17,54±4,23 балла ($p \leq 0,01$), тогда как в группе сравнения стресс снизился с 27,09±7,55 до 25,45±7,41 балла. При этом произошло перераспределение пациентов по типам стрессоустойчивости. Если до начала лечения в группе СМ было только 2 (9,1%) пациента, относящихся к типу А (стрессоустойчивые), то к концу лечения их количество возросло до 16 (72,7%). В группе лекарственной терапии значимых изменений не обнаружено.

На фоне лечения закономерно отмечалось уменьшение катастрофизации боли, оцениваемой по ШКБ. Так, средний уровень катастрофизации боли у пациентов, прошедших комплексную программу СМ, снизился с 28,54±5,34 до 16,09±5,45 балла ($p \leq 0,01$), а у пациентов группы лекарственной терапии данный показатель уменьшился с 31,59±6,88 до 24,72±6,7 балла ($p \leq 0,01$).

Таким образом, в основной группе, где применялась комплексная программа СМ, ожидаемо отмечалось достоверно более значимое снижение уровня стресса и повышение стрессоустойчивости пациентов по сравнению с группой, в которой использовалась стандартная лекарственная терапия.

Предикторы эффективности комплексной программы СМ

Было образовано 4 группы пациентов: 1) группа А с неэффективным лечением (уменьшение дней с ГБ в месяц на $\geq 0\%$ и $< 25\%$); 2) группа В с недостаточной эффективностью лечения (уменьшение количества дней ГБ в месяц на $\geq 25\%$ и $< 50\%$); 3) группа С с высокой эффективностью лечения (уменьшение количества дней ГБ в месяц на $> 50\%$ и $\leq 75\%$); 4) группа D с очень высокой эффективностью лечения (уменьшение количества дней ГБ в месяц на $\geq 75\%$).

После применения комплексной программы СМ в группе А было 2 (9,1%) пациента, в группе В — 7 (31,8%) пациентов, в группе С — 7 (31,8%) пациентов, в группе D — 6 (27,3%) пациентов. Через 2 мес. от начала лекарственной терапии

в группе А был 1 (4,5%) пациент, в группе В — 9 (40,9%) пациентов, в группе С — 10 (45,5%), в группе D — 2 (9,1%) пациента (рис. 1).

По данным анализа полученных результатов низкая эффективность комплексной программы СМ в лечении хронической ГБ отмечается у пациентов, характеризующихся низкой комплаентностью (<50% и <25%), отсутствием социальной активности и занятости (работы или учебы). Высокая эффективность комплексной программы СМ в лечении ХГБН наблюдается у пациентов с изначально высоким индексом общего самочувствия WHO-5 (>40 баллов), высокой комплаентностью (100%), наличием эмоционального стресса как основного провоцирующего фактора ГБ, интеллектуальным характером труда. Выявленная зависимость эффективности СМ от комплаентности пациентов доказывает целесообразность применения методик, направленных на управление стрессом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет заключить, что в качестве альтернативы профилактической лекарственной терапии хронической головной боли и коморбидных с ней болевых синдромов может быть использована комплексная программа стресс-менеджмента, не уступающая по эффективности фармакотерапии. При этом изолированное применение метода биологической обратной связи, оказывающее воздействие прежде всего на мышечный спазм, как один из патогенетических механизмов боли, представляется нам недостаточным для развития клинического эффекта высокого уровня и требует комбинирования с лекарственным лечением или с другими методами стресс-менеджмента.

Полученные данные свидетельствуют, что комбинация метода биологической обратной связи с релаксационными методиками, модификацией образа жизни и мышления и терапией искусством приводит к клиническому улучшению качественных и количественных характеристик головной боли, сравнимому с результатами медикаментозной терапии, тогда как эффект, полученный от воздействия стресс-менеджмента на психологическое состояние пациентов и качество их жизни, значительно превышает действие стандартных препаратов для профилактики головной боли.

Продуктивность комплексного подхода к составлению программы стресс-менеджмента обеспечивается воздействием как на периферические механизмы (мышечный спазм), так и на центральные механизмы боли (центральную сенситизацию и дезингибицию). Кроме того, происходит восстановление психонейроэндокринно-иммунных взаимосвязей и баланса парасимпатической и симпатической нервной систем, что обусловлено снижением уровня воздействия стресса и повышением стрессоустойчивости пациентов.

Литература

1. Becker W.J., Findlay T., Moga C. et al. Guideline for primary care management of headache in adults // *Canada Family Physicians*. 2015 Aug. Vol. 61(8). P.670–679.
2. Подколзин А.А. Патогизиологические механизмы синдрома хронической усталости. М.: Биоинформсервис, 2000. 124 с. [Podkolzin A.A. Patofiziologicheskie mehanizmy sindroma hronicheskoy ustalosti. M.: Bioinformservis, 2000. 124 s. (in Russian)].
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ Пресс, 2012. 580 с. [Danilov A.B., Danilov Al.B. Upravlenie bol'ju. Biopsihosotsial'nyj podhod. M.: AMM Press, 2012. 580 s. (in Russian)].

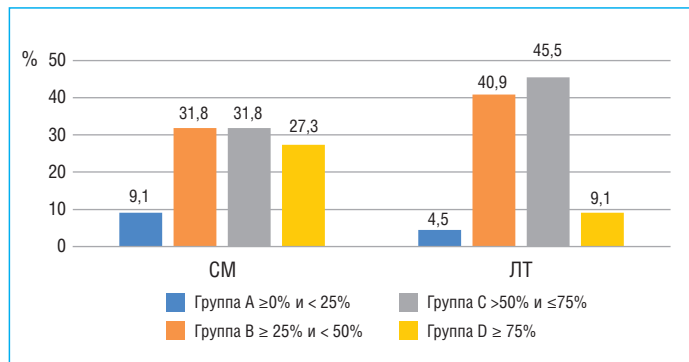


Рис. 1. Распределение пациентов по группам эффективности лечения

СМ — стресс-менеджмент, ЛТ — лекарственная терапия

4. Латышева Н.В. Центральная сенситизация у пациентов с хронической ежедневной головной болью. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2009 [Latysheva N.V. Central'naja sensitizatsija u pacientov s hronicheskoy ezhednevnoj golovnoj bol'ju. Dissertatsija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. M., 2009 (in Russian)].
5. Сергеев А.В. Головная боль напряжения: современное состояние проблемы // *PMЖ*. 2014. №22. С. 1573 [Sergeev A.V. Golovnaja bol' naprjazhenija: sovremennoe sostojanie problemy // *RMZh*. 2014. №22. S.1573 (in Russian)].
6. Schoenen J., Dodick D. W. end Sándor P. S. (Eds.). Comorbidity in Migraine, 2011. 152 p.
7. Платонова А.С. Анализ коморбидных болевых синдромов при мигрени. Дис. ... к.м.н. М., 2017 [Platonova A.S. Analiz komorbidnyh bolevykh sindromov pri migreni. Dis. ... k.m.n. M., 2017 (in Russian)].
8. Екушева Е.В., Филатова Е.Г. Головная боль, вызванная сексуальной активностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003. №10. С.22 [Ekusheva E.V., Filatova E.G. Golovnaja bol', vyzvannaja seksual'noj aktivnost'ju // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003. №10. S.22 (in Russian)].
9. Strine T.W., Chapman D.P., Balluz L.S. Population based U.S. study of severe headaches in adults: psychological distress and comorbidities // *Headache*. 2006. Vol. 46. С.223–232.
10. Петрикас И.В., Жирков А.М., Краснов А.А. Комплексный междисциплинарный подход к профилактике и лечению дисфункции ВНЧС. *Проблемы стоматологии*. 2016. Т.12(1). С.97–102 [Petrikas I.V., Zhirkov A.M., Krasnov A.A. Kompleksnyj mezhdisciplinarnyj podhod k profilaktike i lecheniju disfunkcii VNChS. *Problemy stomatologii*. 2016. T.12(1). S.97–102 (in Russian)].
11. Екушева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее // *PMЖ*. 2012. №10. С. 522 [Ekusheva E.V. Optimal'nye podhody k kupirovaniju pristupa migreni: proshloe, nastojashhee i budushhee // *RMZh*. 2012. №10. S.522 (in Russian)].
12. Iliopoulos P., Damigos D., Kerezoudi E. et al. Trigger factors in primary headaches subtypes: a cross-sectional study from a tertiary centre in Greece. *BMC Res Notes*. 2015 Sep 1. Vol. 8. P.393.
13. Constantinides V., Anagnostou E., Bougea A. et al. Migraine and tension-type headache triggers in a Greek population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Aug. Vol. 73(8). P.665–669.
14. Schummer G.J., Noh S.M. end Mendoza J.J. (2013). The effect of neurofeedback and cranial electrotherapy on immune function within a group of HIV+ subjects: a controlled study // *Journal of Neurotherapy*. Vol. 17(3). P. 151–161.
15. Джафарова О.А., Фрицлер И.В., Шубина О.С. Биоуправление при лечении головных болей напряжения // *Биоуправление-4. Теория и практика*. Новосибирск, 2002 [Dzhafarova O.A., Fricler I.V., Shubina O. S. Bioupravlenie pri lechenii golovnyh bolej naprjazhenija // *Bioupravlenie-4. Teorija i praktika*. Novosibirsk, 2002 (in Russian)].
16. Штарк М.Б., Павленко С.С., Скок А.Б., Шубина О.С. Биоуправление в клинической практике // *Неврол. журн*. 2000. №5. С. 52–56 [Shtark M.B., Pavlenko S.S., Skok A.B., Shubina O.S. Bioupravlenie v klinicheskoy praktike // *Nevrol. zhurn*. 2000. № 5. S. 52–56 (in Russian)].
17. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al. EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — report of an EFNS task force // *Eur J Neurol*. 2010. Vol. 17(11). P.1318–1325.
18. Nestoriuc Y., Martin A., Rief W. et al. *Appl Psychophysiol Biofeedback* (2008) 33. P.125. doi:10.1007/s10484-008-9060-3
19. Andrasik F., Grazzi L. Biofeedback and behavioral treatments: filling some gaps // *Neurol Sci*. 2014 May. 35 Suppl 1. P.121–127. doi: 10.1007/s10072-014-1753-1. Review
20. Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006. 1169 p.
21. Bech P. Measuring the dimension of Psychological General Well-Being by the WHO-5 119 // *Quality of Life Newsletter*. 2004. Vol. 32. P.15–16.

Влияние габапентина на состояние экстероцептивной супрессии при различных вариантах прозопалгий

Профессор Н.П. Грибова, И.А. Корневская, д.м.н. Е.Я. Страчунская

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается проблема прозопалгий – болевых синдромов в области лица, имеющих несколько классификаций, многообразные причины появления и большое количество вариантов лечения. Особое внимание уделено прозопалгиям с невропатическим компонентом. Актуальность исследования обуславливается трудностями подбора терапии при различных вариантах прозопалгий и необходимостью объективизации результатов лечения.

Цель исследования: оценить состояние первого и второго периодов экстероцептивной супрессии (ЭС1 и ЭС2) у больных с прозопалгиями до и после лечения препаратом габапентин.

Материал и методы: в исследование включены 23 пациента с прозопалгиями различной этиологии. Использовались клинический и электронейромиографический методы, а именно метод экстероцептивной супрессии (ЭС) с оценкой результатов длительности ЭС1 и ЭС2 до и после лечения препаратом габапентин.

Результаты исследования: определено значение экстероцептивной супрессии в патофизиологии невропатической боли при прозопалгии. Клиническим результатом применения препарата габапентин было уменьшение степени выраженности болевого синдрома на 2–3-е сутки после начала приема препарата, укоротились и стали реже эпизоды обострения болевого синдрома. Стабилизировались параметры ЭС после лечения препаратом габапентин.

Заключение: в результате исследования показано, что препарат габапентин может быть использован в качестве лекарственного средства при лечении пациентов с прозопалгиями невропатического характера за счет улучшения контроля боли на стволовом и надсегментарном уровне.

Ключевые слова: габапентин, прозопалгия, невропатическая боль, экстероцептивная супрессия, электронейромиография.

Для цитирования: Грибова Н.П., Корневская И.А., Страчунская Е.Я. Влияние габапентина на состояние экстероцептивной супрессии при различных вариантах прозопалгий // PMЖ. 2018. № 4(II). С. 66–68.

ABSTRACT

The effect of gabapentin on the state of exteroceptive suppression in various types of prosopalgia

Gribova N.P., Korenevskaya I. A., Strachunskaya E.Ya.

Smolensk State Medical University

The article deals with the problem of prosopalgia as a facial pain syndrome which has various classifications, different causes and a large number of treatment options. Particular attention is paid to prosopalgia with a neuropathic component of pain. The relevance of the study is due to the difficulties in choosing the treatment for the patients with different types of prosopalgia and the need to objectify the results of the treatment.

Aim: to evaluate the state of the first and second periods of exteroceptive suppression (ES1 and ES2) in patients with prosopalgia before and after treatment with gabapentin.

Patients and Methods: patients with prosopalgia of various etiologies were included in the study, 23 people in total. We used the clinical method and electroneuromyographic (ENMG) method, namely the method of exteroceptive suppression (ES) with evaluation of the duration of ES1 and ES2 before and after treatment with gabapentin.

Results: the role of exteroceptive suppression in the pathophysiology of neuropathic pain in prosopalgia was determined. The clinical outcome of using gabapentin was a decrease in the severity of pain syndrome. All patients reported a decrease in the pain syndrome after 2–3 days from the start of the gabapentin therapy; the pain attacks also became shorter and less frequent. Stabilization of ES parameters was achieved after gabapentin treatment.

Conclusion: the results of the study showed that the drug gabapentin can be used for the treatment of prosopalgia with a neuropathic nature of pain by improving the control of pain on the stem and suprasedgmental structures.

Key words: gabapentin, prosopalgia, neuropathic pain, exteroceptive suppression, electroneuromyography.

For citation: Gribova N.P., Korenevskaya I. A., Strachunskaya E.Ya. The effect of gabapentin on the state of exteroceptive suppression in various types of prosopalgia // RMJ. 2018. № 4(II). P. 66–68.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность прозопалгий – болевого синдрома в области лица во взрослой популяции достигает 10%, при этом мужчины страдают вдвое чаще женщин [1]. Согласно классификации В.А. Карлова в модификации О.Н. Савицкой (1995), под соматогенными прозопалгиями понимают офтальмогенные, оториногенные, одонтогенные боли. Прозопалгии возникают при поражении кожи, слизистых оболочек, десен, могут быть артрогенными, миогенными и отраженными. Под неврогенными прозопалгиями понимают типичные прозопалгии, обусловленные поражением тройничного нерва, так называемую тригеминальную невралгию (невралгию), одонтогенную невралгию, постгерпетическую невралгию. Поражение других черепных нервов вызывает соответственно невралгию языкоглоточного нерва, невралгию верхнегортанного нерва. К атипичным прозопалгиям относят симпаталгии при заболеваниях центральной нервной системы (органических и функциональных) [2].

Считается, что невралгический тип болевого синдрома возникает вследствие демиелинизации волокон А-дельта, при которой нарушается «воротный контроль» боли и ослабевает функция нисходящего торможения. [3]. Далее возникает контакт между проводниками поверхностной и глубокой чувствительности на участке чувствительного корешка. Вне патологии происходит торможение по коллатералям глубокой чувствительности в ядре спинномозгового пути тройничного нерва, при невралгии, наоборот, происходит увеличение потоков сигналов по путям поверхностной чувствительности (болевого и температурной), что приводит к возникновению болевого пароксизма [4]. В то же время боль невралгического типа, по мнению исследователей, возникает в результате нарушенного баланса ноцицептивных и антиноцицептивных систем из-за их поражения на различных уровнях нервной системы. Большое внимание уделяется изучению механизмов центральной сенситизации, феномена «взвинчивания», недостаточности антиноцицептивных нисходящих влияний (центральной дезингибиции) [5]. Вольтажезависимые кальциевые N-каналы, расположенные в поверхностной пластинке заднего рога, также участвуют в формировании нейропатической боли.

Характерно, что болевого синдром при различных вариантах типичных прозопалгий дает несколько разнящуюся клиническую картину: в одних случаях это приступообразная стреляющая боль, напоминающая разряд тока, усиливающаяся при приеме пищи, провоцируемая разговором или туалетом лица, в других – постоянная ноющая, жгучая боль, иногда меняющая свою интенсивность. Первый тип болевого синдрома имеет невралгический характер, второй – невралгический [6, 7].

Для дифференциальной диагностики обязательными в плане дополнительных методов исследования являются: общеклиническое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ), электронейромиография (ЭНМГ), консультации узких специалистов. В терапии невралгического компонента боли препаратом выбора является карбамазепин, а согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ, препаратом выбора в терапии невралгической боли является габапентин [8].

Известно, что в состав всех вольтажезависимых кальциевых каналов входит субъединица $\alpha 2\delta$, именно она является точкой приложения действия габапентина при невралгических болях. Кроме того, габапентин по химическому строению представляет собой струк-

турный аналог гамма-аминомасляной кислоты, он также усиливает ее синтез и оказывает модулирующее действие на NMDA-рецепторы, уменьшает высвобождение моноаминов, снижает синтез и транспорт глутамата, способствуя уменьшению частоты потенциалов периферических нервов [5].

Актуальность нашего исследования обуславливается трудностями подбора терапии пациентов с различными вариантами прозопалгий и необходимостью объективизации результатов лечения.

Для оценки эффективности проводимого лечения мы использовали анализ параметров экстероцептивной супрессии (ЭС) до и после лечения препаратом габапентин.

Цель нашего исследования: изучение параметров первого и второго периодов экстероцептивной супрессии (ЭС1 и ЭС2) у больных с различными вариантами прозопалгий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 23 пациентов с прозопалгиями различного генеза, в возрасте от 34 до 76 лет. Среди обследуемых были больные с одонтогенными и миогенными прозопалгиями, прозопалгиями герпетической и эндокринной этиологии. Клиническая картина прозопалгий характеризовалась постоянными ноющими, жгучими болями в области лица, преимущественно в зоне иннервации второй ветвью V пары черепных нервов, с отсутствием курковых зон, не связанными с приемом пищи, туалетом лица и временем суток. У 4-х пациентов имела место истинная невралгия тройничного нерва, этиологическим фактором которой явился доказанный МРТ-исследованием невровазкулярный конфликт между артерией мозжечка и корешком тройничного нерва на пирамиде височной кости. У 4-х пациенток наблюдались психогенные прозопалгии. Данные этих пациентов в рассматриваемое исследование не включены.

Во всех остальных случаях были проведены общеклинические и нейровизуализационные исследования,

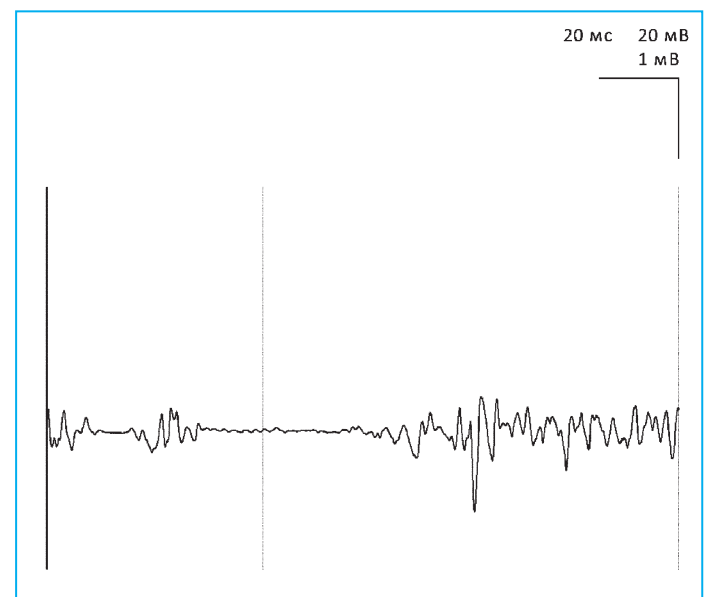


Рис. 1. Исследование экстероцептивной супрессии

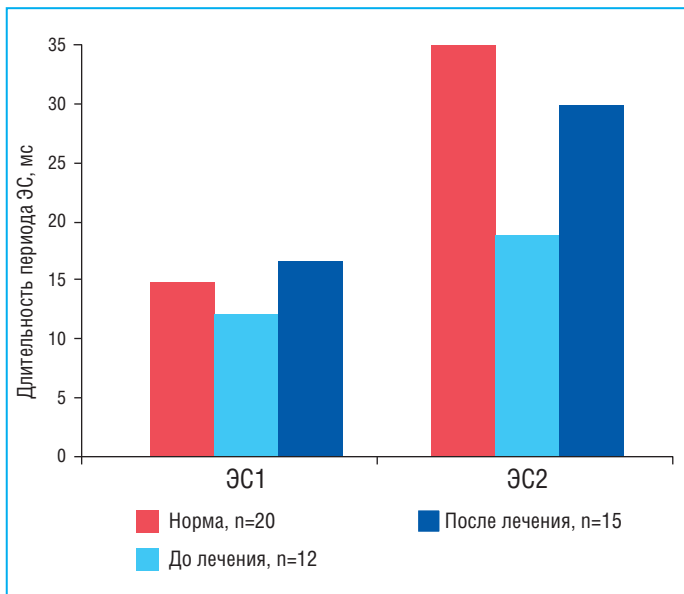


Рис. 2. Изменение длительности периодов экстероцептивной супрессии на фоне приема препарата габапентин

консультации узких специалистов и ЭНМГ. Акцент был сделан на изучении параметров ЭС в норме, у больных с прозопагиями до и после лечения. Полученные данные сравнивались с контрольной группой здоровых лиц ($n=20$).

Был использован метод ЭС – электрофизиологический метод, позволяющий оценить активность тормозных интернейронов стволового уровня, регулирующих деятельность антиноцицептивной системы. Впервые рефлекс открывания рта в ответ на боль был описан в 1917 г. английским физиологом Ч.С. Шерингтоном. При проведении ЭС активный электрод (катод) накладывают на височную мышцу, референтный (анод) – на уровне козелка. Стимуляцию проводят при максимальном сжатии зубов в области красной каймы губ, при этом сила тока электрического импульса должна быть такой, чтобы сам стимул был немного болезненным. ЭС состоит из двух периодов подавления произвольной мышечной активности (рис. 1), оценивается латентность обоих периодов, а также длительность собственно самих периодов подавления мышечной активности.

ЭС позволяет оценить состояние антиноцицептивной системы у пациентов с болевыми синдромами различного генеза. В литературе имеются данные об изменении параметров ЭС, в частности длительности периодов ЭС при различных патологиях: у пациентов с эндогенной депрессией, паркинсонизмом, хронической поясничной болью, межреберной невралгией [9].

В нашей работе анализировались параметры ЭС у пациентов с различными вариантами прозопагий до и после лечения. Параметры ЭС переменны при изменении силы тока и его частоты. Мы делали замеры одиночными стимулами с силой тока 20 мА и частотой 0,1 Гц. В качестве сравнения мы использовали средние показатели 20 здоровых лиц: длительность ЭС1 – 13,71 мс, длительность ЭС2 – 33,84 мс.

Пациенты получали препарат габапентин в дозе 300 мг 3 р./день в течение месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе ЭС1 и ЭС2 у пациентов с невропатическим характером боли в лице до лечения было выявлено статистически достоверное уменьшение ($p<0,05$) периода ЭС1 до 10,98 мс и ЭС2 – до 17,71 мс. Уменьшение длительности как первого, так и второго периода ЭС свидетельствует об уменьшении активности интернейронов сегментарного и надсегментарного уровня и функциональной недостаточности антиноцицептивной системы в целом.

При анализе ЭС1 и ЭС2 после лечения препаратом габапентин было выявлено статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение периода ЭС1 до 15,55 мс и ЭС2 – до 28,77 мс (рис. 2). Увеличение длительности периодов ЭС1 и ЭС2 после лечения препаратом габапентин коррелировало с положительной динамикой болевого синдрома и свидетельствовало о нормализации функции интернейронов и всей антиноцицептивной системы в целом.

У всех больных отмечено уменьшение болевого синдрома на фоне приема габапентина на 2–3-е сутки после начала приема препарата, укоротились также и стали реже эпизоды обострения болевого синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат габапентин улучшает клиническое состояние у пациентов с невропатической лицевой болью, улучшает состояние антиноцицептивной системы, что электрофизиологически выражается в удлинении периодов ЭС1 и ЭС2 после лечения. Данный препарат может быть использован как один из эффективных методов обезболивания при невропатических прозопагиях.

Литература

- Махинов К.А., Баринов А.Н., Жестикова М.Г. и др. Лицевая боль // Журнал неврологии и психиатрии. 2015. № 7. С. 79–87 [Mahinov K.A., Barinov A.N., Zhestikova M.G. i dr. Licevaja bol' // Zhurnal nevrologii i psichiatrii. 2015. № 7. S. 79–87 (in Russian)].
- Карлов В.А. Невралгия лица. М.: Медицина, 1991. 182 с. [Karlov V.A. Nevralgija lica. M.: Medicina, 1991. 182 s. (in Russian)].
- Гречко В.Е., Степанченко А.В., Шаров М.Н. К вопросу о патогенезе истинной тригеминальной невралгии // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2001. № 33 (1–2). С. 56–59 [Grechko V.E., Stepanchenko A.V., Sharov M.N. K voprosu o patogeneze istinnoj trigeminal'noj nevralgii // Nevrologicheskij vestnik im. V.M. Behtereva. 2001. № 33 (1–2). S. 56–59 (in Russian)].
- Шмырев В.И., Рыбаков А.С. Современная концепция патогенеза тригеминальной невралгии // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. №106(3). С. 64–74 [Shmyrev V.I., Rybakov A.S. Sovremennaja koncepcija patogeneza trigeminal'noj nevralgii // Zhurnal nevrologii i psichiatrii. 2006. №106(3). S. 64–74 (in Russian)].
- Данилов А.Б. Нейронтин в лечении невропатической боли // Клиническая фармакология и терапия. 2004. №13(4). С. 57–60 [Danilov A.B., Nejrontin v lechenii nevropaticheskoj boli // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2004. №13(4). S. 57–60 (in Russian)].
- Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Невропатическая боль: особенности клиники, диагностики и лечения // Врач. 2007. №3. С.16–22 [Barinov, A.N. Jahno N. N. Nevropaticheskaja bol': osobennosti kliniki, diagnostiki i lechenija // Vrach. 2007. №3. S.16–22 (in Russian)].
- Старовойтова Л.А., Грибова Н.П. Клинический полиморфизм прозопагий // Вестник Смоленской мед. академии. 2014 г. С. 8–9 [Starovojtova L. A., Gribova N. P. Klinicheskij polimorfizm prozopalgij // Vestnik Smolenskoj med. akademii. 2014 g. S. 8–9 (in Russian)].
- Баринов А.Н. Невропатическая боль: клинические рекомендации и алгоритмы // Врач. 2012. №9. С. 17–23 [Barinov, A. N. Nevropaticheskaja bol': klinicheskie rekomendacii i algoritmy // Vrach. 2012. №9. S. 17–23 (in Russian)].
- Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Вейн А.М. Экстероцептивная супрессия произвольной мышечной активности: новый метод изучения центральных ноцицептивных механизмов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1995. № 3. С. 90–93 [Danilov A.B., Danilov Al.B., Vejn A.M. Jeksteroceptivnaja supressija proizvol'noj myshechnoj aktivnosti: novyj metod izuchenija central'nyh nociceptivnyh mehanizmov // Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 1995. № 3. S. 90–93 (in Russian)].

Роль ацетил-L-карнитина в лечении симптомов депрессии: систематический обзор и метаанализ (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: дефицит ацетил-L-карнитина (АЛК), по-видимому, играет определенную роль в риске развития депрессии, одной из причин которой может быть нарушение регуляции переноса жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий. Однако данные о приеме АЛК у людей весьма ограничены. Проведен систематический обзор и метаанализ влияния АЛК на депрессивные симптомы по данным рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Материал и методы: проведен поиск литературы в основных базах данных (без ограничений по языку) с момента их создания вплоть до 30 декабря 2016 г. Для анализа были взяты те РКИ, в которых в исследуемой группе назначали только АЛК или АЛК в сочетании с антидепрессантами, а в контрольной группе — плацебо/без терапии или антидепрессанты.

Результаты исследования: 12 РКИ (в 11 из которых применена монотерапия АЛК) в общей сложности включили 791 участника (из них 65% женщин, средний возраст участников — 54 года). Данные, полученные из 9 РКИ (231 пациент, принимавшие АЛК, против 216 пациентов, получавших плацебо, и 20 — без терапии), показали, что при приеме АЛК значительно уменьшились симптомы депрессии (стандартизованная разность средних (СРС) = -1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) от -1,65 до -0,56). В 3-х РКИ, сравнивающих АЛК и антидепрессанты (по 162 пациента в каждой группе), АЛК продемонстрировал аналогичную эффективность в снижении симптомов депрессии в сравнении с антидепрессантами (СРС=0,06; 95% ДИ = -0,22–0,34), при этом частота побочных эффектов была значительно ниже в группе АЛК. Анализ показал, что прием АЛК наиболее эффективен у пожилых людей.

Выводы: препараты АЛК значительно снижают депрессивные симптомы по сравнению с плацебо/отсутствием терапии, оказывая сопоставимый эффект с таковым у антидепрессантов, но с меньшим количеством побочных эффектов. Необходимо проведение дальнейших масштабных исследований для того, чтобы подтвердить или опровергнуть эти данные.

Ключевые слова: ацетил-L-карнитин, депрессия, метаанализ, антидепрессанты.

Для цитирования: Роль ацетил-L-карнитина в лечении симптомов депрессии: систематический обзор и метаанализ (реферат) // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 69–73.

ABSTRACT

Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis (summary)

Aim: deficiency of acetyl-L-carnitine (ALC) seems to play a role in the risk of developing depression, indicating a dysregulation of fatty acid transport across the inner membrane of mitochondria. However, data about ALC supplementation in humans are limited. We thus conducted a systematic review and meta-analysis investigating the effect of ALC on depressive symptoms across randomized controlled trials (RCTs).

Patients and Methods: a literature search in major databases, without language restriction, was undertaken from inception until 30 December 2016. Eligible studies were RCTs of ALC alone or in combination with antidepressant medications, with a control group taking placebo/no intervention or antidepressants.

Results: twelve RCTs (11 of which were ALC monotherapy) with a total of 791 participants (mean age 54 years, % female 65%) were included. Pooled data across nine RCTs (231 treated with ALC versus 216 treated with placebo and 20 no intervention) showed that ALC significantly reduced depressive symptoms (SMD = -1.10, 95% CI -1.65 to -0.56). In three RCTs comparing ALC versus antidepressants (162 for each group), ALC demonstrated similar effectiveness compared with established antidepressants in reducing depressive symptoms (SMD = 0.06, 95% CI -0.22 to 0.34). In these latter RCTs, the incidence of adverse effects was significantly lower in the ALC group than in the antidepressant group. Subgroup analyses suggested that ALC was most efficacious in older adults.

Conclusions: ALC supplementation significantly decreases depressive symptoms compared with placebo/no intervention, while offering a comparable effect with that of established antidepressant agents with fewer adverse effects. Future large scale trials are required to confirm/refute these findings.

Key words: acetyl-L-carnitine, depression, meta-analysis, antidepressants.

For citation: Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis (summary) // RMJ. 2018. № 4(II). P. 69–73.

ВВЕДЕНИЕ

По результатам проведенного в 2010 г. глобального изучения распространенности различных болезней в мире установлено, что депрессия является одной из ведущих причин нетрудоспособности и затрагивает более 350 млн

людей во всем мире [1]. Депрессия часто сопряжена со значительным снижением качества жизни, сопутствующими соматическими заболеваниями [2, 3] и с повышенной смертностью [4]. Поэтому профилактика и лечение депрессий являются приоритетными направлениями здра-

воохранения [5]. Депрессии подвержены представители любого пола и возраста, часто ей сопутствуют мигрень [6], фибромиалгия [7] и сахарный диабет [2]. Установлено несколько факторов, повышающих риск возникновения депрессии. В некоторых исследованиях показано, что изменения метаболизма жирных кислот и липидного обмена возникают у лиц с депрессией [8]. Предполагается, что карнитин может модулировать активность некоторых нейротрофических факторов, клеточных мембран, нейротрансмиттеров в нервных тканях, воздействовать на липидный обмен, поэтому все большее число исследований проводится с целью установления роли L-карнитина в лечении депрессии [9].

На клеточном уровне L-карнитин действует как переносчик жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, где происходит β -окисление [10].

Особый интерес представляет ацетил-L-карнитин (АЛК). Он легче проходит гематоэнцефалический барьер, чем свободный L-карнитин, и, следовательно, его антидепрессивный эффект может быть более выраженным, чем у неацетилированного L-карнитина [11]. АЛК играет важную роль в метаболических процессах: ускоряет утилизацию ацетил-КоА в митохондриях во время окисления жирных кислот, усиливает продукцию ацетилхолина, стимулирует синтез протеинов и мембранных фосфолипидов, предотвращает избыточную гибель нейронов [12]. По данным магнитно-резонансной томографии, прием АЛК может быть эффективным при лечении старческой депрессии [13]. Этот эффект, по-видимому, связан с нормализацией уровня фосфомоноэфиров в префронтальной области мозга [13]. В недавнем систематическом обзоре [14] отмечено, что АЛК может быть эффективным средством при депрессиях, особенно в случаях повышенного риска развития побочных эффектов при приеме антидепрессантов. К такой категории лиц относятся люди старшего возраста. Представленный обзор позволяет расширить понимание роли АЛК.

Проведенный метаанализ, основанный на индивидуальных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), дает более точное представление об эффективности АЛК в лечении депрессии, чем результаты отдельных исследований.

Цель нашего исследования: проведение анализа имеющихся в настоящее время данных об использовании АЛК в качестве антидепрессанта в сравнении с плацебо (или без терапии) либо в сравнении со стандартными антидепрессантами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Два исследователя независимо друг от друга проводили поиск литературы по следующим базам данных: PubMed, EMBASE, SCOPUS, Кокрановскому центральному регистру контролируемых исследований и Clinicaltrials.gov без ограничений по языку оригинальной статьи, начиная от момента создания базы данных и до 30 декабря 2016 г. Анализировались РКИ по изучению эффективности АЛК при депрессии, симптомы которой оценивались при помощи утвержденных шкал [15,16].

Критерии включения исследований в метаанализ:

а) тип исследования — РКИ;

б) прием АЛК (независимо от пути введения) отдельно или как дополнительная терапия при лечении антидепрессантами;

в) данные о симптомах депрессии, оцениваемых с помощью утвержденных шкал (например, шкала оценки депрессии Гамильтона [17]).

Группа контроля представлена пациентами, принимавшими плацебо (или без терапии), либо получавшие стандартные антидепрессанты.

Не включались в метаанализ исследования, проводившиеся не на людях или без участия контрольной группы, без использования утвержденных шкал для оценки депрессии, без оценки депрессии, а также с использованием помимо АЛК других препаратов.

СБОР ДАННЫХ

Два независимых исследователя собирали ключевые данные из исследований, удовлетворяющих критериям включения, и вносили их в стандартизованную таблицу Excel. Анализировалась следующая информация: сведения об авторах, год публикации, страна, суточная доза АЛК, ключевые точки исследования, продолжительность наблюдения (в неделях), средний возраст и доля женщин в основной и контрольной группах. Учтены данные о нежелательных явлениях (НЯ), отмеченных в ходе исследования.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализировались изменения симптомов депрессии относительно исходного уровня у лиц, получавших АЛК, в сравнении с таковыми у тех, кто получал плацебо/не получал терапии или принимал антидепрессанты. Если в исследовании использовались несколько тестов для оценки депрессии, то в метаанализ включались данные Шкалы оценки депрессии Гамильтона [17], поскольку эта шкала наиболее часто использовалась во включенных в метаанализ исследованиях.

Два автора оценивали качество исследований с использованием шкалы Джадада для оценки качества и риска ошибок в анализе данных РКИ [18].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ выполнен при помощи программы «Комплексный метаанализ 3».

Анализировалась стандартизованная разность средних (СРС) значений в основных группах наблюдения и группах контроля, с 95% доверительным интервалом (ДИ), используя модель со случайными эффектами [19].

Частота НЯ сравнивалась между группами, получавшими АЛК, и группами контроля, с использованием отношения вероятностей, рассчитанного как количество НЯ, отмеченное в наблюдении, деленное на количество пациентов каждой группы.

Степень гетерогенности выборки оценивалась с помощью критерия I^2 . Для всех расчетов статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из найденных 509 статей в метаанализ включены 12 удовлетворявших всем критериям отбора [20–31]. В исследованиях приняли участие 393 пациента, получавших АЛК, и 398 пациентов в группах контроля.

В одном из 12 РКИ [24] АЛК был назначен в качестве дополнительного препарата к традиционному антидепрессанту в основной группе ($n=20$), а пациенты

контрольной группы получали только антидепрессант (n=20). В остальных 11 исследованиях пациенты основной группы получали монотерапию АЛК (n=373), а пациенты контрольной группы не получали терапии/получали плацебо (n=216) или принимали антидепрессант (n=162). Первичный диагноз большой депрессии был установлен в 3-х РКИ [23–25] (АЛК, n=48; контроль, n=48), и одно РКИ [30] включало лиц с симптомами депрессии (АЛК, n=12; контроль, n=12). Все исследования проводились на территории Европы.

РКИ, в которых группа контроля НЕ ПОЛУЧАЛА ТЕРАПИИ ИЛИ ПРИНИМАЛА ПЛАЦЕБО

По результатам 9 РКИ [20, 22–26, 28–30] были выделены основная группа, куда вошел 231 пациент, принимающие АЛК, средний возраст которых составил 55,8±8,4 года (из них 59,7% женщин), и контрольная группа из 236 пациентов в возрасте 56,3±8,3 года (62,1% женщин). Большинству пациентов был установлен диагноз «большое депрессивное расстройство/депрессия» и назначена терапия АЛК в дозировке 3 г/сут. Период наблюдения в среднем составил 8 нед. (3–24 нед.).

Как показано в таблице 1, у пациентов, принимавших АЛК, выраженность симптомов депрессии значительно снизилась в сравнении с группой контроля (СРС = -1,10; 95% ДИ = -1,65–0,56; p<0,001; I² = 86%).

РЕГРЕССИОННЫЙ МЕТААНАЛИЗ И АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Поскольку среди РКИ, сравнивающих эффективность АЛК и плацебо/без терапии, была выявлена существенная гетерогенность (I²=86%), были исследованы потенциальные причины этого явления. Исследование, включающее участников с эпизодической мигренью [26], показало самый высокий СРС (-1,89; 95% ДИ=-2,59–-1,18), а у включенных в РКИ пациентов, страдающих минимальной печеночной энцефалопатией [28], был зафиксирован самый незначительный результат.

Анализ данных показал, что наиболее выраженный эффект от терапии АЛК был достигнут у пациентов в стар-

шей возрастной группе (6 РКИ [20–23, 25, 30]; СРС = -1,52; 95% ДИ = -2,09– -0,96; p<0,001; I²=73%) в сравнении с более молодыми пациентами (3 РКИ [26, 28, 29]; СРС = -0,35; 95% ДИ = -0,75–0,05; p=0,093; I²=56%). При сравнении группы монотерапии АЛК с группой контроля (без терапии или принимающие плацебо) СРС составила -1,10 (95% ДИ = -1,70– -0,49; p<0,001; I²=87%).

Терапия более высокими дозами АЛК была связана с лучшими результатами в тестах, оценивающих симптомы депрессии (β = -0,54; 95% ДИ = -0,99– -0,11; p=0,01; I²=0,54), тогда как ни продолжительность наблюдения (β = 0,03; 95% ДИ = -0,42–0,47; p=0,914), ни базовый уровень выраженности депрессивных симптомов (β = 0,03; 95% ДИ = -0,05–0,11; p=0,413) не влияли на эти результаты.

РКИ, в которых группа контроля ПРИНИМАЛА АНТИДЕПРЕССАНТЫ

В 3-х РКИ [21, 27, 31] приняли участие 162 пациента в основной группе терапии АЛК (средний возраст 58,6±10,7 года, 73,9% женщин) и 162 пациента в группе контроля, получавших антидепрессанты (флуоксетин — 39 пациентов [21], дулоксетин — 29 [27], амисульприд — 94 пациента [31]).

Два РКИ включали пациентов с дистимией, а 1 РКИ — с фибромиалгией. Средняя продолжительность наблюдения составила 12 (7–12) нед. Анализ суммарных данных 3-х РКИ продемонстрировал, что эффективность терапии АЛК сопоставима с эффективностью терапии традиционными антидепрессантами, назначаемыми для купирования симптомов депрессии (СРС=0,06; 95% ДИ = -0,22–0,34; p=0,686; I²=31%; табл. 2).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В тех исследованиях, где группа контроля не принимала препаратов или принимала плацебо, частота возникновения НЯ в основной (принимающей АЛК) и контрольной группах была схожей (отношение шансов (ОШ) = 0,86, 95% ДИ = 0,46–1,63; p=0,648) в 3-х РКИ [26, 28, 29].

Таблица 1. Эффективность АЛК в сравнении с эффективностью в группе контроля, не получающей терапии/принимающей плацебо

Исследование (авторы)	Основные данные				Стандартизованная разность средних и 95% доверительный интервал
	Стандартизованная разность средних	Минимальное значение	Максимальное значение	p	
Bella et al., 1990	-1,542	-2,119	-0,966	0,000	
Fulgente et al., 1990	-2,259	-2,907	-1,611	0,000	
Garzya et al., 1990	-0,923	-1,703	-0,144	0,020	
Gavrilova et al., 2015	-1,211	-1,885	-0,537	0,000	
Gecele et al., 1991	-2,734	-3,765	-1,704	0,000	
Hagen et al., 2018	-0,123	-0,586	0,339	0,602	
Malaguarnera et al., 2011	-0,794	-1,295	-0,293	0,002	
Rossini et al., 2007	-0,183	-0,600	0,234	0,391	
Tempesta et al., 1987	-0,618	-1,437	0,201	0,139	
	-1,104	-1,646	-0,562	0,000	

Таблица 2. Эффективность терапии в группе АЛК и в группе контроля, принимающей антидепрессанты

Исследование (авторы)	Основные данные				Стандартизованная разность средних и 95% доверительный интервал
	Стандартизованная разность средних	Минимальное значение	Максимальное значение	p	
Bersani et al., 2013	-0,238	-0,678	0,202	0,289	
Leombruni et al., 2015	0,346	-0,213	0,904	0,225	
Zanardi et al., 2006	0,114	-0,168	0,397	0,429	
	0,058	-0,224	0,340	0,686	
					-4,00 -2,00 0,00 2,00 4,00
					Группа АЛК Группа контроля

И напротив, использование АЛК было связано со значительно меньшим риском побочных эффектов (ОШ=0,21; 95% ДИ = 0,12—0,36; $p < 0,001$) по сравнению с использованием антидепрессантов в 3-х РКИ [21, 27, 31], особенно в отношении НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный метаанализ является первым исследованием, обобщающим РКИ, в которых подтверждена эффективность АЛК у пациентов с симптомами депрессии. Полученные сравнительные данные свидетельствуют о том, что прием АЛК в качестве монотерапии позволяет существенно снизить симптомы депрессии. Более того, АЛК оказывает действие, сопоставимое с таковым при применении антидепрессантов. Важно отметить, что частота НЯ при приеме АЛК схожа с частотой в группе, получающей плацебо, и значительно ниже (на 79%), чем в группе терапии антидепрессантами.

Существует несколько механизмов, посредством которых АЛК оказывает антидепрессивное действие. Во-первых, благодаря нейропластическим свойствам, которые АЛК оказывает на некоторые области мозга, задействованные в развитии депрессии, в частности на гиппокамп [14]. Также АЛК может способствовать повышению количества нейротрофического фактора мозга и связыванию глутамата [32]. Более того, АЛК может приводить к увеличению экспрессии рецепторов mGlu2 в головном мозге, особенно в области гиппокампа и префронтальной зоне коры головного мозга [14]. Во-вторых, нарушение метаболизма мембранных молекул и липидов играет важную роль в патофизиологическом механизме депрессий [14]. Дефицит миоинозитола, по-видимому, имеет важное значение для развития депрессии [33]. На моделях животных АЛК приводила к увеличению миоинозитола, и это могло дополнительно способствовать ее антидепрессивному действию [34]. В-третьих, АЛК, видимо, участвует в модуляции нейротрансмиттеров, задействованных при депрессии. Назначение АЛК может способствовать увеличению уровня серотонина в коре головного мозга [35]. Другие данные свидетельствуют о том, что долгосрочный прием АЛК увеличивает выход дофамина и серотонина в мезокортиколимбических областях и, возможно, защищает от острого стрессового воздействия [36].

Кроме того, как явствует из двух метаанализов [37, 38], прием АЛК способствовал уменьшению боли, которая часто встречается при депрессии [39]. Как известно, боль — один из главных факторов риска развития депрессии [40], хотя его часто недооценивают [41]. Боль, особенно хроническая, ощу-

щается не только физически, но и эмоционально [42]. Для пациента это комплексное ощущение, влияющее на настроение, поведение и качество жизни, увеличивающее риск развития депрессии на фоне других факторов, таких как социальная изоляция, неподвижность и зависимость от лекарств. Поэтому неудивительно, что боль может формировать депрессию [43]. Следует отметить, что лечение боли благотворно сказывается на симптомах депрессивного состояния. Таким образом, можно предположить, что АЛК уменьшает симптомы депрессии, в т. ч. за счет сопутствующего снижения болевого синдрома. Прием АЛК при выявлении боли и депрессии имеет особое значение у пациентов с мигренью [6] и фибромиалгией [7], где эти два состояния взаимосвязаны. В случае фибромиалгии amitriptilin продемонстрировал аналогичную эффективность при лечении боли и депрессивных симптомов [44].

В нашем метаанализе показано, что назначение АЛК ведет к существенному и клинически значимому уменьшению симптомов депрессии в сравнении с группой контроля (без терапии или получающей плацебо), в соответствии с общими принципами, используемыми для интерпретации СРС (<0,2 — небольшой эффект, 0,5 — средний и 0,8 — значительный) [45], а СРС=0,5 считается эффективной при депрессии [46]. В анализе чувствительности и метарегионном анализе установлено, что АЛК более эффективен у пожилых пациентов, нежели у молодых. В группе пациентов старшего возраста АЛК значимо улучшал симптоматику депрессии в отличие от группы плацебо, а в группе более молодых пациентов достоверных отличий не найдено. Однако точный механизм этого явления установить не удалось, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Метаанализ показал, что при назначении более высоких доз АЛК происходило более выраженное улучшение состояния пациентов, страдающих депрессией. Также необходимо отметить, что согласно предварительному метаанализу на основании 3-х РКИ (в т. ч. исследования, в котором 162 пациента получали АЛК и 162 — антидепрессанты) АЛК оказывает сопоставимое с антидепрессантами действие на клиническую картину депрессии, однако сопровождается гораздо меньшим риском развития побочных эффектов. Это наблюдение представляет большой интерес, поскольку может указать на альтернативу использованию антидепрессантов для лечения таких пациентов, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения или опровержения данного вывода.

Недавний метаанализ [47], включающий 34 исследования и 4769 пациентов с постоянным депрессивным расстройством, позволил установить, что при дополнительном приеме АЛК отмечается более низкая частота возникновения любых НЯ при приеме антидепрессантов,

что улучшает приверженность лекарственной терапии. По данным большого наблюдательного исследования, включившего 60 706 пациентов 65 лет и старше, установлено, что до 89% пожилых людей в течение своей жизни использовали антидепрессанты, но применение этих лекарств, к сожалению, связано с некоторыми негативными последствиями, такими как падения, сердечно-сосудистые заболевания и смертность [48]. Поэтому необходимо искать альтернативные препараты для лечения депрессии у пожилых пациентов, и АЛК представляется одним из наиболее перспективных препаратов.

Результаты нашего исследования должны интерпретироваться с учетом некоторых его ограничений. Во-первых, несколько РКИ, включенных в этот метаанализ, вызывают некоторые вопросы из-за отсутствия информации о «заслепленности», распределении или выбывании при последующем наблюдении. Поэтому необходимо провести дополнительные РКИ для того, чтобы подтвердить или опровергнуть наши выводы. Во-вторых, нельзя исключать и так называемую систематическую ошибку, связанную с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. (Однако, по всей видимости, эта ошибка не сильно повлияла на результаты исследования.) В-третьих, размер групп, попавших в этот метаанализ, слишком мал, а период наблюдения — короток. В-четвертых, среди пациентов наблюдалась значительная гетерогенность (поправку на которую по возможности мы делали. В частности, были объединены данные РКИ с оценкой использования АЛК при различных диагнозах (дистимия, депрессия, фибромиалгия и др.). Таким образом показана эффективность АЛК в РКИ, включавших контрольные группы с использованием плацебо/без терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием АЛК способствовал более выраженному снижению симптомов депрессии в сравнении с приемом плацебо/без терапии. АЛК обладает сопоставимой с антидепрессантами эффективностью и гораздо меньшим риском развития НЯ. Будущие РКИ с большим размером выборки и включением здоровых участников могут стать важными для понимания роли АЛК в предотвращении развития депрессии.

Реферат подготовлен по материалам статьи N. Veronese, B. Stubbs, M. Solmi et al. Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis // Psychosomatic Medicine. 2018. Vol. 80. P. 154–159.

Литература

1. Ferrari A.J., Charlson F.J., Norman R.E. et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study. 2010. PLoS Med. 2013. Vol. 10. P.e1001547.
2. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. World Psychiatry. 2016. Vol. 15. P.166–174.
3. Vancampfort D., Mitchell A.J., De Hert M. et al. Type 2 diabetes in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalence estimates and predictors. Depress Anxiety. 2015. Vol. 32. P.763–773.
4. Cole M.G., Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2003. Vol. 160. P.1147–1156.
5. Chisholm D., Sweeny K., Sheehan P. et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. Lancet Psychiatry. 2016. Vol. 3. P.415–424.

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



**Энергетическая
реанимация
клеток**

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



Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантенная кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности терапии D-, L-гопантенной кислотой (Пантогам актив) когнитивных и тревожных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы: в исследовании приняли участие 80 пациентов кардиологического стационара с верифицированным диагнозом АГ и коморбидными когнитивными и тревожными нарушениями; 50 пациентов составили основную группу, 30 пациентов — группу контроля. Все пациенты получали стандартную гипотензивную терапию. В комплексную терапию пациентов основной группы был включен Пантогам актив в суточной дозе от 600 до 1200 мг. Проводилось психопатологическое и психометрическое обследование с сопоставлением полученных данных с динамикой соматических показателей (электрокардиограмма, суточное мониторирование артериального давления, биохимический анализ крови). Длительность терапии D-, L-гопантенной кислотой составила 28 дней.

Результаты исследования: получены данные о достоверной редукации как когнитивных, так и тревожных нарушений в основной группе по сравнению с контрольной, а также у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. Положительная динамика наблюдалась на протяжении всего времени лечения.

Заключение: подтверждена возможность использования D-, L-гопантенной кислоты (Пантогам актив) в качестве препарата выбора с бимодальной ноотропной и транквилизирующей активностью для лечения когнитивных и тревожных нарушений у пациентов с АГ. Показано, что в процессе терапии Пантогамом актив происходит быстрая (в течение 1-й нед. терапии) и достоверная редукация тревожных и когнитивных нарушений.

Ключевые слова: соматопсихиатрия, когнитивные нарушения, тревожные расстройства, артериальная гипертензия, лечение.

Для цитирования: Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантенная кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией (реферат) // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 74–79.

ABSTRACT

Pantogam activ (D-, L-hopantenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension (summary)

Aim: to evaluate the efficacy and safety of the use of D-, L- hopantenic acid (Pantogam active) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension.

Patients and Methods: the study enrolled 80 patients of the cardiology department with the verified diagnosis of hypertension and comorbid cognitive and anxiety disorders (50 patients in the main group, 30 patients in the control group). All patients received standard antihypertensive therapy. Complex therapy of the patients of the main group included Pantogam active in a daily dose from 600 to 1200 mg. Psychopathological and psychometric examinations were conducted, the data were compared with the dynamics of physical parameters (ECG, 24-hour blood pressure monitoring, biochemical blood test). The duration of therapy with D-, L-gepantenic acid was 28 days.

Results: there was a significant reduction in both cognitive and anxiety disorders in the main group compared with the control group and in patients with a prior stroke. The positive dynamics was observed during the treatment period.

Conclusions: authors support the possibility of using D-, L-hopantenic acid (Pantogam active) as a drug of choice with bimodal activity (nootropic and tranquilizing) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension. It is shown that the therapy with Pantogam active provides a fast (during the first week of therapy) and reliable reduction of cognitive and anxiety disorders.

A rapid (in the first week) significant reduction of cognitive and anxiety disorders during the treatment with Pantogam activ was noted.

Key words: somatopsychiatry, cognitive impairment, anxiety disorders, arterial hypertension, treatment.

For citation: Pantogam activ (D-, L-hopantenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension (summary) // RMJ. 2018. № 4(II). P. 74–79.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные и тревожные расстройства при артериальной гипертензии (АГ) широко распространены [1–4]. Частота когнитивных нарушений (КН) при АГ превышает

таковую в популяции в 10 раз [5]. Субклинические проявления поражения головного мозга наблюдаются по меньшей мере у 44% пациентов с АГ [6]. По данным отечественных исследований [7], нелеченная в течение 5 лет

АГ приводит к возникновению КН у 68% пациентов. Таким образом, АГ рассматривается в настоящее время как самый значимый фактор риска развития не только острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [8], но и синдрома умеренных КН [9, 10]. Прогрессирование АГ способствует нарастанию проявлений КН [14, 15] посредством нарушенной структуры сосудистой стенки, что ведет к увеличению очагов разрежения белого вещества и появлению лакун в головном мозге (феномен «немых» лакун по данным магнитно-резонансной томографии) [16–18].

Актуальность изучения КН, не достигающих степени сосудистой деменции, обусловлена также тем, что их своевременное выявление и адекватное лечение у пациентов с АГ повышают качество жизни больных, позволяя замедлить, а в некоторых случаях и предотвратить наступление тяжелых проявлений когнитивных расстройств (деменции) [19].

Особого внимания заслуживает вопрос о КН у пациентов, перенесших ОНМК / транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Согласно данным ряда исследований [20, 21], частота развития недементных КН в постинсультном периоде достигает 40–49%. Умеренные КН в постинсультном периоде приводят к социально-бытовой дезадаптации даже в отсутствие значительных двигательных нарушений [22]. Существует также тесная корреляция между КН и прогнозом степени инвалидизации пациентов. Среди больных с постинсультной деменцией также выше риск повторного инсульта, что отчасти связано с трудностями проведения вторичной профилактики сосудистой патологии у этой категории пациентов. По некоторым данным, восстановление двигательных функций у больных с более выраженными КН протекает медленнее и обычно бывает менее значительным [23, 24].

Наличие тревожных расстройств имеет высокое прогностическое значение для пациентов с АГ [25]. Частота тревожных нарушений при АГ, по данным литературы [26–28], достигает 42%, что вдвое превышает их распространенность в популяции (без АГ).

В большинстве исследований констатируется факт негативного влияния коморбидных тревожных расстройств на течение АГ (неконтролируемая гипертензия, повышение риска развития кардиоваскулярных осложнений) и поведение пациентов (нарушение комплаентности и формирование кардиоперсонифицированных синдромов) [29–31]. Кроме того, тревожные нарушения, амплифицирующие симптом соматической патологии, способствуют ухудшению показателей качества жизни пациентов, усложнению и удорожанию процесса лечения. Так, по данным ряда авторов [32, 33], наличие тревожных расстройств у пациентов кардиологического стационара повышает риск кардиальных осложнений в 2,5–4,9 раза. Тревожные расстройства также коррелируют с увеличением медицинских затрат и длительностью пребывания больного в кардиологическом отделении [34].

Таким образом, тревожные и когнитивные расстройства лидируют по частоте у пациентов с АГ и серьезным образом влияют на течение и прогноз кардиоваскулярной патологии, ухудшают приверженность терапии и снижают качество жизни больных. Необходимость проведения адекватной купирующей и профилактической терапии этих расстройств наряду с лечением основного заболевания не вызывает сомнений.

Современная гипотензивная терапия способствует реализации протективного эффекта при острых сосудистых ка-

тастрофах (инсульт), но не обладает профилактическим действием в отношении умеренных когнитивных и тревожных нарушений [35, 36]. Назначаемые кардиологами и терапевтами ноотропные препараты для коррекции КН нередко способствуют повышению уровня тревоги. В свою очередь анксиолитическая терапия (в комбинации с кардиотропными препаратами) значительно улучшает качество жизни больных АГ, однако имеет ряд ограничений. Так, пациенты часто избегают приема противотревожных препаратов (бензодиазепины), опасаясь развития привыкания, поведенческих побочных эффектов (вялость, заторможенность, нарушения внимания, трудности сосредоточения) [37]. С учетом отмеченных проблем в последние годы все чаще возникает потребность в препаратах со сбалансированным транквилизирующим и ноотропным эффектом [38, 39].

Назначение одного препарата, обладающего бимодальной (анксиолитической и ноотропной) активностью, способствует одновременной коррекции как когнитивных, так и тревожных расстройств. Таким препаратом является Пантогам актив (группировочное название D-, L-гопантеновая кислота, активное вещество — рац-гопантеновая кислота). За счет включения в формулу L-изомера Пантогам актив обладает дополнительным легким противотревожным действием и может применяться длительно без развития привыкания, синдрома отмены или гиперстимуляции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [40].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Пантогам актив когнитивных и/или тревожных нарушений у пациентов с длительной текущей АГ II–III степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое контролируемое рандомизированное исследование проведено на базе клиники кардиологии Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Наблюдали 80 пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом АГ и коморбидными когнитивными (легкими и умеренными) и тревожными нарушениями.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении с подтвержденным диагнозом АГ II–III степени; легкие и умеренные когнитивные (<26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA)) и тревожные расстройства (>30 баллов по шкале самооценки тревоги Шихана); добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: гиперчувствительность к Пантогаму актив в анамнезе; наличие психической патологии, депрессивный эпизод умеренной или тяжелой степени, рекуррентная депрессия, текущий эпизод умеренной или тяжелой степени, злоупотребление анальгетиками, стероидами или гормонами, зависимость от психоактивных веществ, расстройства влечений, наличие суицидальных намерений, наличие соматической патологии: тяжелой печеночной и/или почечной недостаточности, злокачественных новообразований, глаукомы; соматическое заболевание в стадии декомпенсации, не позволяющее провести адекватную клиническую и психометрическую оценку психического состояния пациента.

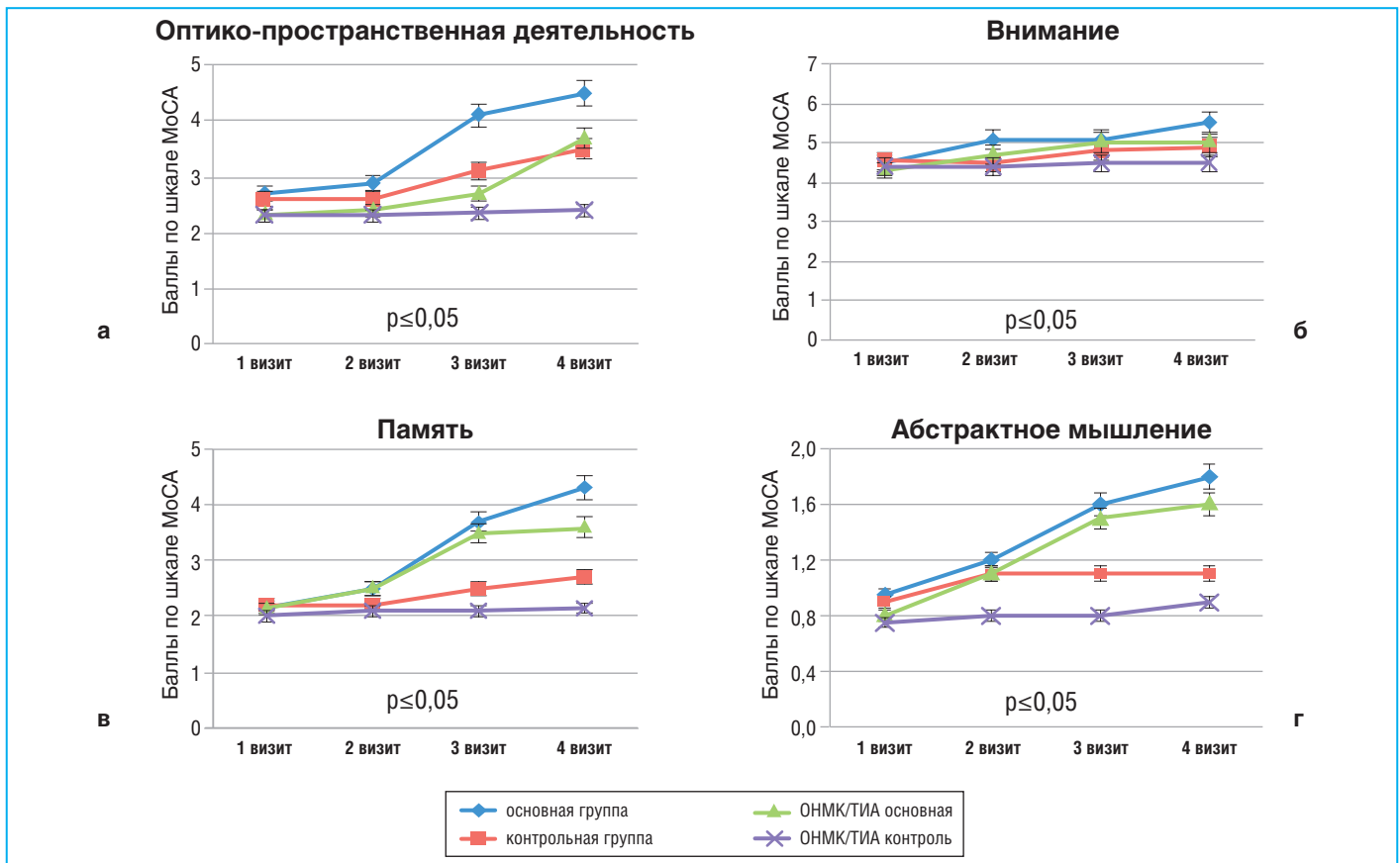


Рис. 1. Динамика КН в процессе терапии по отдельным показателям (фрагменты а—г) шкалы MoCA

Методом стратификационной рандомизации из пациентов, получавших стандартную гипотензивную терапию, были сформированы 2 группы. В основную группу вошли 50 пациентов, в комплексную терапию которых был включен Пантогам актив. В контрольную группу вошли 30 пациентов. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, проявлениям АГ и психических расстройств. Средний возраст пациентов составил $62,2 \pm 6,1$ года в основной группе и $58,6 \pm 5,4$ года в группе контроля. В обеих группах преобладали пациенты женского пола (62,8% — в основной и 65,1% — в контрольной).

Суточная доза Пантогама актив варьировала от 600 до 1200 мг в зависимости от клинических проявлений и выраженности когнитивных и тревожных расстройств (ср. суточная доза 900 мг). Длительность терапии составила 28 дней. Состояние пациентов оценивалось до начала терапии, через 7, 14 и 28 дней лечения (1–4-й визиты).

Исследование проводилось врачом-психиатром совместно с кардиологом в условиях кардиологического стационара и на последующем постстационарном этапе. Терапевтическая эффективность Пантогама актив анализировалась по шкалам оценки когнитивных расстройств MoCA, самооценки тревоги Шихана, самооценки качества жизни EQ-5D.

Безопасность и переносимость препарата оценивались на основании данных клинических и параклинических соматических исследований (биохимический анализ крови, электрокардиограмма (ЭКГ), показатели артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), масса тела, суточное мониторирование АД).

Статистический анализ количественных данных проводили с помощью лицензионного статистического пакета

SPSS 13.0 for Windows. Динамика состояния пациентов изучалась при помощи теста Вилкоксона. Статистическая значимость результата принята при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе терапии Пантогамом актив ни один пациент не был исключен из исследования. На протяжении стационарного и постстационарного этапов терапии пациенты, принимавшие Пантогам актив, демонстрировали высокую приверженность лечению. Пантогам актив назначался в стартовой дозе 600 мг/сут. В соответствии с выраженностью клинических проявлений тревожных нарушений и КН 20 (40%) пациентов принимали Пантогам актив в суточной дозе 600 мг на протяжении всего курса терапии; у 15 (30%) потребовалось увеличение дозы до 900 мг после 1-й нед. терапии; еще в 15 (30%) случаях (пациенты с ОНМК/ТИА в анамнезе) доза была увеличена по усмотрению исследователя до 1200 мг/сут после 2-й нед. терапии. Средняя суточная доза Пантогама актив в изученной выборке составила 900 мг/сут.

Средняя длительность АГ составила $17,9 \pm 9,2$ года. В 68% наблюдений диагностирована II степень АГ, в 32% — III степень; очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений выявлен в 73% наблюдений. Средние баллы по шкале MoCA на момент начала и окончания терапии были следующими: на начало исследования (1-й день) в основной группе — $21,5 \pm 3,1$ балла, на конец исследования (28-й день) — $27,5 \pm 1,2$ балла, в контрольной группе эти показатели были соответственно $21,7 \pm 4,3$ и $23,6 \pm 2,5$ балла. Обращает на себя внимание более выраженное увеличение балльной оценки в основной группе по сравнению с контрольной к моменту окончания терапии.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

У всех пациентов имелись нарушения памяти, в большинстве наблюдений — расстройства оптико-пространственной деятельности, абстрактного мышления и внимания.

В основной группе были выделены пациенты, перенесшие ОНМК/ТИА, — 18 человек. В контрольной группе также были выделены пациенты с ОНМК/ТИА в анамнезе — 10 человек. Средняя длительность постинсультного периода составила $6,07 \pm 4,08$ года в основной группе и $6,5 \pm 3,9$ года в контрольной группе. Преобладающим типом перенесенного ОНМК был ишемический инсульт — 16 (88,8%) наблюдений в основной группе, 9 (90%) — в контрольной.

На рисунке 1 представлена сравнительная характеристика выраженности КН в основной и контрольной группах, а также у пациентов обеих групп с ОНМК/ТИА в анамнезе. Практически по всем измерениям КН оценки по шкале MoCA пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе были достоверно ниже ($p \leq 0,05$) таковых в основной и контрольной группах.

Улучшение по показателю оптико-пространственной деятельности происходило как в основной, так и в контрольной группе, однако при терапии Пантогамом актив положительная динамика была более выражена, а показатели на момент окончания лечения у пациентов, перенесших ОНМК/ТИА в анамнезе, достоверно превышали таковые у больных контрольной группы ($p < 0,05$). Восстановление когнитивных функций в основной группе происходило достаточно равномерно, с 1-й нед. терапии Пантогамом актив, как и в дальнейшем — уже после выписки из стационара. Такая равномерная устойчивая пролонгированная активность в отношении коррекции КН свидетельствует о выраженном положительном эффекте длительного приема Пантогама актив.

Нарушения внимания и мнестических функций также подверглись редукции, при этом имелось достоверное различие показателей контрольной группы и пациентов с ОНМК/ТИА к концу терапии. На рисунке 1 представлена также динамика показателей абстрактного мышления в процессе терапии.

Динамика КН по остальным разделам MoCA (называние, речь, ориентировка) была не столь очевидной, возможно, отчасти и из-за изначальной незначительной выраженности их проявлений.

ТРЕВОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Тревожные расстройства в подавляющем числе наблюдений (90%) были представлены нозогенными реакциями (тревожно-фобические и тревожно-диссоциативные по типу «прекрасного равнодушия»). В единичных случаях (по 5% наблюдений) были диагностированы паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство.

Для тревожно-фобических реакций (50% наблюдений) были характерны ипохондрические страхи и опасения по поводу своего здоровья и возможности социальной реабилитации. Среди соматических (в т. ч. конверсионных) проявлений тревоги преобладали усиленное сердцебиение или ощущение перебоев в работе сердца, неприятные ощущения или боли в груди кардионевротического характера, колебания АД, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, ощущение «кома» в горле или чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания.

Пантогам актив

D,L-Гопантенная кислота



АКТИВНАЯ РАБОТА МЫСЛИ



Оригинальный ноотропный препарат с легким противотревожным действием – «ноотранквилизатор»*

- ▲ Улучшает умственную работоспособность
- ▲ Предупреждает развитие и снижает выраженность тревожных расстройств
- ▲ Не вызывает привыкания и синдрома отмены



* - Показан к применению с 18 лет

Вторыми по распространенности (40% случаев) были тревожно-диссоциативные реакции (по типу «прекрасного равнодушия»). Для данной группы пациентов были характерны демонстративно-пренебрежительное отношение к лечению, прогнозу и исходу заболевания, нарочитое отрицание беспокойства по поводу гипертонии (возникновение подъемов АД связывалось не с каким-либо патологическим процессом, а со случайными, преходящими явлениями: ситуативным стрессом, переутомлением). Однако за фасадом наигранного оптимизма выявлялся страх, связанный с нарушением сердечной деятельности, а также наблюдались проявления соматизированной тревоги (тахикардия, ощущение внутренней дрожи, потливость, нарушения сна, неотвязные мысли о сердечной патологии).

Для пациентов, перенесших ОНМК/ТИА, были характерны именно тревожно-диссоциативные реакции — 11 (61,1%) пациентов с ОНМК/ТИА в основной группе и 7 (70%) больных в контрольной группе. В единичных наблюдениях тревожные расстройства принимали форму панических атак с витальным страхом и соматовегетативными симптомами или генерализованного тревожного расстройства. Следует отметить, что данные расстройства, как правило, манифестировали вне связи с АГ и не соотносились с особенностями течения кардиальной патологии. Структура выявленных тревожных нарушений при АГ была следующей: тревожно-фобические реакции — 50%, тревожно-диссоциативные — 40%, паническое расстройство — 5%, генерализованное расстройство — 5%. Средние значения по шкале самооценки тревоги Шихана в основной группе на момент включения в исследование составили $46,9 \pm 11,1$ балла, в контрольной — $48 \pm 9,1$ балла, что соответствует критериям клинически выраженной тревоги.

В основной группе у перенесших ОНМК/ТИА больных средний балл составил $42,3 \pm 10,9$, в группе контроля у пациентов с ОНМК/ТИА — $42,5 \pm 11,1$. Редукция тревожной симптоматики по опроснику самооценки тревоги Шихана в основной группе произошла в 100% наблюдений, при этом доля респондеров составила 88% (44 случая), частичных респондеров — 12% (6 случаев). Динамика тревожных нарушений в процессе терапии приведена на рисунке 2.

Сумма баллов по шкале самооценки тревоги Шихана снижалась уже начиная с 1-й нед. терапии при каждом последующем визите по сравнению с предыдущим. По мере

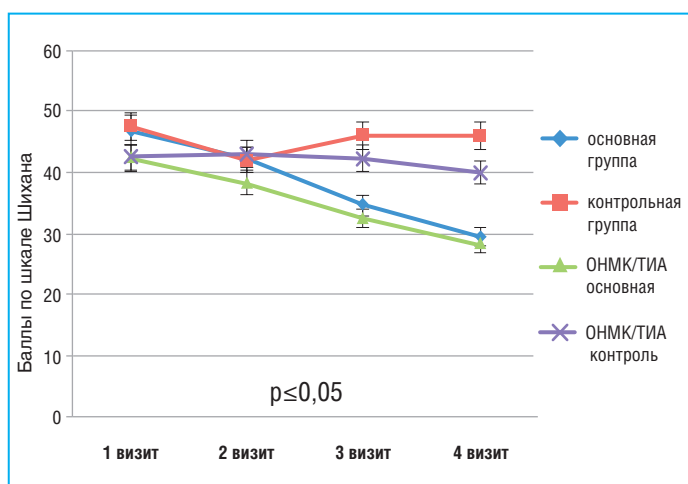


Рис. 2. Динамика показателей тревожных расстройств в процессе терапии по шкале Шихана

продолжения терапии отмечалась достоверная редукция как нейровегетативных, соматических, так и психических симптомов тревоги ($p \leq 0,05$). Редукция тревожной симптоматики происходила при всех выявленных типах тревожных проявлений, однако наиболее выраженная и быстрая динамика отмечалась у пациентов с тревожно-фобическими нозогенными реакциями. У пациентов с тревожно-диссоциативными реакциями также происходила выраженная редукция соматовегетативной тревожной симптоматики. Достоверные различия в выраженности тревожных расстройств получены также у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе. У пациентов с диагностированным паническим расстройством и генерализованным тревожным расстройством также наблюдалось облегчение состояния, но редукция панических атак за время терапии Пантогамом актив не возникала.

В контрольной группе зарегистрировано новое (хотя и незначительное) повышение показателя тревоги после 2-й нед., что может быть связано с выпиской из стационара и страхом возобновления нестабильности АД. В то же время в основной группе и у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе, принимавших Пантогам актив, наблюдалась положительная и устойчивая динамика редукции тревожных проявлений, возникшая достаточно быстро — в течение 1-й нед. терапии, которая сохранялась впоследствии. Пациенты основной группы с изначально высоким уровнем тревоги (более 60 баллов по шкале Шихана) субъективно отмечали существенное снижение тревожных симптомов уже на 2–3-и сут приема Пантогама актив, что способствовало как стабилизации показателей АД, так и ускорению и упрощению подбора основной — гипотензивной терапии.

Качество жизни

Средние значения по опроснику самооценки качества жизни EQ-5D составили $54,7 \pm 14,2$ балла в основной группе, $46,1 \pm 14,06$ балла в подгруппе перенесших ОНМК/ТИА и $53,5 \pm 15,5$ балла в контрольной группе.

У пациентов, принимавших Пантогам актив, имело место достоверное улучшение показателей ($p \leq 0,05$), что субъективно связывалось больными с редукцией тревожных расстройств и улучшением способности к повседневной деятельности. Если в основной и контрольной группах в целом нарушения были не столь выражены, то достоверные различия ($p \leq 0,05$) между началом и концом терапии были выявлены у пациентов, перенесших ОНМК/ТИА, в основной группе.

Было также установлено, что прием Пантогама актив приводит у больных, перенесших ОНМК/ТИА, не только к редукции инсомнии, но и к повышению повседневной активности и энергичности.

Переносимость и безопасность Пантогама актив

Прием Пантогама актив не оказывал негативного влияния на соматическое состояние пациентов (табл. 1).

Кроме того, по некоторым параметрам (АД, ЧСС) отмечены выраженное улучшение и стабилизация показателей соматического статуса. Так, у пациентов с кризовым течением АГ основной группы за все время наблюдения и терапии Пантогамом актив кризы не возникали, в то время как 4 из 13 (30,7%) пациентов из контрольной группы перенесли по 1 гипертоническому кризу, что потребовало дополнительной коррекции гипотензивной терапии.

Таблица 1. Динамика соматических показателей в процессе терапии Пантогамом актив

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	1-й день	28-й день	1-й день	28-й день
Масса тела, кг	87,8±10,5	86,1±8,8	88,6±11,1	87,6±9,6
ЧСС, уд./мин	89,5±10,1	82,1±6,7	88,6±9,7	85,3±7,1
АД, мм рт. ст.	177,8±8,6/ 96,5±5,5	135,2±4,3/ 85,1±3,8	179,1±7,8/ 96,8±6,3	154,1±5,2/ 90,1±3,3
ЭКГ, пациенты с депрессией ST, n (%)	23 (46)	8 (16)	15 (50)	5 (16,6)
АСТ, Ед/л	57,3±12,1	38,5±3,9	55,1±4,3	37,5±3,4
АЛТ, Ед/л	44,6±5,4	35,1±2,3	43,6±5,1	33,6±3,2
Общий билирубин, мкмоль/л	17,5±3,4	13,6±4,7	17,1±3,6	13,1±3,8

Нежелательные транзиторные и не требующие отмены препарата явления в виде легкой сонливости после 1-й нед. терапии (доза Пантогама актив 600 мг) были отмечены у 2 (4%) пациентов. В 2 наблюдениях были зарегистрированы трудности засыпания в течение первых 3-х дней терапии (доза Пантогама актив 900 мг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Пантогама актив приводило к достоверной редукции тревожных проявлений после 1-й нед. терапии в 100% наблюдений, при этом субъективное улучшение самочувствия пациенты отмечали уже после 2–3 дней его приема.

На фоне приема Пантогама актив происходило улучшение по всем показателям шкалы MoCA. К моменту завершения исследования по шкале когнитивных расстройств MoCA доля респондеров по установленным в исследовании критериям составила 78%. Обращает на себя внимание также быстрая (в течение 1-й нед.) достоверная редукция симптомов КН у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе по сравнению с контрольной группой.

Показатели качества жизни пациентов на фоне приема Пантогама актив также достоверно улучшались на протяжении всего лечения, начиная с 1-й нед. терапии. Особенно выраженное улучшение происходило у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе.

Было установлено, что Пантогам актив обладает хорошим профилем переносимости и безопасности у пациентов с АГ как среднего, так и пожилого возраста (старше 65 лет), что находило свое отражение в высокой приверженности больных терапии на протяжении всего периода наблюдения. Об этом свидетельствует и желание больных продолжать лечение — об этом сообщили 46 (92%) пациентов.

Ни один пациент не выбыл из исследования. Нежелательные явления отмечались чрезвычайно редко.

Прием Пантогама актив не приводил к ухудшению соматических показателей (по данным ЭКГ, биохимического анализа крови, суточного мониторирования АД). На фоне его приема наблюдалась стабилизация показателей АД, что облегчало процесс подбора гипотензивной терапии и в некоторых случаях способствовало назначению меньшего числа препаратов. Важным моментом было отсутствие подъемов АД после выписки из стационара у пациентов, принимавших Пантогам актив, в то время как у 30%

больных, получавших стандартную гипотензивную терапию, в течение 2 нед. после выписки подъем АД отмечался хотя бы 1 раз.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости Пантогама актив при когнитивных и тревожных расстройствах, наблюдаемых в кардиологической практике (у пациентов с АГ). Данные исследования подтверждают возможность использования Пантогама актив в качестве препарата с бимодальной ноотропизирующей активностью для лечения когнитивных и тревожных нарушений. В процессе терапии Пантогамом актив происходит быстрая (в течение 1-й нед. терапии) и достоверная редукция тревожных и когнитивных проявлений.

Таким образом, терапия Пантогамом актив у пациентов с АГ и коморбидными когнитивными и тревожными расстройствами способствует (вместе с базисной кардиотропной терапией) улучшению динамических показателей кардиоваскулярной патологии.

Реферат подготовлен редакцией «PMJ» по материалу статьи: А.Б. Смуглевич, Б.А. Волель, Е.С. Терновская, Ю.М. Никитина. Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 12. С. 40–49. www.mediasphera.ru.

Литература

- Kessler R.S., Wittchen H.U. Patterns And Correlates Of Generalized Anxiety Disorder In Community Samples // J Clin Psychiatry. 2002. Vol. 63(8). P. 4–10.
- Karphammer H.P. The Relationship Between Depression, Anxiety And Heart Disease — A Psychosomatic Challenge // Psychiatr Danub. 2011. Vol. 23(4). P. 412–424.
- Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов первичной медицинской сети // Медицинский вестник. 2010. № 11. С. 516 [Krasnov V.N., Dovzhenko T.V., Bobrov A.E. Trevozhno-depressivnyye rasstrojstva u pacientov pervichnoj medicinskoj seti // Medicinskij vestnik. 2010. № 11. S. 516 (in Russian)].
- Андрющенко А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011 (электронный ресурс). <http://www.psychiatry.ru/cond/0/diss/2011/186> (дата обращения 22.09.2015) [Andrjushhenko A.V. Psihicheskie i psihosomaticheskie rasstrojstva v uchrezhdenijah obshhesomaticheskoj seti (kliniko-jepidemiologicheskie aspekty, psihosomaticheskie sootnosheniya, terapija): Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M., 2011 (jelektronnyj resurs). <http://www.psychiatry.ru/cond/0/diss/2011/186> (data obrashhenija 22.09.2015) (in Russian)].
- Petersen R., Smith G., Waring S. et al. Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol. 1999. Vol. 56(3). P. 303. doi:10.1001/archneur.56.3.303.
- Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular Structure and Function Is Correlated to Cognitive Performance and White Matter Hyperintensities in Older Hypertensive Patients With Subjective Memory Complaints // Stroke. 2009. Vol. 40(4). P. 1229–1236. doi:10.1161/strokeaha.108.532853.
- Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией (частота, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007 (электронный ресурс). <http://www.disscat.com/content/kognitivnye-narusheniya-u-bolnykh-arterialnoi-gipertoniei-chastota-diagnostika-lechenie> (дата обращения 22.09.2015) [Eremina O.V. Kognitivnye narusheniya u bol'nykh arterial'noj gipertoniej (chastota, diagnostika, lechenie): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2007 (jelektronnyj resurs). <http://www.disscat.com/content/kognitivnye-narusheniya-u-bolnykh-arterialnoi-gipertoniei-chastota-diagnostika-lechenie> (data obrashhenija 22.09.2015) (in Russian)].
- Heart.org. www.heart.org. 2015. Available at: <http://www.heart.org>. Accessed 22.09.2015.
- Reitz C., Tang M., Manly J. et al. Hypertension and the Risk of Mild Cognitive Impairment // Arch Neurol. 2007. Vol. 64(12). P. 1734. doi:10.1001/archneur.64.12.1734.
- Sierra C., Doménech M., Camafort M., Coca A. Hypertension and Mild Cognitive Impairment // Curr Hypertens Rep. 2012. Vol. 14(6). P. 548–555. doi:10.1007/s11906-012-0315-2.

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

Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции

К.м.н. Т.В. Шутеева

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение различных клинических проявлений функциональной астении у пациентов молодого возраста и возможностей использования цитиколина (Нейпилепта) для коррекции этих проявлений.

Материал и методы: исследовано 40 пациентов с функциональной астенией: 14 (35%) мужчин и 26 (65%) женщин. Выполнено клиническое обследование, опрос (жалобы), физикальное и аускультативное обследование, неврологическое обследование, определение нейрокогнитивного статуса (по таблицам Шульте, Монреальской шкале оценки когнитивных функций — МоСА-тесту), тревожно-депрессивных нарушений (по HDRS и HARS), выраженности астении (по шкале астенического состояния — ШАС). Возраст пациентов варьировал от 30 до 40 лет, средний возраст — 34,4 года. У всех участников исследования клинические проявления функциональной астении наблюдались около 6 мес. Психотравмирующая стрессовая ситуация предшествовала началу заболевания у 22% мужчин и 56% женщин, значительные физические перегрузки, неправильная организация труда (ненормированный рабочий день, отсутствие отпусков, большой объем нагрузок на рабочем месте) имели место в 26% и 28% случаев соответственно. Пациенты были сопоставимы по уровню образования. Группу контроля представляли 15 пациентов с функциональной астенией, сопоставимые с пациентами основной группы по характеру жалоб, возрасту, психофизиологическим характеристикам. Пациенты основной и контрольной групп принимали традиционные для их ситуации препараты — витаминные комплексы, сопоставимые по составу. Пациенты основной группы получали дополнительно питьевой раствор Нейпилепта по 500 мг/сут в течение 30 дней.

Результаты исследования: на фоне лечения в основной группе выявлено значительное снижение астенических жалоб, выраженное уменьшение тревожно-депрессивных проявлений, улучшение когнитивного статуса. Анализ нейропсихологических показателей выявил тесную связь между приемом Нейпилепта и регрессом нейросоматической дисфункции.

Заключение: использование Нейпилепта для коррекции клинических проявлений функциональной астении улучшает качество жизни пациентов, активизирует процессы психоэмоциональной и психофизической адаптации в условиях психических и физических перегрузок.

Ключевые слова: астения, формы астении, цитиколин, Нейпилепт.

Для цитирования: Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 80–84.

ABSTRACT

Functional asthenia in young patients: modern methods of correction
Shuteeva T.V.

Kursk State Medical University

The aim of the study was to research the various clinical manifestations of functional asthenia in young patients and the possibilities of using citicoline (Neupilept) to correct these manifestations.

Patients and Methods: forty patients aged from 30 to 40 years with functional asthenia were examined. Among them there were 14 (35%) men and 26 (65%) women. The median age was 34.4 years. Clinical examination using questioning (complaints), physical and auscultatory methods; neurological examination; examination of neurocognitive status using Schulte tables, MoCA test; determination of the severity of anxiety-depressive disorders by HDRS and HARS; scale of asthenic state. In all patients the clinical manifestations of functional asthenia were observed for about 6 months. The psychotraumatic stress preceded the onset of the disease in 22% of men and 56% of women, significant physical overload, improper organization of working conditions (irregular working hours, absence of holidays, overload at work) in 26% and 28% of cases, respectively. Patients were comparable in terms of level of education. The control group was represented by 15 patients with different manifestations of functional asthenia, comparable to the main complaints, age, and psychophysiological characteristics. Both groups of patients received traditional drugs — complex vitamin preparations, comparable in composition. Patients of the main group received an oral solution of Neupilept at 500 mg per day for 30 days.

Results: in the main group a significant reduction in asthenic complaints was detected during the treatment, as well as a marked decrease in anxiety-depressive symptoms, an improvement in the cognitive background. An analysis of neuropsychological indicators revealed a close relationship between the use of Neupilept and the regress of neurosomatic dysfunction.

Conclusion: the use of Neupilept for correcting clinical manifestations of functional asthenia improves the quality of life of patients, activates the processes of psychoemotional and psychophysical adaptations in conditions of mental and physical overload.

Key words: asthenia, forms of asthenia, citicoline, Neupilept.

For citation: Shuteeva T.V. Functional asthenia in young patients: modern methods of correction // RMJ. 2018. № 4(II). P. 80–84.

ВВЕДЕНИЕ

Астенические состояния служат поводом для обращения большого числа пациентов к различным специалистам (терапевтам, психиатрам, неврологам, эндокринологам). Астения является одним из наиболее часто встречаемых синдромов в практической деятельности клиницистов многих специальностей и обеспечивает до 60% обращений к врачам общего профиля. Более половины пациентов на приеме у невролога отмечают у себя симптомы астении. Показано, что астенические проявления встречаются во всех возрастных группах, однако пик заболеваемости приходится на возраст 35–40 лет [1]. Астения (от греч. *astheneia* — бессилие, слабость) — состояние, которое проявляется повышенной утомляемостью, выраженным падением жизненного тонуса, значительными колебаниями настроения, снижением способности к самоконтролю, многочисленными нарушениями сна, утратой способности к длительным умственным и физическим нагрузкам, плохой переносимостью интенсивных звуков, яркого света, запахов [2]. К астеническим состояниям в последнее время проявляют интерес представители различных медицинских сообществ, особенно неврологи и терапевты. Астенические проявления сопровождают самые разнообразные соматические заболевания [3]. Неспецифичность астенических расстройств объясняет их большую распространенность. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. астенические проявления и депрессивные состояния по частоте встречаемости займут 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность астении в общей популяции, по данным различных исследователей, колеблется от 10 до 45% [3, 4]. По другим источникам, частота проявления астении варьирует от 12 до 18%. Врачи общей практики встречаются с ней приблизительно в 20–25% случаев. При различной соматической патологии, например миокардите, гепатите, пневмонии, частота астенических расстройств может достигать 50–100% [5, 6].

Астенический синдром — это многообразная клиническая симптоматика, которая включает снижение физической активности (выносливости, работоспособности), когнитивных функций (памяти, внимания, восприятия новой информации, скорости принятия решения), быстро нарастающую усталость, непроходящее ощущение разбитости. Астения проявляется различными психоэмоциональными нарушениями (повышенной тревожностью, раздражительностью, сменой настроения, снижением мотивационной активности и интереса к происходящему, боязнью перспективы). Различные заболевания могут сопровождаться астенической симптоматикой, что говорит о существенном снижении психоэмоциональных ресурсов организма [7].

Сегодня в применении к астении используют два основных понятия: «астенический синдром», традиционно применяемое в отечественной литературе и клинической практике, и «синдром хронической усталости» (CFS — Chronic Fatigue Syndrome), распространенное в англоязычной литературе [8]. Снижение общей активности определяется жалобами на постоянную усталость, быструю утомляемость, что является неспецифической симптоматикой, свойственной самым разнообразным заболеваниям или состояниям, возникающим после значительных психофизических перегрузок. Все эти проявления сочетаются с другими симптомами (эмоционально-вегетативными и когнитивными нарушениями, множественными болевыми проявлениями, чувствительными расстройствами, расстройствами мотивационной сферы) [9].

На сегодняшний день существуют следующие клинические формы астенических состояний: экзогенно-органические: а) функциональная астения (соматогенная); б) органическая астения (цереброгенная) и психогенно-реактивные: а) синдром перегрузки; б) неврастения [10].

Функциональная астения (соматогенная) — это самостоятельная существующая форма астении, не связанная с органической патологией. Это состояние организма между здоровьем и заболеванием, в формировании которого ключевую роль отводят психофизическим перегрузкам на работе, выраженным стрессовым ситуациям, сбоям в режимах труда и отдыха [10]. Функциональная астения наиболее часто встречается среди всех форм астении, для нее характерна обратимость клинической симптоматики [10].

Разновидностью функциональной астении является реактивная астения — это состояние, возникающее у здоровых лиц в условиях воздействия неблагоприятных факторов. Например, астения, развивающаяся на фоне соматической, инфекционной патологии, хирургических операций. Проявления функциональной астении наблюдаются у людей, претерпевающих значительные физические и психические (интеллектуальные) перегрузки в силу своей профессиональной занятости. К неблагоприятным профессиональным факторам относятся повышенное напряженное внимание, эмоциональные перегрузки, работа в сменном режиме, длительные переезды со сменой временных поясов [10]. Органическая астения (цереброгенная) возникает у пациентов с хронической соматической патологией, нейродегенеративными, онкологическими заболеваниями, инвалидизирующими травмами. Она проявляется достаточно стойкой и выраженной эмоциональной лабильностью, повышенной утомляемостью и разнообразными соматическими жалобами, обусловленными органическими нарушениями [10]. При астении достаточно существенно страдают энергозапасы человека. Для организма значительную опасность представляет не только реальное уменьшение энергетических ресурсов, но и любая угроза их снижения вызывает падение показателей общей активности, которое предшествует развитию реальной потери запасов энергии [11].

Лимбическая система тесно связана с регулированием сферы мотиваций, эмоций, поведенческих реакций, сна, автономной нервной системы [12]. А ретикулярная формация ствола мозга обеспечивает поддержание функций внимания, восприятия, общей мышечной активности, вегетативной регуляции. Изменения активности лимбико-ретикулярного комплекса влечет за собой изменение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, которая является ключевой составляющей в реализации механизмов стресса [12].

В основе формирования астенических реакций лежит системный энергодефицит и нарушение нейрогуморальной иннервации. Длительно существующий энергодефицит приводит к формированию нейромедиаторных расстройств, лежащих в основе когнитивных и тревожно-эмоциональных нарушений, снижающих качество жизни пациентов. Одним из наиболее важных медиаторов, обеспечивающих развитие когнитивных процессов, является ацетилхолин. Ацетилхолин обеспечивает формирование устойчивости внимания, а ацетилхолинергический дефицит приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации, развитию расстройств когнитивного статуса [13].

В настоящее время имеется широкий спектр фармакологических средств для лечения астении, но коррекция астенических проявлений продолжает оставаться сложной медицинской проблемой. В первую очередь необходима организация адекватного режима труда и отдыха пациента (нормированный рабочий день, нормальные условия трудового процесса, адекватный сон, минимизация гипоксии, гиподинамии, борьба с приемом алкоголя и табакокурением) [4, 10, 11]. Надо понимать, что лекарственные препараты могут активно изменять течение одних симптомов и не оказывать влияния на другие. Часто пациентам с астеническими проявлениями рекомендуют сразу целый комплекс лекарственных средств, направленных на уменьшение многообразных астенических проявлений. С этой целью назначаются лекарственные препараты, влияющие на обменные процессы нейронов головного мозга, — антидепрессанты, нейролептики, вегетотропные средства, витамины, анксиолитики, адаптогены, биологически активные добавки [11]. Сегодня астению лечат симптоматически, т. к. каждая из вышеперечисленных групп лекарственных средств влияет лишь на отдельные ее симптомы. Корректная же терапия сегодня должна подрагумевать, прежде всего, направленное действие на гипотезоз — фундамент астенических проявлений. Современная нейрометаболическая энергокоррекция может способствовать повышению устойчивости и жизнеспособности нейронов, устранять нейробиохимические нарушения, которые наблюдаются при астении.

Активное использование находят препараты, фармакологические свойства которых связаны с комплексным нейропротекторным действием на нейроны и которые обладают эффектами мембранопротекторов и антиоксидантов. К таким средствам относятся препараты цитиколинового ряда [13]. Представителем данной группы является препарат Нейпилепт. Холин, входящий в состав цитиколина, участвует в синтезе ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге обуславливает многие патологические реакции. В условиях энергодефицита ослабляется физиологический механизм синтеза эндогенного цитидилдифосфохолина за счет нарушения энергетического метаболизма и дефицита макроэргических соединений, поэтому необходима своевременная коррекция этого медиатора. Цитиколин, являясь источником холина, участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина [13]. Стрессопротекторное действие цитиколина проявляется в нормализации соматовегетативных расстройств, нормализации сна, улучшении настроения. Антидепрессивный эффект связан с его способностью активизировать норадренергическую, дофаминергическую и серотонинергическую системы, как показало исследование по оценке динамики уровней метаболитов моноаминов, включенных в эти системы [14].

Цель данного исследования — определение возможности применения цитиколина (Нейпилепта) для коррекции клинических проявлений астенического синдрома и оценка эффективности его применения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 2-х группах (основной и контрольной) пациентов с функциональной астенией в возрасте 30–40 лет. Основную группу составили

40 человек: 14 (35%) мужчин и 26 (65%) женщин. Средний возраст 34,4 года. Контрольная группа включала 15 пациентов, средний возраст которых составил 34,2 года. Все пациенты жаловались на разнообразные проявления функциональной астении около 6 мес. У 22% мужчин и 56% женщин развитию функциональной астении предшествовал психоэмоциональный стресс. Физическое перенапряжение, нарушения в организации труда (ненормированный рабочий день, работа в ночное время, неадекватные психоэмоциональные перегрузки, работа без отпусков) имели место в 46 и 38% случаев соответственно. Пациенты отрицали в анамнезе хронические соматические заболевания. Обследование проводилось по схеме: оценка соматического и неврологического статусов, анамнезов жизни и заболевания. Степень выраженности астенических проявлений определялась по ШАС (в модификации Л. Д. Малковой и Т. Г. Чертовой). Эффективность терапии тревожно-депрессивных расстройств оценивалась по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS и HARS), для общей оценки когнитивных функций использовались таблицы Шульце и шкала МоСА. Пациенты имели сопоставимый уровень образования. Обе группы получали витаминные комплексы, сходные по составу, в комплексную терапию основной группы был включен препарат цитиколинового ряда (Нейпилепт) в виде питьевого раствора по 500 мг/сут в течение 30 дней.

Статистическая обработка проводилась с помощью комплекса статистических программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты основной и контрольной групп жаловались на выраженную слабость, снижение памяти, жизненного тонуса, повышенную психоэмоциональную истощаемость, эмоциональную неустойчивость, повышенную тревожность, депрессивные настроения, уменьшение концентрации внимания, разнообразные болевые ощущения различной локализации и интенсивности. Патологии в неврологическом статусе не выявлялось. Соматический осмотр выявил колебания артериального давления дистонического характера, смешанный дермографизм.

Прием Нейпилепта вызвал улучшение нейрокогнитивных показателей (рис. 1). Пациенты отмечали улучшение способности к запоминанию, концентрации внимания, снижение рассеянности, что соответственно отразилось на их профессиональной сфере. Выросла скорость когнитивных процессов даже в условиях нарушенной организации труда, психоэмоциональных перегрузок, отсутствия равномерного чередования работы и отдыха. Ускорились темпы мыслительных процессов, появилось ощущение ясности в голове, активизировалась способность принимать решения, воспринимать информацию. Пациенты контрольной группы субъективно не указывали на улучшение когнитивного фона, объективное тестирование также не выявило существенных положительных сдвигов.

Степень выраженности астенических проявлений у пациентов основной и контрольной групп варьировала от умеренной до выраженной. На фоне лечения Нейпилептом степень выраженности астенических расстройств в основной группе снизилась до слабой, а в группе контроля динамика астенических проявлений была менее значительной (рис. 2).

НЕЙПИЛЕПТ®

Цитиколин

Сила нейрона

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения

125 мг/мл 4 мл №5

250 мг/мл 4 мл №5

Раствор для приема внутрь

100 мг/мл 30 мл

100 мг/мл 100 мл

Удобство ступенчатой терапии

- Ноотроп-мембранопротектор с высоким уровнем доказательности¹
- Субстанция произведена в Италии
Качество GMP
- Терапевтически эквивалентен оригинальному цитиколину



¹ Davalos A., Castillo J., Alvares-Sabin et al. Stroke 2002; 33: 12: 2850-2857.

РУ ЛП-003817 от 31.08.2016

Информация для медицинских специалистов. Информация для врачей.

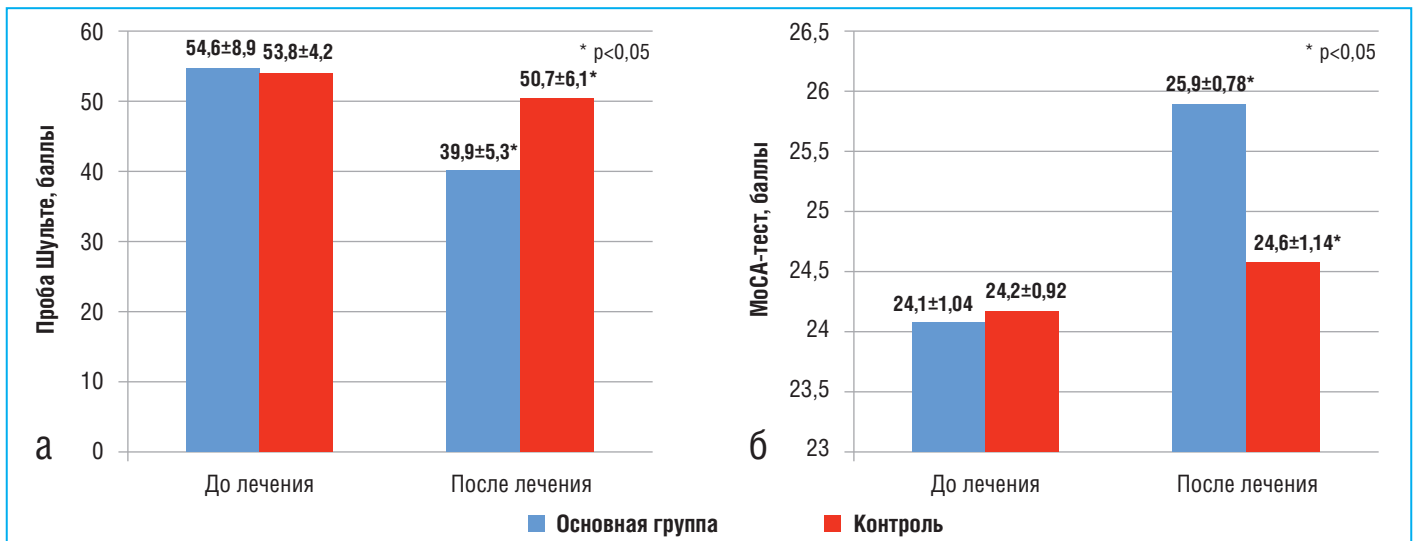


Рис. 1. Изменения нейрокогнитивного статуса на фоне лечения: а — по таблицам Шульте; б — по MoCA-тесту

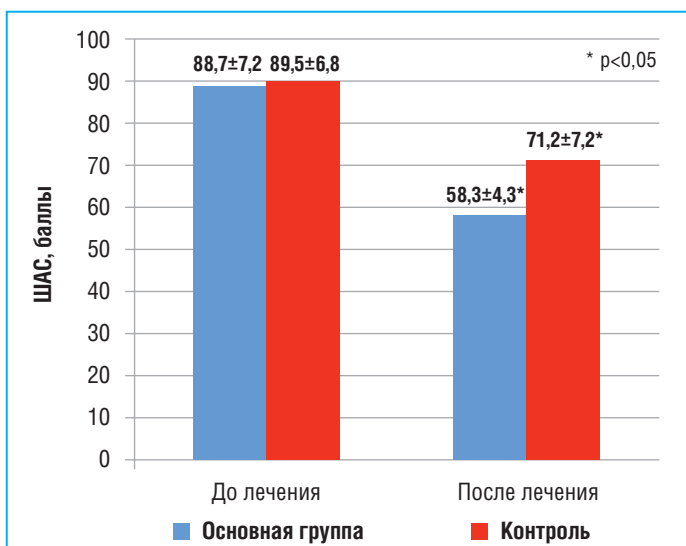


Рис. 2. Выраженность астенических проявлений (по ШАС) на фоне лечения

В процессе лечения Нейпилепт показал выраженное позитивное воздействие на параметры тревоги (табл. 1). Пациенты отмечали улучшение настроения, прилив сил, появление различных желаний, интереса к жизни. Это можно объяснить активизацией норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем под воздействием Нейпилепта [14]. Применение Нейпилепта не вызывало нежелательных явлений, что способствовало приверженности терапии и создавало оптимальные условия для лечения.

Таблица 1. Выраженность тревоги и депрессии после лечения Нейпилептом (по HARS и HDRS)

Шкала Гамильтона	Группа	До лечения	После лечения
Уровень тревоги (HARS), баллы	Основная	21,1± 2,2	13,1± 2,2*
	Контрольная	21,6±2,5	18,1±2,1
Уровень депрессии (HDRS), баллы	Основная	15,6± 2,1	12,2± 2,1*
	Контрольная	15,8±1,9	14,4±2,2

* p<0,05

Выводы

Проведенное исследование с использованием шкал и опросников, отражающих уровень когнитивных функций (MoCA-тест, проба Шульте), астении (ШАС), тревоги и депрессии (HARS и HDRS), говорит о положительном лечебном эффекте Нейпилепта при астении у лиц молодого возраста. Использование Нейпилепта для коррекции клинических проявлений функциональной астении улучшает качество жизни пациентов, активизирует процессы психоэмоциональной и психофизической адаптации в условиях психических и физических перегрузок. Нейпилепт в дозе 500 мг/сут в течение месяца можно рекомендовать в качестве мультимодального средства для лечения различных проявлений функциональной астении у лиц молодого возраста.

Литература

- Гусев В.В., Львова О.А. Современные подходы к терапии астенического синдрома // Consilium Medicum 2013. № 1. С.60–64 [Gusev V.V., Lvova O.A. Sovremennye podkhody k terapii astenicheskogo sindroma// Consilium Medicum 2013. № 1. S.60–64 (in Russian)].
- Шабров А.В., Соловьева С.Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению. СПб., 2010. 379 с. [Shabrov A.V., Solovjeva S.L. Astenicheskie rasstrojstva v terapiyevicheskoy praktike. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju. SPb., 2010. 379 s. (in Russian)].
- Аведисова А.С. Терапия астенических состояний // Фармацевтический вестник. 2003. № 282. С.15–16 [Avedisova A.S. Terapiya astenicheskikh sostojanij // Farmaceuticheskij vestnik. 2003. № 282. S.15–16 (in Russian)].
- Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств // Consilium medicum. Неврология. 2010. № 1. С.30–35 [Putilina M.V. Osobennosti terapii astenicheskikh rasstrojstv // Consilium medicum. Nevrologija. 2010. № 1. S.30–35 (in Russian)].
- Watanabe N., Stewart R., Jenkins R. et al. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity // J Psychosom Res. 2008. Vol. 64. № 4. P.357–362.
- Jasiukeviciene L., Vasiliauskas D., Kavoliniene A. et al. Evaluation of a chronic fatigue in patients with moderate-to-severe chronic heart failure // Medicina (Kaunas). 2008. Vol. 44. № 5. P.366–372.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции // Нервные болезни. 2012. № 1. С.24–28 [Kadikov A.S., Shahparonova N.V., Kashina E.M. Astenicheskie sostojaniya v klinike sosudistih zabolevanij golovnogo mozga // Nervnie bolezni. 2012. № 1. S.24–28 (in Russian)].
- Guthrie E. Medically unexplained symptoms in primary care // Advances Psychiatric Treatment. 2008. Vol.14. P.432–440.
- Воробьева О.В. Многогранность феномена астении // PMЖ. 2012. № 5. С.248–252 [Vorobjeva O.V. Mnogogrannost fenomena astenii // RMZh 2012. № 5. S.248–252 (in Russian)].
- Путилина М.В. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии // Нервные болезни. 2013. № 4. С.26–33 [Putilina M.V. Astenicheskie rasstrojstva v obshchimeditsinskoj praktike. Algoritmi diagnostiki i terapii // Nervnie bolezni. 2013. № 4. S.26–33 (in Russian)].

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

Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию

Н.Н. Шипилова, к.м.н. Н.В. Титова, профессор Е.А. Катунина

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

РЕЗЮМЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний, представляющая собой мультинейротрансмиссионное расстройство с вовлечением как дофаминовой системы, так и недофаминергических механизмов. Клинически это выражается в появлении немоторных симптомов, которые возникают еще в продромальный период до первых двигательных признаков и сопровождают пациента вплоть до поздней стадии болезни, оказывая большее влияние на качество жизни, чем двигательные проявления БП. В статье рассматриваются особенности немоторных проявлений БП: когнитивные расстройства, тревога, депрессия, апатия, повышенная дневная сонливость, поведенческие расстройства (гиперсексуальность, патологическое переедание, безудержное чрезмерное совершение покупок, игромания, пандинг и дофаминовый дизрегуляторный синдром). Приведены данные о частоте встречаемости, патогенезе, клинических особенностях, факторах риска и некоторых аспектах лечения немоторных симптомов. Важное внимание уделено рассмотрению проблемы импульсивно-компульсивных расстройств (ИКР). Высокую частоту распространения этого синдрома связывают с назначением агонистов дофаминовых рецепторов, а также их комбинации с леводопой. Приведены данные собственного исследования частоты развития ИКР у больных с БП и влияния агонистов дофаминовых рецепторов на развитие этого синдрома.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, немоторные симптомы болезни Паркинсона, повышенная дневная сонливость, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, апатия, импульсивно-компульсивные расстройства.

Для цитирования: Шипилова Н.Н., Титова Н.В., Катунина Е.А. Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 85–90.

ABSTRACT

The problem of non-motor symptoms of Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction
Shipilova N.N., Titova N.V., Katunina E.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Parkinson's disease is one of the most frequent neurodegenerative disorders, it is a multi-neurotransmitter dysfunction involving both the dopamine system and nondopaminergic mechanisms. It is clinically manifested in the appearance of non-motor symptoms that occur even in the prodromal period, prior to the first motor signs, and accompany each patient until the late stage of the disease, having a greater influence on the quality of life than the motor manifestations of Parkinson's disease. The article is devoted to the features of non-motor manifestations of Parkinson's disease. The following non-motor manifestations are considered in detail: cognitive disorders, anxiety, depression, apathy, excessive daytime sleepiness, behavioral disorders (hypersexuality, pathological overeating, addictive shopping, game addiction, punding and dopamine dysregulation syndrome). Data on incidence rate, pathogenesis, clinical features, risk factors and some aspects of treatment of non-motor symptoms are given. Important attention is paid to the problem of impulse-compulsive disorders. The high incidence of this syndrome is associated with the administration of dopamine receptor agonists, as well as their combination with levodopa. The authors present the data of their own research, devoted to the incidence rate of impulsive-compulsive disorders in patients with Parkinson's disease, their peculiarities, as well as the effect of dopamine receptor agonists on the development of this syndrome.

Key words: Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, non-motor symptoms of Parkinson's disease, excessive daytime sleepiness, cognitive impairment, anxiety, depression, apathy, impulsive-compulsive disorders.

For citation: Shipilova N.N., Titova N.V., Katunina E.A. The problem of non-motor symptoms of Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction // RMJ. 2018. № 4(II). P. 85–90.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний. Его распространенность составляет в среднем 200 больных на 100 000 населения [1]. В настоящее время доказано, что БП является мультиорганным заболеванием с вовлечением в патологический

процесс не только головного мозга, но и периферической нервной системы, а также других органов (сердце, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система, кожа). С биохимической точки зрения БП нужно рассматривать как мультинейротрансмиссионное расстройство, при котором вовлечение недофаминергических механизмов

может быть представлено в значительно большей степени, чем дисфункция системы дофамина [2, 3]. Клинически это выражается в появлении немоторных симптомов (НМС), которые возникают еще в продромальный период до первых двигательных признаков, сопровождают пациента с БП вплоть до поздней стадии [4] и оказывают большее влияние на качество жизни, чем двигательные проявления [5]. Современная классификация НМС [6] делит их на 4 вида:

- 1) дофаминергической или частично дофаминергической природы (депрессия; апатия; ранняя когнитивная дисфункция; боль в периоде «выключения» и некоторые аспекты центральной боли; нарушение цветного зрения; галлюцинации; чувствительные, когнитивные и вегетативные симптомы немоторных флуктуаций; синдром беспокойных ног);
- 2) недофаминергической природы (возможно некоторое дофаминергическое влияние) (тревога; дизавтономия; гипосмия; деменция; утомляемость; нарушение сна (в REM-фазе, повышенная дневная сонливость, инсомния));
- 3) связанные с лекарственной терапией (назначение/отмена) или коморбидными состояниями (галлюцинации, делирий, бред, другие проявления психоза; импульсивно-компульсивные расстройства; синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов; немоторные флуктуации; синдром паркинсонизма — гиперпирексия);
- 4) генетически детерминированные (например, деменция или умеренное когнитивное расстройство (УКР) при БП с мутацией в гене глюкоцереброзидазы (GBA); депрессия и нарушения сна при БП с мутацией в гене LRRK2 и др.).

Взаимоотношения дофаминергической терапии, в частности агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), и НМС достаточно сложны. С одной стороны, эти препараты могут использоваться для коррекции НМС (депрессии, апатии, утомляемости, немоторных флуктуаций), а с другой — они же могут провоцировать и усугублять проявления НМС (галлюцинации, повышенную дневную сонливость, импульсивно-компульсивные расстройства). Ниже рассмотрен ряд НМС при БП (когнитивные, эмоционально-аффективные, повышенная дневная сонливость, поведенческие нарушения) через призму современных знаний о возможных влияниях АДР на эти проявления.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Когнитивные нарушения (КН) являются неотъемлемой частью клинической картины БП. Появление КН всегда сопровождается ухудшением состояния, снижением качества жизни пациента, повышением нагрузки на ухаживающих лиц и возрастанием стоимости лечения [7]. КН могут выявляться на всех стадиях заболевания, в т. ч. на самых ранних, до развития двигательных симптомов. Распространенность УКР составляет 20–60%, деменции — 75–90%, при этом у 15–20% пациентов УКР выявляются до появления моторных симптомов [8]. Приблизительно у 10% пациентов деменция диагностируется в первые 3 года заболевания, у 46% — через 10 лет, у 83% — через 20 лет [9, 10]. У большинства пациентов с БП когнитивные функции прогрессивно ухудшаются, и после установления диагноза деменция развивается в течение 3-х лет при УКР и в течение 5 лет без УКР [11].

Характер КН может меняться в зависимости от стадии заболевания. На ранних стадиях преобладают нарушения регуляторных и нейродинамических функций, что обусловлено первичным вовлечением в нейродегенеративный процесс вентрального стриатума, имеющего дофаминергические проекции в сенсомоторную кору и лимбическую систему [12]. Заместительная дофаминергическая терапия способна улучшить нейродинамические и регуляторные функции, и в состоянии «включения» пациенты намного лучше справляются с тестами на внимание с ограничением времени выполнения и многоэтапностью действий. Подобные изменения подтверждаются морфометрическими исследованиями, выявляющими изменения объема хвостатого ядра и скорлупы на самых ранних стадиях заболевания [13]. Развитие деменции при БП сопряжено с утяжелением регуляторных расстройств (которые напрямую не коррелируют с развитием деменции), а также присоединением зрительно-пространственных нарушений, семантической афазии, нарушений памяти, т. е. с вовлечением задних отделов коры. Наиболее важными предикторами деменции в течение 3–5 лет являются ошибки при выполнении теста копирования пятиугольников и уменьшение семантической речевой активности [10].

Распространение нейродегенеративного процесса на корковые отделы при БП с деменцией связано как с нарастанием синуклеинопатии и увеличением количества телец Леви [14, 15], так и присоединением альцгеймеровских изменений (сенильные бляшки, нейрофибриллярные клубочки), которые выявляются у 50% больных [16, 17].

Развитие КН при БП, так же как и других немоторных симптомов, связывают не только с дофаминергической патологией, но и с вовлечением холинергической, норадренергической, серотонинергической систем. В гистологических посмертных исследованиях выявлено снижение уровня ацетилхолина в лобных долях на 35% у недементных больных и на 65% у пациентов с деменцией. Выраженные изменения уровня ацетилхолина отмечаются в гиппокампе [18, 19]. Кроме ацетилхолина, уменьшается концентрация серотонина и норадреналина в коре. Недавние исследования показали, что у некоторых пациентов на фоне терапии ингибитором обратного захвата норадреналина — атомоксетином, а также ингибитором обратного захвата серотонина — циталопрамом отмечалось улучшение внимания, уменьшение поведенческих расстройств [20]. Вероятно, при БП имеет место гетерогенность вовлечения различных структур и функциональных нарушений, что определяет индивидуальный профиль когнитивной дисфункции у каждого конкретного пациента.

Определенную роль в развитии КН при БП играют генетические мутации, в частности мутация в гене COMT (Val 158 Met) [21], GBA [22], гене аполипопротеина E (APOE), а также в гене тау-протеина MAPT [23]. Клинические исследования показали, что когнитивные нарушения чаще развиваются у больных с акинетико-ригидными формами заболевания, расстройством обоняния, депрессией, нарушением поведения в фазе быстрого сна [23]. Появление зрительных галлюцинаций свидетельствует о прогрессировании когнитивных расстройств [8]. Позитивное влияние на когнитивную сферу, в частности на скорость реакции, концентрацию внимания, гибкость мышления, память, отмечено практически у всех агонистов дофаминовых рецепторов. Пирибедил, имеющий дополнительное влияние на норадренергическую сферу, может дополнительно корректировать УКР при БП.

ДЕПРЕССИЯ И ТРЕВОГА

Тревожные и депрессивные расстройства также появляются начиная с премоторной фазы заболевания. Тревожные черты входят в структуру преморбидной «паркинсонической» личности, а депрессия и лечение антидепрессантами ассоциированы с увеличением риска БП (отношение шансов 1,8–2,4) [24, 25]. Депрессивные симптомы присутствуют примерно у 20–30% пациентов с БП [26], но этот показатель в разных исследованиях варьирует от 2,7 до 90% [27]. Reijnders et al. в своей работе показали, что распространенность большого депрессивного расстройства составляла 17%, малой депрессии — 22% и дистимии — 13% [27]. Тревога при БП может проявляться паническими атаками, фобиями или генерализованным тревожным расстройством [28]. Опубликованные показатели распространенности тревоги варьируют от 25 до 52% [29]. Хотя тревога часто сопутствует депрессии [30], она может возникать и самостоятельно. Показано, что тревога оказывает более выраженное влияние на качество жизни пациентов с БП, чем сама депрессия [31, 32]. Тем не менее депрессия и тревога недостаточно распознаются при БП в повседневной клинической практике и не диагностируются у 50% пациентов [33].

В исследовании PROMS-PD было предложено классифицировать пациентов с БП в соответствии с нейропсихическими проявлениями на 4 клинических фенотипа: 1) тревожно-депрессивный, 2) преимущественно депрессивный, 3) преимущественно тревожный и 4) без депрессии и тревоги. Исследования показали, что фенотип с депрессией был связан с более выраженными аксиальными двигательными симптомами, тогда как тревога чаще встречалась у пациентов с моторными флуктуациями, а также с более ранним возрастом дебюта БП (моложе 55 лет). При этом когнитивные нарушения у пациента являлись предиктором депрессии, но не тревоги [34, 35]. В другом проспективном исследовании депрессия, инсомния, дизавтономия и когнитивные нарушения были факторами, ассоциированными с более высоким баллом по шкале тревоги HADS-A [36].

Как и эндогенная депрессия, депрессия при БП связана с нарушением функционирования дофаминергической, норадренергической и серотонинергической систем мозга, что подтверждается методами функциональной нейровизуализации [37, 38], и входит в структуру описанных серотонинергического и норадренергического немоторного подтипа БП [3]. Генетические исследования показали, что депрессия чаще встречается среди носителей мутации Gly2019Ser в гене LRRK2 [39] и более выражена у носителей мутации GBA [40].

Доказательная база по лечению депрессии и тревоги при БП недостаточна. Сообщается об эффективности трициклических антидепрессантов (дезипрамина и нортриптилина), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксина) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (циталопрама, сертралина и пароксетина) [41]. Также есть данные о том, что агонисты дофаминовых рецепторов уменьшают депрессию по сравнению с плацебо, в частности прамипексол [42] и ротигодин [43]. Поскольку депрессия и тревога могут быть проявлением немоторных флуктуаций, предполагается, что АДР, в частности пирибедил, положительно влияют на моторные флуктуации и симптомы депрессии и тревоги.

ВЕРНИТЕ ТОЧНОСТЬ ДВИЖЕНИЯМ



ДОКАЗАННЫЙ ЭФФЕКТ В ОТНОШЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА:

✓ Тремор ✓ Гипокинезия ✓ Ригидность



Reg. номер: П N015516/01

Монотерапия

в день от 3-х до 5 таблеток

В комбинации с леводопой

в день 3 таблетки

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОНОРАН

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

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

Апатия

Апатия — это поведенческий синдром, который характеризуется снижением интереса, эмоций и мотиваций и не связан со снижением уровня сознания, когнитивными или эмоциональными нарушениями [44]. Апатия является распространенным нейропсихическим симптомом БП, и ее частота оценивается на уровне 25% у *de novo* пациентов с БП на ранней стадии [45–47] с увеличением до 40% у пациентов без деменции после 5–10-летнего периода заболевания [48] и до 60% у пациентов с деменцией [49]. Клинически апатия часто не распознается, поскольку она может сосуществовать с депрессией и деменцией при БП, однако может возникать независимо от них как отдельный и самостоятельный немоторный симптом [50, 51].

Описаны подтипы апатии, в зависимости от лежащей в их основе дофаминергической или холинергической дисфункции. Апатия входит в структуру холинергического немоторного подтипа БП [3, 52].

Для изучения возможности коррекции апатии с помощью АДР проведено несколько исследований с разными препаратами. Положительный эффект пирибедила показан в 12-недельном проспективном плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с развившейся после проведения глубокой стимуляции (DBS) субталамического ядра апатией. В группе пирибедила отмечено значимое увеличение балла по шкале Startstein Apathy Scale (на 34,6%) в сравнении с группой, получающей плацебо, где этот показатель улучшился только на 3,2% ($p=0,015$) [53]. В отношении других АДР (ропинирола, прамипексола, ротиготина) также получены положительные результаты в открытых исследованиях [43, 54, 55]. Вовлечение холинергических механизмов в развитие апатии может подтверждаться уменьшением этого симптома на фоне 6-месячного использования ингибитора ацетилхолинэстеразы ривастигмина (9,5 мг/сут) по шкале апатии Lille Apathy Rating Scale (LARS) [56].

Использование антидепрессантов для коррекции апатии при БП противоречиво. Описаны случаи апатии после DBS, резистентной к антидепрессантам. С одной стороны, прием СИОЗС может приводить к усилению апатии при БП, с другой — имеются данные по улучшению мотивации у пожилых пациентов с БП и депрессией на фоне приема ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина бупропиона [57].

Повышенная дневная сонливость

Повышенная дневная сонливость (ПДС) (нарушение бодрствования в пассивном состоянии, иногда в период активности) — характерная жалоба и важный фактор снижения качества жизни при БП [58]. В исследовании М. А. Brodsky ПДС встречалась у 76% больных с БП и у 47% возрастного контроля ($p<0,05$) [59]. По данным других исследований, распространенность ПДС среди больных с БП колеблется в диапазоне 17–49% [60–62]. При БП ПДС может быть как первичной, так и вторичной. Первичная ПДС обусловлена повреждением стволовых и подкорковых структур, участвующих в регуляции сна и циркадных ритмов. Вторичная — может быть связана с нарушениями ночного сна, апноэ во сне, хронической усталостью, постпрандиальной гипотензией, приемом снотворных, седативных, антигистаминных и ряда других препаратов, а также заместительной дофаминергической терапией [63].

У 30% больных с БП повышенная дневная сонливость может сопровождаться эпизодами внезапного засыпания [64, 65]. Впервые приступы внезапной дневной сонливости были описаны на фоне применения неэрголиновых АДР, а затем на фоне использования других агонистов и леводопы [66]. В исследовании М. Merino-Andreu et al. было показано, что 38% пациентов не замечали краткосрочного эпизода наступления сна, несмотря на полисомнографические признаки сна. Важно отметить, что у этих пациентов отмечался более низкий балл по шкале Эпворта [67], что повышает риск дорожно-транспортных происшествий, а также внезапных падений [68]. ПДС также встречается у пациентов с только что установленным диагнозом БП, еще не получающих противопаркинсонического лечения, и на стадии «домоторных» проявлений [69, 70].

В целом ряде исследований предпринимались попытки выявить корреляционные связи между ПДС и клиническими особенностями БП. В одних исследованиях была выявлена связь ПДС с длительностью и стадией/тяжестью БП, степенью когнитивных расстройств [60, 71], в других — эта связь не подтверждалась [59, 72, 73]. Несмотря на то что ПДС — это частый атрибут фрагментированного сна, во многих эпидемиологических исследованиях не было выявлено связи между тяжестью ПДС и продолжительностью и качеством ночного сна, ночными апноэ, синдромом беспокойных ног [72, 73].

В развитии ПДС играет роль дегенерация как дофаминергических, так и недофаминергических систем. У пациентов с БП и ПДС с помощью DAT-Scan и позитронно-эмиссионной томографии выявлено снижение активности маркера дофамина в стриатуме, скорлупе, хвостом ядра [74], снижение количества D3-рецепторов в гипоталамусе [75], снижение серотонинергической активности в гипоталамусе, вентральном стриатуме, ядрах шва и таламусе [76]. Кроме того, с выраженностью дневной сонливости и латентностью сна, по данным полисомнографии, коррелируют уровень гипокретина (пробуждающего гормона гипоталамуса) в ликворе и численность гипокретинпродуцирующих нейронов [77]. Наибольшее снижение уровня гипокретина наблюдается у больных с приступами внезапной дневной сонливости [78].

Ятрогенное действие АДР на ПДС было подтверждено неоднократно [79], хотя негативный эффект АДР в отношении приступов внезапного засыпания не зависит от дозы и длительности их приема [80]. В отдельных исследованиях отмечалось более значимое влияние на сонливость у АДР пролонгированного действия [81]. По данным метаанализа, распространенность приступов внезапной дневной сонливости у пациентов, получающих АДР, составила 6,6% [82].

Результаты недавно опубликованного 8-недельного многоцентрового рандомизированного исследования с активным контролем показали преимущество пирибедила перед другими АДР в отношении ПДС. Пациенты, находящиеся не менее 4-х нед. на стабильной дозе прамипексола/ропинирола, были рандомизированы либо в группу, продолжающую лечение прамипексолом/ропинирилом, либо в группу пирибедила, с коррекцией дозы пирибедила для достижения сопоставимости эффекта на моторные симптомы. Результаты исследования показали, что медиана снижения баллов по шкале сонливости Эпворта при лечении пирибедилом была в 2 раза больше, чем при лечении прамипексолом и ропинирилом [83]. Сравнительный анализ влияния на когнитивные функции, в частности на внимание,

не выявил различий между группами. Не выявлено различий также по шкале UPDRS, что показало сопоставимость эффекта пирибедила при использовании его в эквивалентной дозировке. Благоприятный профиль пирибедила в отношении ПДС, вероятно, объясняется особенностями фармакологического спектра препарата и его сродством не только к дофаминергическим D1-, D2-рецепторам, но и антагонистическим действием в отношении альфа2-адрено-рецепторов, что уравнивает эффект дофамина и стимулирует активность норадреналина [84, 85].

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) и ассоциированные с ними иные расстройства — это неспособность управлять импульсом, возбуждением или искушением к выполнению действий, которые могут быть вредными для самого пациента или окружающих, сопровождаются стрессом, нарушением социальных и профессиональных связей [86, 87]. Такие расстройства часто остаются нераспознанными, становясь очевидными только тогда, когда начинают наносить невосполнимый вред жизни пациентов и их семей [88].

Наиболее часто встречающиеся ИКР — гиперсексуальность, патологическое переедание, безудержное чрезмерное совершение покупок, игромания, пандинг (повторяющиеся бесцельные стереотипные действия) и дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС) — чрезмерный неконтролируемый прием высоких доз противопаркинсонических препаратов, преимущественно короткого действия. Пациенты, как правило, испытывают внутреннее напряжение перед началом развития ИКР, их попытки контролировать свои мысли и поведение безуспешны, отнимают много времени и мешают профессиональной и социальной деятельности, приводят к удручающим последствиям — разводу, банкротству, лишению свободы, попыткам суицида, финансовым потерям.

Нарушения импульсного контроля довольно трудно распознать клинически, и они остаются невыявленными. Пациентам не хватает понимания того, что импульсивность находится в пределах норм человеческого поведения за исключением необычной степени ее проявления [89].

Частота развития ИКР при БП варьирует в широких пределах (от 3,5 до 42,8%) [90–95]. Вероятнее всего, эти различия связаны с различием в схемах и методах оценки данных расстройств, разным социокультурным уровнем жизни больных [96]. В общей популяции распространенность данных расстройств чрезвычайно мала [97, 98].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном нами наблюдательном одноцентровом исследовании, включившем 103 пациента с впервые выявленной БП и не получавших ранее дофаминергической терапии, только у 2-х человек были выявлены ИКР (пандинг и пандинг+переедание), что составляет 0,02% от общего количества пациентов *de novo*.

Суммарно же из 386 опрошенных пациентов с БП (по краткому и полному опросникам QUIP-Full и QUIP-Short) разнообразные симптомы нарушений импульсивного контроля (НИК) были выявлены у 78 человек, что составило 20,2% от общего числа обследованных. Такая частота встречаемости ИКР при БП согласуется с данными последних зарубежных исследований [99].

Из 386 обследованных больных компульсивный шопинг был выявлен у 23 (5,95%), патологическая игромания — у 13 (3,37%), патологическое переедание — у 40 (10,36%), гиперсексуальность — у 18 (4,66%), пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм — у 37 (9,6%) и ДДС — у 6 (1,55%).

При этом из 78 пациентов, по результатам опросников QUIP-Short и QUIP-Full, изолированные поведенческие расстройства имели 41 человек (52,6%), сочетанные ИКР — 37 (47,4%). Из 37 пациентов сочетание 2-х ИКР имели 21 (56,8%) человек, сочетание 3-х ИКР — 10 (27%), сочетание 4-х ИКР — 1 (2,7%), сочетание 5 ИКР — 5 (13,5%) человек. Сочетание всех 6 ИКР не было выявлено ни у одного пациента (рис. 1).

Наиболее частыми парными сочетаниями были шопинг+переедание, шопинг+пандинг, гиперсексуальность+пандинг (по 19% среди всех возможных парных комбинаций ИКР).

Высокую частоту встречаемости НИК связывают с широкой распространенностью АДР при лечении БП [89, 100]. В настоящее время АДР рассматривают в качестве важнейшего фактора риска ИКР [86, 90, 101, 102]. В некоторых исследованиях сообщается об ассоциации развития данных расстройств с приемом высоких доз леводопы [90, 103], ингибиторов МАО-В [101], амантадина [102]. Помимо АДР, к факторам риска развития ИКР относят мужской пол, молодой возраст, раннее начало развития БП, наличие в анамнезе НИК, злоупотребления психоактивными веществами, биполярного расстройства, игромании, депрессии, курения, нахождение не в браке [90, 94, 97, 104–109].

Сравнительный анализ, проведенный в нашем исследовании, показал, что среди неэрогиновых АДР с немедленным высвобождением ИКР чаще возникали у пациентов, принимающих прамипексол (40,8%), чем у пациентов, принимающих пирибедил (26,5%). У 14,3% пациентов ИКР развивались без приема АДР. При приеме пирибедила не выявлено ни одного случая развития игромании, гиперсексуальности и ДДС. Частота развития ИКР при приеме различных АДР показана на рис. 2.

Патологическое переедание и пандинг чаще всего развиваются при приеме пирибедила, шопингомания — при приеме прамипексола, гиперсексуальность, игромания

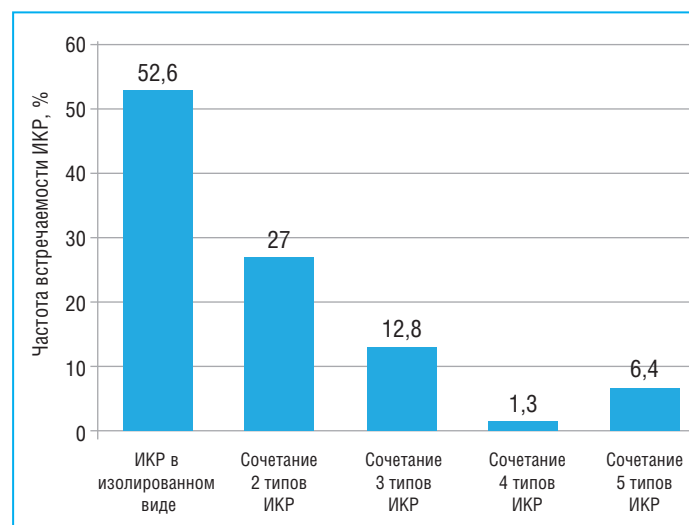


Рис. 1. Встречаемость ИКР в изолированном виде и в комбинациях у пациентов с БП

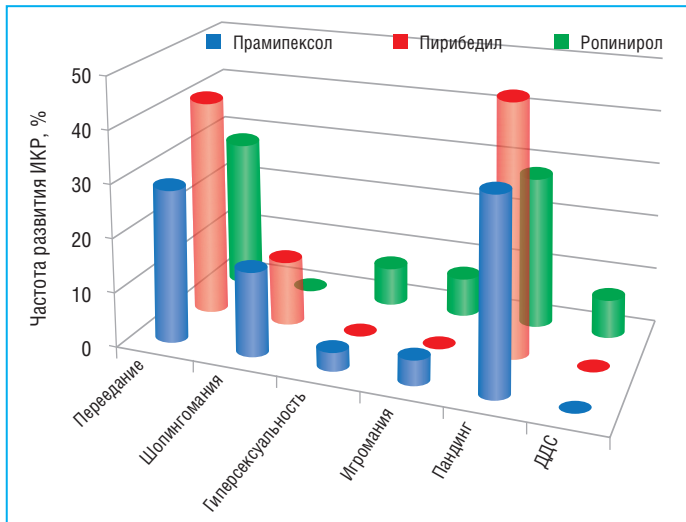


Рис. 2. Частота развития различных типов ИКР на фоне приема АДР

и ДДС — при приеме ропинирола. При этом статистически значимых различий между группами пациентов с ИКР ($n=49$) и без ИКР ($n=36$), связанных со средней суточной эквивалентной дозой леводопы и продолжительностью дофаминергической терапии, не выявлено ($p \geq 0,05$).

К настоящему времени данные о лечении поведенческих расстройств довольно противоречивы. В клинических исследованиях неоднократно показывалось, что ИКР могут регрессировать или полностью исчезать при смене/отмене АДР [110, 111]. Единичные исследования указывают на положительный терапевтический

эффект в отношении данных расстройств у препаратов СИОЗС, антипсихотических препаратов, противосудорожных лекарственных средств, антагонистов опиоидных рецепторов [112, 113].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немоторные симптомы являются важной частью клинической картины БП. Их диагностика и коррекция, начиная с самых ранних стадий болезни, чрезвычайно важна и может оказать существенное влияние на качество жизни пациентов. Назначение противопаркинсонической терапии, в частности АДР, может модифицировать проявления немоторных симптомов как корригируя их, так и провоцируя или усугубляя имеющиеся. Индивидуальные особенности действия АДР на немоторные симптомы необходимо учитывать при их назначении в зависимости от клинических особенностей заболевания у каждого конкретного пациента.

Литература

1. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease // J. Neurol. 2008. Vol. 255 (5). P. 18–32.
2. Jellinger K. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease // J Neural Transm (Vienna). 2015. Vol. 122. P. 1429–1440.
3. Титова Н. В., Чаудури К. Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Vol. 11 (4). P. 5–18 [Titova N.V., Chaudhuri K.R. Nemotornye simptomu bolezni Parkinsona: podvodnaya chast' aйсberga // Annaluy klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2017. Vol. 11 (4). P. 5–18 (in Russian)].
4. Titova N., Padmakumar C., Lewis S.J.G., Chaudhuri K.R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? // Journal of Neural Transmission. 2016. Vol. 124 (8). P. 907–914.
5. Hinnell C., Chaudhuri K.R. The Effect of Non-motor Symptoms on Quality of Life in Parkinson's Disease // European Neurological Review. 2009. Vol. 4 (2). P. 29–33.

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем статей – до 10 страниц (до 24000 знаков).

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

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

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

Мобильные телефоны и риск развития опухолей головного мозга: «токсический разговор»

А.А. Пакселев, к.м.н. С.Н. Выговская, к.м.н. М.Б. Нувахова, проф. А.П. Рачин,
к.м.н. Л.Ю. Тарасова

ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время все чаще в научной среде применяется термин «токсический разговор». И это не случайно. Многочисленные эпидемиологические исследования по изучению взаимосвязи между излучением мобильного телефона и риском развития опухоли головного мозга приобретают с каждым годом все большую актуальность. В статье представлен анализ данных литературы о влиянии мобильных телефонов на развитие различных опухолей головного мозга. Показано, что в исследованиях с достаточным количеством наблюдений, грамотно подобранными контрольными группами определяются статистически значимые различия по риску возникновения опухолей головного мозга между лицами, использующими мобильные устройства, и лицами, не использующими таковых. Различия наиболее ярко проявляются при сроке пользования мобильным устройством 10 лет и более. Также выявлено, что наиболее значимые различия устанавливаются для опухолей на стороне использования мобильных устройств. Таким образом, полученные данные позволяют отнести излучение мобильных телефонов к факторам риска развития опухолей головного мозга: невринома слухового нерва, глиомы и менингиомы.

Ключевые слова: мобильные телефоны, мобильные устройства, опухоли головного мозга, невринома слухового нерва, глиобластома, менингиома.

Для цитирования: Пакселев А.А., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. и др. Мобильные телефоны и риск развития опухолей головного мозга: «токсический разговор» // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 91–93.

ABSTRACT

Mobile telephones and the risk of development of brain tumors: «toxic talk» (review)

Paxelev A.A., Vygovskaya S.N., Nuvakhova M.B., Rachin A.P., Tarasova L.Yu.

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow

At present, the term «toxic talk» is more and more often used in the scientific community. This is not accidental. Numerous epidemiological studies, aimed at determining the reliable relationship between the radiation from a mobile phone and the risk of developing a brain tumor, are becoming increasingly important every year. The article presents an analysis of literature data on the effect of mobile phones on the risk of developing various brain tumors. It is shown, that in studies with a sufficient number of observations and carefully selected control groups there are statistically significant differences in the risk of developing brain tumors between individuals, who use mobile devices, and those who do not use them. Differences are most clearly manifested when the period of using a mobile device is 10 years or more. It was also revealed, that the most significant differences are established for tumors on the side of using mobile devices. Thus, the obtained data allow to attribute the radiation from mobile phones to the risk factors for brain tumors — acoustic neuroma, glioma and meningioma.

Key words: mobile phones, mobile devices, brain tumors, acoustic neuroma, glioblastoma, meningioma.

For citation: Paxelev A.A., Vygovskaya S.N., Nuvakhova M.B. et al. Mobile telephones and the risk of development of brain tumors: «toxic talk» (review) // RMJ. 2018. № 4(II). P. 91–93.

В настоящее время все чаще в научной среде применяется термин «токсический разговор». И это не случайно. Многочисленные эпидемиологические исследования по изучению взаимосвязи между излучением мобильного телефона (МТ) и риском развития опухоли головного мозга приобретают с каждым годом все большую актуальность.

Все подобные исследования разноплановы по дизайну, но многие из них базируются на применении анкетных методик, опросов, уточняющих продолжительность пользования МТ и длительность отдельных разговоров.

L. Hardell et al. [1, 2] провели исследование методом опроса, которое включало 217 случаев опухолей головного мозга.

При сравнении их с контрольной группой (n=439) не выявлено статистически значимой разницы между ними. Однако при рассмотрении случаев развития опухолей затылочной, теменной и височной долей головного мозга с учетом локализации (левое и правое полушария) был обнаружен повышенный риск для стороны преимущественного использования МТ. Для этой группы отношение шансов (ОШ) составило 2,4, (доверительный интервал (ДИ) 0,97–6,1) [1].

Повторное исследование L. Hardell et al. выполнили в 2006 г. [3], оно включало 1254 пациента и контрольную группу — 2162 пациента. Кроме вопросов об использовании МТ, исследователи внесли в анкету вопросы о пользова-

нии домашним беспроводным телефоном. Была установлена статистически достоверная взаимосвязь между использованием МТ и риском развития невриномы слухового нерва, ОШ составило 1,7 (ДИ 1,2–2,3), а при сроке пользования телефоном более 10 лет ОШ составило 2,9 (ДИ 1,6–5,5).

Использование беспроводного домашнего телефона показало ОШ=1,5 (ДИ 1,04–2,0). Важно, что для срока пользования телефоном более 10 лет достоверной статистической разницы не обнаружено (ОШ=1,0). По всей видимости, это связано с тем, что за предшествующие 10 лет произошла смена стандартов связи для таких телефонов: с аналоговых на цифровой стандарт DECT.

Повышение риска обнаружено для менингиом при использовании МТ: ОШ=1,1 (ДИ 0,9–1,3), а при пользовании беспроводным домашним телефоном ОШ=1,1 (ДИ 0,9–1,4). Для срока более 10 лет эти значения составили: при пользовании МТ ОШ=1,5 (ДИ 0,98–2,4), а при использовании беспроводного домашнего телефона ОШ=1,6 (ДИ 0,9–2,8). Кроме того, L. Hardell et al. выполнили в 2006 г. исследование, посвященное злокачественным опухолям мозга [4]. Было исследовано более 900 случаев развития опухолей, а контрольная группа совпала с таковой из вышеописанного исследования. Получены статистически значимые данные о повышенном риске развития высокозлокачественной астроцитомы. Для МТ ОШ=1,4 (ДИ 1,1–1,8), для домашних беспроводных телефонов ОШ=1,5 (ДИ 1,1–1,9). При сроке более 10 лет для МТ ОШ=3,1 (ДИ 2,0–4,6), для домашних беспроводных телефонов ОШ=2,2 (ДИ 1,3–3,9). При использовании телефонов преимущественно с одной стороны значения оказались наиболее значимыми. Для МТ ОШ=5,4 (ДИ 3,0–9,6), для домашних беспроводных телефонов ОШ=4,7 (ДИ 1,8–13). Данные исследования оказались достаточно обширными и включали в себя анализ отдаленных последствий для срока использования МТ 10 лет и более, что придает им большое значение.

В другом исследовании, выполненном J. E. Muscat et al. [5], целью было обнаружение взаимосвязи применения МТ с риском развития опухолей мозга. Выполнен анализ 469 пациентов, которые сравнивались с контрольной группой (n=422). Данное исследование не выявило статистически достоверной связи. При этом средний срок использования МТ составил всего 2,8 года. Таким образом, среди всех случаев развития опухолей почти не было людей с длительным сроком использования МТ. Это может быть одной из причин того, что не были получены схожие с исследованием L. Hardell et al. данные. Другой причиной могло стать то, что L. Hardell et al. проводили исследование в Швеции, а J. E. Muscat et al. – в США. Как известно, в этих странах в указанные периоды действовали разные стандарты связи на разных несущих частотах.

Аналогичное исследование провели P. D. Inskip et al. [6], сравнив 489 случаев развития опухолей с контрольной группой (n=799). В этом исследовании также не получено значимых данных о связи использования МТ с риском развития опухолей мозга. Однако это исследование имеет ту же ошибку в планировании, что и исследование J. E. Muscat et al., – отсутствие людей с длительным сроком пользования МТ (10 лет и более). Это исследование также проводилось в США. Таким образом, у двух исследований, проведенных в США, наблюдаются схожие ограничения (короткий срок, число случаев не более 500), и соответственно в обоих исследованиях достоверных статистических данных не получено.

Подобное исследование провели в Финляндии A. Auvinen et al. [7]. Выполнен анализ 398 случаев развития опухо-

лей. Срок пользования средствами связи был невелик – 2–3 года для аналоговой и менее года для цифровой связи. Для аналоговой связи получено статистически значимое повышение риска развития глиомы: ОШ=2,1 (ДИ 1,3–3,4). В то же время для цифровой связи достоверно значимой разницы по сравнению с группой контроля не получено. При анализе зависимости риска от длительности пользования аналоговой связью было установлено, что для каждого дополнительного года использования МТ ОШ составляет 1,2 (ДИ 1,1–1,5).

Отсутствие влияния МТ на развитие опухолей головного мозга показано в исследованиях C. Johansen et al. [8] и J. Schuz et al. [9]. Однако при детальном их анализе были обнаружены недочеты в дизайне. Во-первых, гендерный состав был неравный (85% мужчин, 15% женщин). Во-вторых, учитывались только те люди, у кого МТ находился в личном пользовании, а служащие с корпоративными МТ (32%, более 200 000 человек) были ошибочно отнесены к контрольной группе. В-третьих, в данном исследовании не было людей со сроком пользования МТ более 10 лет. Объективно данные недочеты повлияли на полученные результаты, а следовательно, рассматривать их как доказательство отсутствия отдаленных эффектов от фактора риска не представляется возможным.

S. Lonn et al. [10, 11] в рамках исследования Interphone провели анализ увеличения риска развития невриномы слухового нерва, глиомы и менингиомы при использовании МТ. Значимых данных о повышенном риске невриномы слухового нерва у пользователей со сроком 5 лет и более не получено (ОШ=1,2; ДИ 0,7–2,1). Следует отметить, что пользователи цифровой связью со сроком 10 лет и более в данное исследование не включались. Для пользователей аналоговой связью со сроком 10 лет и более ОШ развития опухоли на стороне использования МТ составило 3,9 (ДИ 1,6–9,5). В то же время для глиомы и менингиомы различия между исследуемой и контрольной группами были статистически незначимы.

В рамках исследования Interphone M. J. Schoemaker et al. [12] обнаружили, что у пользователей со сроком 10 лет и более на стороне использования МТ повышается риск развития невриномы слухового нерва: ОШ=1,8 (ДИ 1,1–3,1). В данном исследовании сравнивались 678 случаев развития опухолей и контрольная группа (n=3553).

В то же время исследование T. Takebayashi et al. [13], напротив, не обнаружило статистически достоверной разницы ни при сравнении с контролем, ни при сравнении длительности использования МТ (длительность отдельных разговоров). Однако обращают на себя внимание малое количество случаев (n=101) и отсутствие пользователей со сроком 10 лет и более. Кроме того, исследование проводилось в Японии, отличающейся по стандарту связи от Европы и США.

L. Klæboe et al. [14] в исследовании установили снижение риска от рассматриваемого фактора. При анализе 45 случаев невриномы слухового нерва и данных контрольной группы численностью 358 человек ОШ составило 0,5 (ДИ 0,2–1,0). Сходные данные авторы констатируют также для глиом и менингиом. При детальном анализе исследования отмечено, что независимо от группирующего фактора значения ОШ были меньше единицы. Это может указывать на наличие систематической ошибки в данном исследовании.

В исследовании H. C. Christensen et al. [15], выполненном в рамках Interphone, установлено, что у пользователей МТ размеры невриномы слухового нерва (1,66)

достоверно ($p=0,03$) превышали размеры опухоли у тех, кто не пользовался МТ (1,39). В исследование вошли 252 случая глиом и 175 случаев менингиом. Статистически достоверных данных о повышении риска развития глиом и менингиом в данном исследовании не получено.

S.J. Herworth et al. [16] изучили 966 случаев глиом. Были получены статистически достоверные данные для риска развития опухоли на стороне использования МТ: ОШ=1,2 (ДИ 1,02–1,5), а при сроке 10 лет и более: ОШ=1,6 (0,9–2,8).

Аналогичные данные получены J. Schuz et al. [9, 17], которые проанализировали 366 случаев глиом и 381 случай менингиом. Статистически значимые результаты получены у пользователей со сроком 10 лет и более для случаев глиом: ОШ=2,2 (ДИ 0,9–5,1). Кроме того, отдельно для женщин с высококачественной глиомой ОШ=2,0 (ДИ 1,1–3,5) при «обычном» пользовании МТ.

Важно, что при анализе всех данных, полученных в рамках исследования Interphone, опубликованных A. Lahkola et al. [18], ОШ развития опухолей на стороне преимущественного использования МТ для пользователей со сроком 10 лет и более составило 1,4 (ДИ 1,01–1,9), $p=0,04$.

Метаанализ риска развития опухолей на стороне преимущественного использования МТ при сроке 10 лет и более, проведенный для невриномы слухового нерва S. Lonn et al. [19], M.J. Schoemaker et al. [10] и L. Hardell et al. [4], показал, что ОШ=2,4 (ДИ 1,1–5,3); для глиомы — S. Lonn et al. [14], S.J. Herworth et al. [8], L. Hardell et al. [3], A. Lahkola et al. [18] — ОШ=2,0 (ДИ 1,2–3,4); для менингиомы — S. Lonn et al. [10] и L. Hardell et al. [3] — ОШ=1,7 (ДИ 0,99–3,1).

Выводы

- ♦ В исследованиях с достаточным количеством наблюдений, грамотно подобранными контрольными группами определяются статистически значимые результаты. Различия наиболее ярко проявляются при сроке пользования мобильным устройством 10 лет и более.

- ♦ Наиболее значимые различия устанавливаются для опухолей на стороне использования мобильных устройств, в то время как значимых различий для противоположной стороны при этом не наблюдается.

- ♦ Полученные в рассмотренных исследованиях данные позволяют отнести излучение мобильных телефонов к факторам риска развития опухолей головного мозга: невриномы слухового нерва, глиомы и менингиомы. Подобная ситуация определяет необходимость проведения масштабного исследования воздействия излучения средств мобильной связи на возможность возникновения патологических процессов головного мозга (глиобластом), включая соотношения времени общего воздействия и воздействия продолжительностью более 5 мин в динамическом периоде наблюдения до 5 лет.

- ♦ Объективное выполнение подобных исследований должно быть реализовано в формате независимого стартапа на основе программного комплекса, который устанавливается на мобильные телефоны и в автономном режиме фиксирует как общую, так и «токсичную» сумму разговоров. При этом каждый участник проекта должен проходить интерактивное анкетирование, по результатам которого будут предложены рекомендации для ранней диагностики патологического процесса.

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

Мультидисциплинарный подход к лечению хронической неспецифической боли в спине. Разбор клинического случая

Д.М.Н. О.Е. Зиновьева, Д.О. Рожков

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

РЕЗЮМЕ

Среди причин утраты трудоспособности и в целом по совокупности экономических потерь боль в спине за последние пять лет вышла на 1-е место. В каждом случае обращения пациента с болью в спине следует определить основной патогенетический механизм боли. При этом необходимо проведение тщательного соматического и неврологического дообследования. В статье обсуждаются преимущества мультидисциплинарного подхода при лечении пациентов с хронической неспецифической болью в спине. Программа лечения, основанная на сочетании медикаментозной и немедикаментозной терапии, позволяет получить значимый обезболивающий эффект. Особое внимание в случаях хронического болевого синдрома должно быть уделено методикам когнитивно-поведенческой терапии и кинезиотерапии. Комплексный мультидисциплинарный подход в случаях хронической неспецифической боли в спине дает возможность эффективно купировать болевой синдром, восстановить физическую и социальную активность пациентов. Представленный в статье клинический случай может служить доказательством эффективности комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению хронического болевого синдрома в нижней части спины.

Ключевые слова: хроническая боль в спине, мультидисциплинарный подход, когнитивно-поведенческая терапия.

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Рожков Д.О. Мультидисциплинарный подход к лечению хронической неспецифической боли в спине. Разбор клинического случая // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 93–96.

ABSTRACT

Multidisciplinary approach to the treatment of chronic nonspecific back pain. Analysis of the clinical case
Zinovieva O.E., Rozhkov D.O.

Sechenov University, Moscow

Over the last five years back pain has come to first place among the causes of disability and overall economic loss. In each case of the treatment of the patient with the back pain the main pathogenetic mechanism of pain should be determined. In each case, a thorough somatic and neurological follow-up examination is necessary. The article discusses the advantages of a multidisciplinary approach in the treatment of patients with chronic nonspecific back pain. The program of treatment, based on a combination of drug and non-pharmacological therapy, allows to get a significant analgesic effect. Particular attention in cases of chronic pain syndrome should be given to methods of cognitive-behavioral therapy and kinesiotherapy. Complex multidisciplinary approach in cases of chronic nonspecific back pain makes it possible to effectively stop pain syndrome, restore physical and social activity of patients. The clinical case, presented in the article, can serve as an evidence of the effectiveness of an integrated multidisciplinary approach to the treatment of chronic low back pain syndrome.

Key words: chronic back pain, multidisciplinary approach, cognitive-behavioral therapy.

For citation: Zinovieva O.E., Rozhkov D.O. Multidisciplinary approach to the treatment of chronic nonspecific back pain. Analysis of the clinical case // RMJ. 2018. № 4(II). P. 93–96.

Эпизоды боли в спине ежегодно возникают у 36% взрослого населения, регрессируют самостоятельно или на фоне лечения в 54–90% случаев, однако у 24–80% пациентов отмечаются рецидивы боли в течение года [1]. Среди причин утраты трудоспособности и в целом по совокупности экономических потерь боль в спине за последние пять лет вышла на 1-е место [2]. Пик заболеваемости приходится на зрелый возраст от 30 до 59 лет, после 65 лет частота случаев боли в спине снижается. Факторами риска хронизации боли являются низкий уровень образования, коморбидные тревожные и депрессивные расстройства, длительные статические нагрузки, профессиональные вредности, в первую очередь вибрации.

Важное значение при оказании помощи пациентам с острым и хроническим болевым синдромом имеет преемственность на каждом этапе. Первостепенной задачей врача является адекватное обезболивание, позволяющее поддерживать привычный уровень физической активности, преодолеть кинезиофобию, поверить в возможность выздоровления.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

В каждом случае обращения пациента с болью в спине следует определить основной патогенетический механизм боли: является ли боль скелетно-мышечной или вызвана какой-либо специфической причиной (травмой, инфекционным заболеванием позвоночника, новообразованием и др.). При первичном осмотре для этого разработана система «красных флажков», определяющих объем дообследования [3].

«Красные флажки» – признаки серьезной патологии при болях в спине:

- возраст дебюта боли старше 55 лет и моложе 20 лет;
- злокачественное новообразование в анамнезе;
- сохрание боли в покое;
- значимая травма в недавнем анамнезе;
- беспричинное снижение веса;
- отсутствие улучшения через 1 мес. оптимального лечения;
- лихорадка, потливость, сопровождающие болевой синдром;

- болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков;

- ВИЧ-инфекция, употребление внутривенно наркотических веществ в анамнезе, лечение иммуносупрессантами (в частности, кортикостероидами);

- симптомы поражения спинного мозга (чувствительные расстройства на туловище и в конечностях («проводниковые нарушения чувствительности»), слабость в конечностях, тазовые расстройства);

- симптомы поражения корешков конского хвоста (нарушение чувствительности в аногенитальной области, тазовые расстройства, слабость в ногах) или отдельных шейных, поясничных и крестцовых корешков (иррадиация боли в руку или ногу, сочетающаяся со снижением силы и нарушениями чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка).

В каждом из вышеперечисленных случаев необходимо проведение тщательного соматического и неврологического дообследования, включая методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ)). В действующих клинических рекомендациях при отсутствии «красных флажков» дообследование не рекомендуется [4], однако в реальной клинической практике невозможно представить назначение лечения без предварительного обследования. Но, направляя пациента на МРТ, КТ или другое исследование, необходимо четко разъяснить преследуемую цель, например исключить вторичные болевые синдромы. Следует помнить, что выявление дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике не коррелирует с выраженностью клинической симптоматики и не позволяет достоверно судить о генезе болевого синдрома. Каждый больной должен быть правильно информирован врачом с целью избежать ложных представлений о природе болевого синдрома. Как показывает клиническая практика, пациенты либо не имеют информации, либо получают ее из недостоверных источников [5].

При определении тактики ведения пациентов с болью в спине важное значение имеет анализ факторов риска хронизации болевого синдрома, так называемые «желтые флажки», «препятствия к выздоровлению». К ним относят:

- депрессивные расстройства (депрессия, тревога, страдания и сходные эмоции, связанные с болью и ограничением подвижности);

- фоновую хроническую боль в спине или другой локализации;
- избегание пугающих ситуаций (настрой, стиль мышления и представления, направленные на избегание боли и ассоциированных с болью функциональных нарушений);
- особенности преодоления стресса (пассивное преодоление стресса, связанного с болью в спине, шее и функциональными ограничениями);
- «болевое» мышление (усугубление ощущений, связанных с болью и функциональными нарушениями);
- плохая оценка собственного состояния здоровья (собственная плохая оценка состояния здоровья в связи с хронической болью и функциональными нарушениями, развитием нового приступа боли в спине и кинезиофобией);
- ожидание лечения, не требующего собственного активного участия, а не того лечения, в котором задействован пациент.

Каждый из описанных симптомов должен насторожить врача, поскольку определяет прогноз заболевания. Не стоит ограничиваться формальным назначением препаратов первой линии, представленной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и миорелаксантами при выявлении высокого риска хронизации болевого синдрома, важно немедленно приступить к коррекции выявленных психоэмоциональных нарушений.

Лечение

Всегда следует обсуждать с пациентом возможности немедикаментозного лечения боли, включающего физическую реабилитацию, рациональный режим труда и отдыха, ортопедическую коррекцию рабочего места, учитывая их эффективность и низкий риск побочных реакций [6].

Фармакотерапия хронической боли включает НПВП (селективные и неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа), миорелаксанты центрального действия. В случаях недостаточной эффективности назначаются антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин) [7]. Важным в терапии болевого синдрома является максимально быстрое наступление обезболивающего эффекта, что достигается при использовании локальных инъекционных техник (ЛИТ) местного анестетика и глюкокортикостероида. Анальгетический эффект ЛИТ позволяет врачу определить источник боли, а пациенту вернуть уверенность в благоприятном прогнозе его заболевания [8].

Клинический случай

Пациентка М., 56 лет, предъявляла жалобы на боль в поясничном отделе позвоночника интенсивностью до 6–7 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), иррадиирующую в заднюю поверхность левого бедра и голень.

Анамнез заболевания: периодические боли в поясничном отделе позвоночника беспокоят в течение длительного времени, провоцируются длительной статической нагрузкой. С целью купирования болевого синдрома пациентка ранее принимала НПВП с положительным эффектом. В течение последних полутора лет боли в пояснице стали ежедневными интенсивностью 3–4 балла по ВАШ, усиливаясь до 5–6 баллов во второй половине дня после долгой работы за компьютером. Лечилась амбулаторно, терапия включала короткие курсы НПВП, миорелаксантов,

физиотерапевтических процедур. Отмечалось кратковременное снижение интенсивности боли до 1–2 баллов.

Настоящее обострение началось 3 мес. назад, когда после неловкого движения появилась простреливающая в левую ногу боль интенсивностью до 7–8 баллов по ВАШ. Амбулаторно проведено обследование, включая МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, по данным которого выявлены экзтрузии и протрузии межпозвоночных дисков, спондилоартроз на всех уровнях. В связи с наличием протрузии межпозвоночного диска L5–S1 рекомендовано обращение к нейрохирургу. Проведенное лечение, включавшее НПВП, миорелаксанты, хондропротектор, оказалось неэффективным, и пациентка обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, достигнутая нормотензия.

Соматический статус: повышенного питания, артериальное давление — 125/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 72 уд/мин.

Неврологический статус: в сознании, контактна, в месте и времени ориентирована правильно. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы — без патологии. Сила во всех группах мышц достаточная. Чувствительных нарушений не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тазовых нарушений нет.

Учитывая отсутствие очаговой неврологической симптоматики, «красных флажков», особое внимание уделено оценке *вертеброневрологического статуса*. Использовались специальные приемы, оценивающие подвижность различных отделов позвоночника. Объем движений в шейном и грудном отделах позвоночника не ограничен. Пробы на выявление мышечно-тонического синдрома изменений не выявили. Движения в поясничном отделе позвоночника ограничены во всех направлениях из-за боли. Напряжение и болезненность при пальпации паравертебральных мышц в поясничном отделе позвоночника. Положительный тест Шобера: уменьшение расстояния между двумя заранее отмеченными точками при наклоне туловища вперед. При исследовании движений в крестцово-подвздошных сочленениях (КПС) выявлен симптом опережения в левом КПС. Резкая болезненность при пальпации проекции левого КПС и положительная проба Патрика (ногу, лежащего на спине пациента, согнутую в коленном и тазобедренном суставах, отводят и ротируют наружу, фиксируя пятку на колене другой ноги, а руки исследователя упираются на колено и крыло противоположной подвздошной кости) указывают на вовлечение в патологический процесс суставно-связочного аппарата. Положительная проба Бонне — Бобровниковой слева: иррадиация боли в ногу, не ниже колена, при пальпации проекции грушевидной мышцы в положении пациента лежа на животе и согнутой на 90° в коленном суставе и ротированной наружу в тазобедренном суставе исследуемой ноги — свидетельствует о миофасциальном болевом синдроме грушевидной мышцы. Положительный симптом Ласега слева, регрессирующий при постизометрической релаксации ягодичных мышц, является проявлением мышечно-тонического, а не корешкового синдрома.

Основываясь на результатах обследования, сделан вывод, что боль у наблюдаемой пациентки имеет скелетно-мышечное происхождение с триггерами в левом КПС и левой грушевидной мышце.

Учитывая длительность течения болевого синдрома, *психологический статус* больной был оценен с использо-

ванием стандартизированных шкал и опросников. Результат исследования по опроснику Освестри составил 60%, что свидетельствует о значительном негативном влиянии боли на повседневную жизнь пациентки. *Тест Спилберга*: умеренный уровень личностной тревожности, высокий уровень ситуационной тревожности. Шкала депрессий Бека: тяжелая депрессия. Госпитальная шкала тревоги и депрессии: клинически выраженная тревога и депрессия.

На основании клинического неврологического, ортопедического и нейропсихологического обследования установлен **клинический диагноз**: хроническая вертеброгенная люмбоишиалгия на фоне дисфункции левого крестцово-подвздошного сочленения, синдрома грушевидной мышцы. Тревожно-депрессивный синдром.

Полученные данные легли в основу **тактики ведения** пациентки. «Желтые флажки» (высокий уровень влияния боли на повседневную активность, выраженная тревога и депрессия) расценены как основные факторы хронизации болевого синдрома, без преодоления которых адекватное обезболивание и постепенная физическая активизация были бы непродолжительны и, возможно, неэффективны.

Подробный опрос пациентки, направленный на выяснение оценки своего состояния, мнения о причинах и прогнозе заболевания, выявил неадаптивные представления о механизмах и прогнозе болевого синдрома. Одной из причин формирования такого представления стало направление на МРТ. Изначально больной не разъяснили цели проводимого исследования, а результаты не были адекватно интерпретированы, в связи с чем, учитывая многочисленные изменения в анатомических структурах позвоночника, пациенткой был сделан неверный вывод о наличии у нее тяжелого, неизлечимого заболевания. Следуя распространенному мнению, что при наличии боли любая физическая нагрузка приведет к значительному ухудшению состояния, чтобы обезопасить себя, пациентка значительно ограничила двигательный режим, снизила профессиональную, социальную и бытовую активность. Учитывая изменения эмоционального состояния больной, выявлена связь усиления боли со стрессовыми ситуациями, определен ряд рентгенов установок. Все полученные данные были включены в программу дальнейших сессий когнитивно-поведенческой терапии (КПТ).

Пациентке представлены возможные варианты развития хронической боли в спине и на основании проведенного нейроортопедического тестирования разъяснены конкретные в ее случае причины боли (мышечно-тонический синдром, поражение КПС). Далее в доступной форме были истолкованы цели проведения и результаты МРТ, сделан акцент на отсутствии связи между изменениями анатомических структур позвоночника и выраженностью боли, указано, что боль во время движения не является следствием прогрессирующего повреждения тканей. Проведенная беседа была построена в формате КПТ, а для наглядности изложения использован адаптированный для пациентов демонстрационный материал.

Большое внимание уделено определению целей терапии: уменьшение интенсивности боли, увеличение двигательной активности, возвращение к труду, улучшение качества жизни. Обсужденный с пациенткой план лечения включал: продолжение сессий КПТ, занятия лечебной гимнастикой, тренировки с постепенным увеличением интенсивности и сложности упражнений, улучшение эргономики

рабочего места, включая расположение монитора, клавиатуры, рабочего кресла и пр., регулярное выполнение комплекса упражнений на рабочем месте.

За время пребывания в стационаре проведен курс медикаментозной терапии: НПВП (ацеклофенак 100 мг 2 р./день) продолжительностью 10 дней, миорелаксанты (tizанидин 2 мг 3 р./день) длительностью 14 дней, ЛИТ раствором новокаина 0,5% 2,0 мл и раствором дексаметазона 4 мг левого КПС под рентгеновским контролем, левой грушевидной мышцы раствором лидокаина 2% 1,0 мл и раствором дексаметазона 4 мг под контролем электромиографии. Обсуждался вопрос о назначении антидепрессанта в случае недостаточной эффективности лечения. После проведенной ЛИТ пациентка отметила снижение интенсивности боли в спине на 70% от исходных значений. Курс лечения включал также ежедневные занятия лечебной гимнастикой, 5 сессий КПТ. На фоне комплексной терапии пациентка отметила снижение интенсивности боли до 2–3-х баллов по ВАШ, отсутствие ее нарастания при длительной статической нагрузке. Учитывая достигнутые результаты, решение вопроса о назначении антидепрессанта отложено на более поздний срок, на случай недостаточной эффективности немедикаментозной терапии психоэмоциональных нарушений. Пациентка смогла вернуться к профессиональной деятельности. В течение последующих 3-х месяцев были продолжены сессии КПТ с частотой 1 р./нед., пациентка ежедневно выполняла комплекс лечебной гимнастики, соблюдала рекомендации по рациональной организации рабочего места. За время наблюдения хронический болевой синдром регрессировал, отмечались периодические боли в пояснице при длительной статической нагрузке и невыполнении лечебной физкультуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай может служить доказательством эффективности комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению хронического болевого синдрома в нижней части спины. Работа с пациенткой проводилась в нескольких направлениях: адекватное обезболивание с использованием локальной инъекционной терапии, психотерапия хронической боли, позволившая пациентке контролировать боль, кинезиотерапия, подкрепляемая приемами когнитивно-поведенческой терапии, при помощи которой преодолена кинезиофобия. В процессе лечения одновременно участвовали врач-невролог, психотерапевт, кинезиотерапевт, нейрохирург.

Подводя итоги, следует отметить, что эффективная терапия хронического болевого синдрома повышает приверженность пациента лечению и профилактическим мероприятиям, укрепляет доверие к врачу. Рекомендованная рациональная организация рабочего пространства и регулярная лечебная гимнастика составляют основу профилактики рецидива боли.

Литература

1. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain // Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010. Vol. 24(6). P.769–781.
2. Buchbinder R., Blyth F.M., March L.M. et al. Placing the global burden of low back pain in context. Best Practice & Research // Clinical Rheumatology. 2013. Vol. 27(5). P.575–589.
3. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МедПресс. 2009. 302 с. [Alekseev V.V., Barinov A.N., Kukushkin M.L., i dr. Bol': rukovodstvo dlja vrachej i studentov / pod red. N.N. Jahno. M.: «MedPress». 2009. 302 s. (in Russian)].

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



XI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018

5–6 июня 2018 г., Москва

Уважаемые коллеги!

Национальное общество профилактической кардиологии приглашает вас принять участие в работе XI Международной конференции «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018», которая состоится 5–6 июня 2018 года в Москве.

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения г. Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза.

Конференция аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Основные научно-практические направления конференции

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпидемиологические аспекты
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония: новые подходы
- Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
- Проблема приверженности кардиологических пациентов терапии
- Ожирение и сахарный диабет
- Эффективные подходы к предотвращению мозговых инсультов
- Вторичная профилактика ИБС и цереброваскулярной патологии
- Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
- Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
- Актуальные вопросы борьбы с курением и другими зависимостями
- Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
- Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля
- Роль центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой в оказании помощи лицам высокого риска и больным сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Спортивная медицина: новые подходы и технологии
- Социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения

Научная программа конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, телеконференции, мастер-классы, стендовые доклады, конкурс молодых ученых и конкурс на лучший постерный доклад.

Победители Конкурса молодых ученых и Конкурса на лучший постерный доклад награждаются дипломами Общества профилактической кардиологии и ценными призами.

Полная научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru в начале мая 2018 года.

Информация о мероприятии представлена на сайтах www.cardioprevent.ru, www.scardio.ru, на сайтах наших информационных партнеров, а также в журналах «Кардиология» и «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Профилактическая медицина», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

Адрес оргкомитета:

ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 247
Тел./факс +7 (499) 553-69-32, e-mail: cardioprevent@gnicpm.ru

Ответственный секретарь конференции – Аушева Аза Камбулатовна, тел. +7 (499) 553-68-71, aausheva@gnicpm.ru

Головокружение?

Предложите своим
пациентам надёжное
средство!



- ✓ Не менее эффективно, чем бетагистин и дименгидринат.^{1, 2, 3}
- ✓ Эффективное и хорошо переносимое средство от головокружения.



Компоненты препарата оказывают комплексное действие на вестибулярный аппарат, систему капиллярного кровотока и цнс

1. Weiser M, Strösser W, Klein P. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124(8):879-885.
3. Weiser M, Strösser W. Der Allgemeinarzt 2000;22(13):692-694.

2. Wolschner U, Strösser W, Weiser, M, Klein P. Biol Med 2001;30:184-190.

Vertigoheel® Регистрационный номер: П N012400/01 капли для приема внутрь гомеопатические, П N012400/02 таблетки для рассасывания гомеопатические. Показания к применению: головокружения различного происхождения, в т.ч. головокружения, связанные с укачиванием в транспорте. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания (в связи с недостаточностью клинических данных). Возраст до 18 лет в связи с недостаточностью клинических данных. С осторожностью: заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма и заболевания головного мозга. Таблетки – недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Капли: По 10 капель, растворив в 100 мл воды, 3 раза в день. При острых внезапных приступах головокружений и тошноты принимать сначала по 10 капель каждые 15 минут (не более 2 часов). Курс терапии 2-3 недели. Для профилактики и лечения головокружений при пользовании транспортом принимать по 10 капель каждые 15 минут за 1 час до поездки и во время поездки. Таблетки: По 1 таблетке 3 раза в день. Таблетку следует держать во рту до полного рассасывания. При острых внезапных приступах головокружений и тошноте сначала по 1 таблетке каждые 15 минут (не более 2 часов). Курс терапии 2-3 недели. Для профилактики и лечения головокружений при пользовании транспортом по 1 таблетке каждые 15 минут за 1 час до поездки и по мере необходимости в течение 1 часа во время поездки. Затем принимать по 1 таблетке 3 раза в день. При необходимости, после консультации с врачом, препарат может быть назначен в дозировке по 3 таблетки 3 раза в день. При недостаточной эффективности препарата необходимо обратиться к врачу. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: без рецепта.



Реклама

Биологише Хайльмиттель
Хеель ГмБХ, Германия
www.heel-russia.ru
www.heel.com

Хеель РУС
115035, Москва,
Комодаминская наб. 52 стр.3

-Heel