

УДК 616.8:615.03
ББК 56.12
С44

Информация об авторах

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой неврологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, главный невролог Санкт-Петербурга.

Демьяновская Екатерина Геннадьевна, невролог, кандидат медицинских наук; ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН

Скоромец, А.А.

С44 Лекарственная терапия неврологических больных / А.А. Скоромец, Е.Г. Демьяновская. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. — 280 с.

ISBN 978-5-9986-0310-5

В книге представлены объективные аспекты применения современных схем лекарственной терапии пациентов в неврологической клинике. Обобщены и систематизированы результаты последних отечественных и зарубежных исследований эффективности и безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ, для терапии неврологических и смежных заболеваний. Рассмотрены консервативные методики и схемы интервенционной терапии в неврологии.

Книга предназначена прежде всего для практикующих неврологов, также представит интерес для психиатров, реаниматологов, травматологов, терапевтов, врачей других специальностей. В силу содержания научного материала будет полезна для аспирантов и соискателей при написании научных работ.

УДК 616.8:615.03
ББК 56.12

ISBN 978-5-9986-0310-5

© Скоромец А.А., Демьяновская Е.Г., 2017
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Современные лекарственные препараты в клинической неврологии (вместо предисловия)	8
Классификация основных лекарственных препаратов	22
Опыт применения инновационных схем фармакотерапии	30
Тромболизис и вазоактивная терапия в остром и последующих периодах острого нарушения мозгового кровообращения	34
Нарушения мозгового кровообращения как полимодальные поражения центральной нервной системы	52
Место нейротекции в коррекции острой и хронической ишемии головного мозга	55
Геморрагический инсульт и субарахноидальные кровоизлияния. Внутримозговые гематомы	70
Первичная и вторичная цитотекция при ОНМК	73
Эффекты тормозных нейротрансмиттеров с современных позиций нейрометаболической регуляции	87
Стабилизация вегетативной нервной системы как этап нейрореабилитации	117

Рациональная фармакотерапия внутримозговых кровоизлияний.....	124
Поражения периферических нервов.....	128
Скелетно-мышечные болевые синдромы.....	150
Базисная терапия головокружения.....	177
Лекарственные средства для лечения паркинсонизма.....	180
Симптоматическое лечение болезни Паркинсона.....	185
Симптоматическое лечение идиопатического синдрома беспокойных ног.....	187
Современные противосудорожные средства.....	193
Головная боль.....	208
Лекарственные препараты для специфической профилактики клещевого энцефалита.....	214
Недементные когнитивные нарушения и деменция.....	219
Дифференцированная терапия боли.....	229
Нестероидные противовоспалительные препараты.....	229
Нейропатическая боль.....	242
Локальная инъекционная терапия.....	246
PRP-терапия.....	250
Глюкокортикоиды.....	253
Препараты полимодального действия.....	260
Заключение.....	263
Литература.....	266

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АМФ	— аденозинмонофосфат
АПА	— антиперекисная активность плазмы
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АСК	— ацетилсалициловая кислота
АТФ	— аденозинтрифосфат
АЧТВ	— активированное частичное тромбиновое время
БА	— болезнь Альцгеймера
БП	— болезнь Паркинсона
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала
ВКЭ	— вирус клещевого энцефалита
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВСА	— внутренняя сонная артерия
ГАМК	— γ -аминомасляная кислота
ГББ	— γ -бутиробетаин
ГИ	— геморрагический инсульт
ГС	— глюкозаминсульфат
ДПН	— диабетическая полиневропатия
ДЭ	— дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт

ТРОМБОЛИЗИС И ВАЗОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ПЕРИОДАХ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В клинике неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова накоплен многолетний опыт лечения больных с инфарктами мозга по ишемическому и геморрагическому типу (ОНМК), а также преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК).

Преходящие нарушения мозгового кровообращения, в том числе транзиторная ишемическая атака (ТИА), — внезапно возникающий и полностью регрессирующий за 24 ч эпизод неврологического дефицита, клиника которого указывает на расстройство кровообращения в бассейне определенной мозговой артерии. В соответствии с принятой в нашей стране классификацией ПНМК делят на ТИА, проявляющиеся преимущественно очаговыми симптомами, и церебральные сосудистые кризы, манифестирующие в основном общемозговыми симптомами. До верификации ПНМК лечебные мероприятия следует проводить как при мозговом инсульте: коррекция реологии и эндотелиальной дисфункции, медиаторного дисбаланса, а также стимуляция собственных репаративных возможностей ткани мозга. В клинике неврологии и ней-

рохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова отработан алгоритм введения современных препаратов: Кортексин 10 мг в/м, через 3 ч Глиатилин 1000 мг в/в капельно на 200 мл физиологического раствора. Противоотечным эффектом обладает также L-лизина эсцинат в дозе 5–10 мл внутривенно капельно на физиологическом растворе (200 мл) или Реамберине. Этот препарат снижает активность лизосомальных гидролаз, предупреждает расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и в окружающей соединительной ткани, нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость, улучшает венозный отток.

Параллельно этой терапии при наличии нарушений речи, пирамидной недостаточности или других проводниковых и очаговых синдромов срочно выполняются исследования по диагностике возможного тромбоза мозговой артерии и решении вопроса о целесообразности проведения системного тромболизиса (внутривенное введение альтеплазы) или селективного тромболизиса (в ходе которого при церебральной ангиографии доставляют тромболитик непосредственно к окклюзированному сосуду). Тромболизис — высокоэффективный метод лечения ОНМК по атеротромботическому типу. Почти у половины больных, которым проводили тромболизис, регресс неврологических симптомов наблюдали непосредственно «на игле». Эффективное и безопасное лизирование тромба может быть осуществлено только в первые 3 ч после тромбирования церебрального сосуда. Альтеплаза вводится по 1 мг/кг массы тела (максимальная доза 90 мг): 10% дозы вводится внутривенно болюсно в течение 1 мин, остальная доза внутривенно капельно в течение 1-го часа. В клинике неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова спустя 2 ч вводят Кортексин 20 мг внутримышечно, а еще через 2 ч больной принимает одну капсулу Глиатилина (400 мг). При этом рекомендуется следить за

питанием с достаточным поступлением жидкости (можно назначить 200,0 Нутридринка). Показания для проведения системного тромболизиса при остром ишемическом инсульте в нашей клинике следующие: возраст от 18 до 80 лет; симптомы и признаки клинического диагноза ишемического инсульта; не более 3,5 ч от начала появления первых клинических симптомов или признаков; отсутствие регресса неврологических знаков перед началом терапии; наличие очага ишемии мозга (ишемического отека) по данным КТ/МРТ.

Насчитывается порядка 30 противопоказаний к проведению системного тромболизиса, среди которых:

- возраст пациента менее 18 или более 80 лет;
- неизвестный срок начала заболевания либо если известно, что от начала инсульта прошло более 4,5 ч;
- наличие признаков внутричерепного кровоизлияния по данным КТ или субарахноидальной геморагии по данным клиники и состояния ликвора при люмбальной пункции;
- значимое клиническое улучшение перед предполагаемым началом терапии (более 3 баллов по шкале инсульта NIH);
- количество тромбоцитов менее 100 тыс./мкл;
- перенесенный инсульт, хирургическая операция или тяжелая травма головы в предшествующие 3 мес.;
- малый неврологический дефицит (шкала инсульта NIH менее 5 баллов), или, напротив, тяжелый инсульт (более 25 баллов по шкале инсульта NIH), или большой объем очага ишемии (больше 2/3 зоны васкуляризации средней мозговой артерии по данным КТ);
- применение гепарина в предшествующие 48 ч;
- значения АЧТВ выше нормы;
- уровень тромбоцитов менее 100 тыс. мм³;
- гликемия менее 2,8 ммоль/л;
- инсульт в анамнезе на фоне сахарного диабета;

- верифицированный геморрагический диатез;
- новообразования с повышенным риском кровотечения;
- подозрение на расслоение аорты;
- бактериальный эндокардит;
- тяжелые заболевания печени с явлениями цирроза, почек с почечной недостаточностью и гемодиализом;
- потребность в антиагрегантах на момент инфузии и в течение 24 ч после нее;
- неизвестный анамнез;
- беременность.

Ниже представлен образец протокола проведения тромболизиса (табл. 1).

Протокол ведения системного тромболизиса предполагает строгую оценку показаний и противопоказаний, соблюдение временного интервала для введения препарата (начало не позднее 4,5 ч после появления первых симптомов), соответствие параметров центральной гемодинамики пациента безопасному уровню (менее 185 и 110 мм рт. ст.) на момент начала терапии.

Для обеспечения процедуры системного тромболизиса необходима постановка кубитального периферического венозного катетера.

Схема введения тромболитика Актилизе:

- рекомендуемая доза — 0,9 мг/кг массы тела (максимально 90 мг);
- 10% вводится в/в струйно в течение 1-й минуты;
- 90% вводится в/в капельно в течение 1-го часа.

При неэффективности системного тромболизиса и возможности выполнить церебральную ангиографию целесообразно применение селективного тромболизиса: к месту тромба по катетеру вводится всего 20 мг альтеплазы, из них 1 мг после реканализации (восстановления кровотока) дистальнее места бывшей окклюзии, 1 мг непосредственно в тромб, оставшаяся доза вводится непосредственно перед тромбом через инфузамат в течение 1-го

Таблица 1. Протокол ведения системного тромболизиса

ФИО												
№ истории болезни												
Дата и время поступления	Дата				2	0	1		Время		:	
1. АНАЛИЗЫ КРОВИ: НВ _____ Эр _____, лейкоциты _____, тромбоциты _____, глюкоза _____ Коагулограмма: АЧТВ крови _____, МНО _____												
2. КТ головн. мозга	Дата				2	0	1		Время		:	
3. Осмотр невролога и оценка по шкале NIHSS												
4.		Вес больного (анамнез)										
5. Установка кубитального периферического венозного катетера												
6. Измерение АД на обеих руках		справа				слева						
7. Оценка критериев включения/исключения ⇒												
Критерии включения/исключения (любой из ответов «да» означает исключение пациента из процедуры тромболизиса)												
	Возраст выходит за рамки от 18 до 80 лет											
	Время более 4,5 ч от начала заболевания до начала ТЛТ или отсутствие точных сведений о времени начала заболевания											
	Наличие признаков внутричерепного кровоизлияния при КТ-исследовании											
	Клинические признаки САК, даже если нет данных за него при КТ/МРТ, а также состояние после САК											
	Значимое (более 3 баллов по шкале NIHSS) клиническое улучшение перед началом ТЛТ											
	Малый неврологический дефицит (NIHSS менее 5 баллов), тяжелый инсульт (NIHSS более 25 баллов)											
	Судорожный припадок в дебюте инсульта											
	Применение гепарина в предшествующие 48 ч, если в данный момент времени повышено активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ)											
	Повышение больше нормы значения тромбопластинового времени											

	Инсульт в анамнезе на фоне сопутствующего сахарного диабета
	Перенесенный инсульт или тяжелая травма головы в течение последних 3 мес.
	Количество тромбоцитов менее 100 000/мкл
	Систолическое АД выше 185 мм рт. ст., или диастолическое АД выше 105 мм рт. ст., или необходимо применение интенсивной терапии (внутривенное введение препаратов) для снижения АД до этих границ
	Уровень глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л или более 22,5 ммоль/л
	Диагностированный геморрагический диатез
	Одновременный прием пероральных антикоагулянтов, например варфарина. Допускается введение препарата при международном нормализованном отношении < 1,3
	Кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес.
	Заболевания ЦНС в анамнезе: новообразования, аневризма; состояние после оперативного вмешательства на головном и спинном мозге любой давности
	Геморрагическая ретинопатия (в т. ч. при сахарном диабете), на которую могут указывать нарушения зрения или другие геморрагические заболевания глаз
	Длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация, роды в течение предыдущих 10 дней, недавняя произведенная пункция несжимаемых кровеносных сосудов (например, подключичная и яремная вена)
	Бактериальный эндокардит; перикардит
	Острый панкреатит
	Документально подтвержденная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес., эрозия пищевода
	Аневризмы артерий, врожденные пороки развития артерий и вен
	Новообразования с повышенным риском кровотечения
	Тяжелые заболевания печени, включая печеночную недостаточность, цирроз печени, портальную гипертензию (с варикозным расширением вен пищевода), активный гепатит
	Обширное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение последних 3 мес.

часа; при проведении селективного тромболизиса каждые 20 мин выполняется ангиография для фиксации места нахождения катетера, профилактики и лечения возможного спазма и оценки результатов тромболизиса. Эффективность тромболизиса повышается при введении Кортекси-на (20 мг внутримышечно) или Цераксона в дозе от 1000 до 2000 мг спустя 40 мин после еды.

Перечисленные противопоказания и высокий риск геморрагических осложнений значительно ограничивают применение тромболизиса в нейрореанимации. В связи с этим значимая роль отводится рациональной антиагрегантной терапии и улучшению реологических свойств крови в острейшем и дальнейших периодах ишемического инсульта.

Ацетилсалициловая кислота как антиагрегант. Впервые в мировой клинической практике начали использовать малые дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) по 1 мг на 1 кг массы тела в сутки у больных с васкулярно-церебральной патологией на фоне артериальной гипертензии в НИИ неврологии РАМН. Опыт этой клиники показал быстрое и стойкое устранение гиперагрегации тромбоцитов вследствие почти трехкратного снижения изначальной концентрации тромбоксана А₂ в крови вне зависимости от пола больных и вида ишемического нарушения мозгового кровообращения. В исследование были включены пациенты с ТИА и перенесшие ишемический инсульт (Суслина З.А. и соавт., 1983).

В 2002 году в журнале Antithrombotic Trialists' Collaboration были опубликованы результаты метаанализа 287 рандомизированных клинических исследований у 135 тыс. пациентов, в которых было показано, что при назначении АСК как антиагреганта отмечено снижение на 25% риска развития сердечно-сосудистых осложнений: нефатального инфаркта миокарда и нефатального мозгового инсульта. Регулярный прием АСК рекомендуется при наличии открытого овального окна или аневризмы предсердной перегородки.

Применение АСК при сахарном диабете диктуется высокой частотой атеросклеротического поражения сосудов при данном заболевании. Современные европейские рекомендации (European Society of Cardiology, 2013) по применению АСК не делают различий в ее назначении между пациентами с ишемической болезнью сердца и больными сахарным диабетом. Американская диабетологическая ассоциация рекомендует АСК в дозе от 81 до 325 мг для вторичной профилактики поражений крупных сосудов у больных диабетом старше 30 лет, сочетающихся с компонентами метаболического синдрома, такими как избыточная масса тела ($> 28 \text{ кг/м}^2$ для женщин и $> 27,3 \text{ кг/м}^2$ для мужчин), атерогенная дислипидемия, высокое АД, отягощенный анамнез по ИБС, курение.

В метаанализе журнала Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) также был сделан вывод о том, что показания к использованию АСК должны быть расширены за счет включения лиц, в частности со стенозом сонных артерий, заболеваниями периферических артерий и сахарным диабетом, т.е. пациентов без предшествующих ишемических эпизодов в анамнезе. Поэтому АСК рекомендована к приему пациентам с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) $> 50\%$ для снижения риска сосудистых событий (класс доказательности II, уровень B) (ESO, 2008).

Известно, что повторные ишемические инсульты развиваются в течение первых 5 лет у 16–42% пациентов и считаются наиболее частой причиной инвалидизации больных. Большинство исследований показали эффективность АСК в качестве средства для вторичной профилактики ишемических инсультов вследствие рецидивирующих микроэмболий с поверхности атеросклеротических бляшек, полостей сердца и тромбоцитарных агрегатов в дозе от 100 до 300 мг/сут, которая тормозит эти процессы, значительно снижая реактивность тромбоцитов, уровень тромбоксана А₂ и количество тромбоцитарных агрегатов в полости сердца.

Милдронат обладает благоприятным профилем безопасности, хорошо сочетается с нейротрофическими препаратами, а также с препаратами, содержащими янтарную кислоту (сукцинат), удобен в приеме.

Показанием к применению Милдроната служит в том числе комплексная терапия острых и хронических нарушений кровоснабжения головного мозга (инсульты и вазкулярно-церебральная недостаточность).

Способ применения и дозы. При нарушении мозгового кровообращения: острая фаза — применяют инъекционную лекарственную форму препарата в течение 10 дней, переходя на прием внутрь по 0,5–1 г в день. Общий курс лечения — 4–6 нед. Хронические нарушения: по 0,5 г внутрь в день. Общий курс лечения — 4–6 нед. Повторные курсы (обычно 2–3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

Безопасность. Препарат малотоксичен и не вызывает побочных эффектов, опасных для здоровья пациентов.

СТАБИЛИЗАЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КАК ЭТАП НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

Препараты, нормализующие тонус вегетативной нервной системы, целесообразно применять с учетом выраженной зависимости от ночной гипоксемии и инсомнии в результате нарушения работы центральной нервной системы, а также принимая во внимание высокие риски развития осложнений цереброваскулярных заболеваний. Одним из таких препаратов является **Алимемазин** — производное фенотиазина (белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, растворимый в воде и спирте).

Фармакологическое действие: нейролентическое, седативное, антигистаминное, противорвотное. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие — блокадой D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие — блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса. Эффект развивается через 15–20 мин после введения и продолжается 6–8 ч. Обладает низкой антипсихотической активностью, поэтому при острых психотических состояниях малоэффективен.

После приема внутрь быстро и полно всасывается из ЖКТ, C_{max} в плазме наблюдается через 1–2 ч. Связывание с белками плазмы составляет 20–30%, $T_{1/2}$ – 3,5–4 ч. В печени окисляется с образованием сульфоксида. Выводится в основном с мочой (в течение 2 суток экскретируется около 70–80%).

Показания к применению. Неврозы и неврозоподобные состояния эндогенного и органического генеза с преобладанием сенестопатических, ипохондрических, фобических и психовегетативных расстройств; психопатии с астеническими или психоастеническими расстройствами; тревожно-депрессивные состояния в рамках пограничных эндогенных и сосудистых заболеваний; сенестопатические депрессии; соматизированные психические расстройства; состояния волнения и тревоги при соматических заболеваниях; нарушения сна различного генеза, аллергические реакции (симптоматическое лечение).

Эффект алимемазина определяют как направленный в сторону возрастания амфотонических реакций, которые осуществляются за счет снижения возбудимости симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Алимемазин обладает оригинальным спектром антипсихотической активности и положительно влияет на повышенную тревожность, нарушение сна. В исследовании, проведенном на базе дорожной клинической больницы станции Красноярск, приняли участие 20 пациентов с различными формами цереброваскулярной патологии и нарушениями сна (Рагинене И.Г., Ахапкин Ф.А., 2014). Всем больным с нарушением вегетативных функций в сочетании с интрасомническими нарушениями назначали алимемазин по нарастающей схеме, начиная с 5 мг/сут за час до сна. Наивысшая доза составляла 15 мг/сут. На фоне применения алимемазина снижались общее аффективное напряжение и тревога, одновременно наблюдалось выраженное улучшение качества сна, у большинства больных быстро устранялся результат неправильной работы вегетативной нервной системы, реакции восстанавлива-

лись и нормализовались. Применение антипсихотиков у больных церебральной сосудистой недостаточностью может вызвать нарушения состояния, способствует появлению экстрапирамидных расстройств, нейролепсию, углубление двигательных нарушений, что, в свою очередь, иногда приводит к развитию депрессии. Алимемазин в таких случаях более выгодный и безопасный препарат. Приведенные данные подтверждают возможность назначения алимемазина у пациентов при цереброваскулярной патологии, проявляющейся в том числе расстройством работы вегетативной нервной системы, лабильностью пульса, нарушениями артериального давления, повышенной тревожностью и различными видами нарушения цикла «сон–бодрствование».

Ретиналамин — пептидный биорегулятор. Оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки. Способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при дистрофических изменениях. Ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Нормализует проницаемость сосудов, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза.

Показания к применению: диабетическая ретинопатия, посттравматическая и поствоспалительная центральная дистрофия сетчатки, центральная и периферическая тапеторетинальная абнотрофия.

Способ применения и дозы: парабульбарно или внутримышечно по 5–10 мг ретиналамина (растворяя в 1–2 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида) 1 раз в сутки. Курс лечения — 5–10 дней. При необходимости курс лечения повторяют через 3–6 мес.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного или парабульбарного введения во флаконах по 5 мг. В упаковке 5 или 10 флаконов.

Мелаксен. В последние годы в связи с модификацией образа жизни населения особое значение приобрета-

ют средства для коррекции синдрома джетлаг. Клиника неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова приняла участие в мультицентровом исследовании эффективности и безопасности применения мелатонина (Мелаксена) при хронической сосудисто-мозговой недостаточности с нарушениями сна. Были использованы шкалы усталости, нарушений сна при болезни Паркинсона, шкала Эшворта, шкала депрессии Бека, тревожности Спилбергера (ситуационная тревога, личностная тревога), шкала вегетативных нарушений. Известно, что мелатонин вырабатывается эпифизом, сетчаткой и кишечником и имеет циркадную (околосуточную) периодичность выработки. Его синтез эффективно происходит только с наступлением темноты и резко снижается в светлую фазу суток. При нарушении этой циркадности наступают расстройства стадий сна и дисомния. Мелаксен как адаптоген используют в качестве средства, нормализующего цикл «сон–бодрствование». Его биологические эффекты многообразны: снотворный, гипотермический, антиоксидантный, противоопухолевый, адаптогенный, синхронизационный, антистрессовый, антидепрессивный, иммуномодулирующий. Поэтому он играет важную роль при многих неврологических заболеваниях и синдромах.

Нами проанализирована эффективность Мелаксена при расстройствах сна у пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью, а также при церебральном инсульте, паркинсонизме, БА, эпилепсии и спондилогенных болевых синдромах. У таких пациентов были трудности при засыпании, частые ночные пробуждения, раннее утреннее пробуждение, поверхностный сон. Мелаксен назначали по 3 мг/сут перед сном. Оптимальную терапевтическую эффективность наблюдали на 2-й неделе лечения. Показатели исследованных шкал спустя 2 нед. от начала лечения улучшались достоверно на 75–80% от исходных. Нежелательных явлений не отмечалось.

Хорошо известны суточные колебания в восприятии боли, в частности в темное время суток оно снижается, и у здоровых людей ночью регистрируется пролонгированная латенция в ответ на болевую стимуляцию. Это указало на перспективы в изучении антиноцицептивных эффектов мелатонина. В экспериментах на животных было установлено, что мелатонин оказывает максимальное обезболивающее действие при введении в вечернее время. Это связано с механизмом мелатонининдуцированной модуляции мозговых бензодиазепиновых рецепторов. Также мелатонин снижает выработку простагландинов, подавляет миграцию полиморфно-ядерных лейкоцитов в местах воспаления, влияет на ЦОГ-2 и NO-синтазу. Предложены также механизмы, связанные с ГАМК-потенцированием, нейроваскулярной регуляцией. Существует также гипотеза о независимом центральном анальгетическом действии мелатонина посредством активации MT1/MT2-рецепторов, расположенных в таламусе, гипоталамусе, задних рогах спинного мозга, спинотригеминальном пути и ядрах тройничного нерва. Имеется связь между клиническими проявлениями мигрени и уровнем секреции мелатонина. Агонисты мелатонина успешно используются для лечения мигрени, при этом снижается тяжесть депрессии и улучшается сон. Имеются данные, что применение мелатонина в дозе 9 мг позволяет предупредить ночные и дневные атаки при кластерной головной боли. Использование мелатонина у пациентов с синдромом раздраженного кишечника в дозе 3 мг в течение 2 нед. сопровождалось выраженным уменьшением боли в животе и прямой кишке. При включении мелатонина в дозе 3 мг/сут за 30–40 мин до сна в схемы комплексной терапии боли в спине отмечалось статистически значимое уменьшение ее интенсивности, а также выраженности тревоги, улучшение настроения и нормализация сна.

Также была изучена секреция мелатонина и ее связь с когнитивным и эмоциональным статусом пациентов, а также качеством сна в остром периоде инсульта и оценка эффективности и безопасности применения мелаксена

в раннем восстановительном периоде заболевания. Были обследованы 96 пациентов в остром периоде инсульта. Использовался комплекс тестов и шкал для оценки неврологического дефицита, нейропсихологического статуса и эмоциональных нарушений. Также измерялось содержание в суточной моче метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT). Была проанализирована связь 6-COMT с когнитивным, эмоциональным статусом и качеством сна. В остром периоде инсульта имеет место гетерогенность нарушений познавательных процессов с преобладанием дизрегуляторных и смешанных когнитивных нарушений. У пациентов, перенесших инсульт, снижен уровень 6-COMT в моче. Обмен мелатонина может быть ускорен вследствие его активного вовлечения в антиоксидантный ответ. Низкая концентрация 6-COMT сопряжена как с более выраженными нарушениями когнитивного статуса в целом и с нарушением функционирования отдельных познавательных процессов, в первую очередь регуляторного и мнестического характера. Установленная связь между указанными когнитивными процессами и уровнем 6-COMT свидетельствует о роли мелатонина в функционировании фронтостриарных нейрональных сетей и медиобазальных структур височных долей. Большой интерес представляет более высокий уровень метаболита в моче у пациентов с дизрегуляторными когнитивными нарушениями, а у больных с дисмнестическими и смешанными — более низкий по сравнению с больными без когнитивных нарушений. Данный феномен может служить подтверждением патогенетической самостоятельности указанных видов постинсультных нарушений познавательных процессов, указывать на их хронобиологическую специфичность, что должно предполагать различные подходы к их вторичной профилактике и коррекции. Наличие связи содержания 6-COMT не только с психометрическими показателями, но и с личностной тревожностью указывает на интегративную роль гормонов в данных процессах. Назначение мелаксена в дозе 3 мг в течение одного месяца

после инсульта показало эффективность и безопасность при применении в отношении влияния на когнитивные функции, уровень тревожности и субъективное качество сна больных в раннем восстановительном периоде инсульта.

Адаптол. Также в клинике неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова есть положительный опыт лечения Адаптолом, который действует на лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса, оказывает влияние на все четыре нейромедиаторные системы: ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствует их сбалансированности и интеграции. Препарат устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений. Не снижает умственную и двигательную активность, не создает чувства эйфории. При приеме Адаптола замечено повышение логичности, связности и скорости мышления, улучшаются внимание, умственная работоспособность.

Показания для назначения:

- невроты и невротоподобные состояния, протекающие с явлениями раздражительности, эмоциональной неустойчивости, тревоги и страха;
- для улучшения переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими нежелательных явлений в виде соматовегетативных и неврологических побочных эффектов;
- кардиалгии различного генеза, не связанные с ИБС;
- в составе комплексной терапии для снижения влечения к табакокурению.

Дозировка: принимают внутрь независимо от приема пищи по 500 мг 2–3 раза в сутки, в течение 5–6 нед. — до 3 мес. Адаптол переносится хорошо. При необходимости проводится титрование дозы.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРКИНСОНИЗМА

Симптомы, характерные для болезни Паркинсона (тремор покоя, постуральная неустойчивость, гипокинезия, ригидность), могут проявляться также и при других состояниях — так называемом синдроме паркинсонизма. Медикаментозная терапия идиопатического паркинсонизма болезни Паркинсона пожизненна. Выбор препарата для начала терапии осуществляется с учетом возраста пациента, формы заболевания и уровня активности больного (схема 5).

Ньюпро (ротиготин) — представитель нового направления дофаминотерапии, позволяющий повысить биодоступность, реализовать стратегию постоянной дофаминергической терапии и снизить риск моторных флуктуаций. Ротиготин (Ньюпро) в виде трансдермального пластыря был одобрен для использования при всех стадиях БП в дозах 2–8 мг/сут при ранних стадиях БП или 4–16 мг/сут у пациентов с развернутыми стадиями болезни. Препарат доступен в России с весны 2013 г. Ротиготин — новый агонист дофаминовых рецепторов, обладающий аффинностью к D_1 – D_5 -рецепторам. Трансдермальное применение ротиготина показало высокую клиническую эффективность для лечения ранних и развернутых стадий

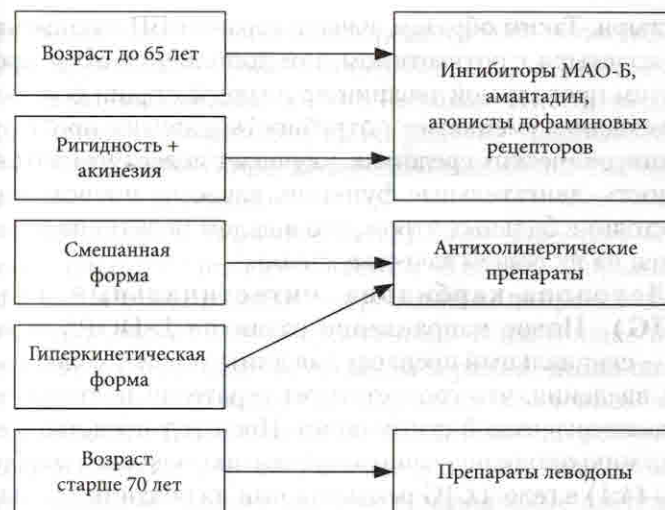


Схема 5. Схема подбора препарата для начала терапии болезни Паркинсона

БП; обеспечивает поддержание уровня препарата в плазме в течение 24 ч. Непрерывная дофаминергическая стимуляция может привести к снижению частоты моторных осложнений согласно гипотезе «постоянной дофаминовой стимуляции». Непрерывный метод трансдермального применения уменьшает частоту зависимых от уровня препарата в плазме неблагоприятных явлений, например дневной сонливости. Также применяемый один раз в сутки трансдермальный пластырь обеспечивает лучший комплаенс и удобство в применении. Ротиготин обладает благоприятным профилем переносимости, а большая часть побочных эффектов имеют легкую или среднюю степень тяжести. Побочными эффектами ($\geq 10\%$ пациентов) являются тошнота, головокружение, сонливость (дофаминергические эффекты) и кожные реакции в области применения препарата. Большинство из них проходят самостоятельно, не требуя изменения дозы ротиготина. Рекомендуются ежедневно менять область наложения

пластыря. Таким образом, начало терапии БП с применения пластыря с ротиготином или дополнение этим препаратом проводимой терапии на поздней стадии болезни существенно уменьшает потребность в других противопаркинсонических средствах, улучшает повседневную активность, двигательные функции, качество ночного сна и состояние больных утром, что в целом позитивно отражается на их общем качестве жизни.

Леводопа-карбидопа интестинальный гель (LCIG). Новое направление развития L-DOPA-терапии — специальный препарат для длительного дуоденального введения, что соответствует стратегии постоянной дофаминергической стимуляции. Препарат представляет собой микроионизированную суспензию леводопы-карбидопы (4:1) в геле. LCIG рекомендован на поздних стадиях болезни Паркинсона, когда исчерпаны возможности стандартных подходов медикаментозной терапии. Методика включает два этапа: постановка назоеюнального зонда (тестовый режим использования препарата) и оперативное вмешательство, чрескожная эндоскопическая гастростомия под местным обезболиванием, с одномоментной установкой инфузионной помпы. Использование интестинального геля существенно отличается тем, что дает возможность доставить препарат непосредственно в тонкую кишку благодаря имплантированной хирургическим путем трубке, которая, в свою очередь, присоединена к портативному насосу. Результаты уже проведенных исследований показали, что у пациентов, которым в качестве терапии назначался гель, были достигнуты клинически и статистически значимые улучшения в периоды, когда у них отмечалась заторможенность, плохая подвижность, скованность, т.е. в моменты «выключения». При этом риск развития дискинезии не увеличивался. В исследования были включены больные, страдающие болезнью Паркинсона на протяжении в среднем около 10,9 лет, при этом периоды «выключения» длились порядка 6,6 ч в день. Побочные эффекты у пациентов, получавших лечение

LCIG, проявлялись немного реже (у 95% испытуемых), в то время как у принимавших леводопу-карбидопу они были зафиксированы у 100% больных. Интестинальный гель леводопы-карбидопы LCIG получил одобрение более чем в 30 странах мира. Более 2800 пациентов уже применили этот вид терапии.

Мирапекс (прамипексол). Как известно, основным физиологическим звеном болезни Паркинсона является гибель дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. В настоящее время существуют различные средства терапии, позволяющие компенсировать нехватку дофамина в головном мозге при болезни Паркинсона. Использование на ранней стадии агонистов дофаминовых рецепторов в качестве монотерапии позволяет отсрочить назначение препаратов леводопы, избегая развития флуктуаций и дискинезий практически без ущерба для противопаркинсонического эффекта. В развернутой стадии заболевания агонисты дофаминовых рецепторов дают возможность ограничить необходимую дозу леводопы, а позднее обеспечить коррекцию развившихся флуктуаций и дискинезий. При этом агонисты дофаминовых рецепторов уступают по эффективности только леводопе. Более того, согласно экспериментальным данным, агонисты дофаминовых рецепторов имеют нейропротективный потенциал, влияя на активацию пресинаптических дофаминовых ауторецепторов с уменьшением метаболизма дофамина, оказывая антиоксидантный эффект. Агонисты дофаминовых рецепторов также обеспечивают торможение апоптоза и эксайтотоксичности, вызванной гиперактивностью субталамического ядра.

Сегодня в Российской Федерации зарегистрировано шесть агонистов дофаминовых рецепторов для лечения болезни Паркинсона. Наиболее широко применяются прамипексол и пирибедил (агонисты D_2/D_3 дофаминовых рецепторов). В ряде клинических исследований доказана эффективность этих препаратов как на ранней,

так и на поздних стадиях болезни Паркинсона. Больше всего экспериментальных данных накоплено в отношении прамипексола. Прамипексол — агонист дофаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью связывается с дофаминовыми рецепторами подгруппы D_2 , из которых обладает наиболее выраженным сродством к D_3 -рецепторам. Уменьшает дефицит двигательной активности при болезни Паркинсона за счет стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и метаболизм дофамина. Прамипексол *in vitro* защищает дофаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.

Точный механизм действия препарата при лечении синдрома беспокойных ног до сих пор не известен. Несмотря на то что патофизиология синдрома беспокойных ног до конца не изучена, имеются нейрофармакологические сведения о первичном вовлечении в процесс дофаминергической системы. Исследования, выполненные с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), показали, что в патогенез синдрома беспокойных ног может быть вовлечена умеренная пресинаптическая дофаминергическая дисфункция в полосатом теле.

Прамипексол *in vitro* защищает нейроны от нейротоксичности леводопы.

Снижает секрецию пролактина (дозозависимо).

При длительном применении (более 3 лет) прамипексола у пациентов с болезнью Паркинсона признаков снижения эффективности не было.

При применении прамипексола у пациентов с синдромом беспокойных ног в течение 1 года эффективность препарата сохранялась.

Недавнее сравнительное исследование, проведенное на базе данных регистра болезни Паркинсона в кабинете паркинсонизма Восточного административного округа Москвы, показало, что у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона через 6 месяцев после приема пра-

мипексола отмечались менее выраженные неврологические нарушения в сравнении с больными, не принимавшими препарат.

Регистр болезни Паркинсона в кабинетах паркинсонизма административных округов Москвы ведется с 2012 года. Данные регистра позволили провести отбор, оценить динамику неврологических нарушений, определить долю назначения агонистов дофаминовых рецепторов больным на ранних стадиях болезни Паркинсона. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность прамипексола у пациентов с болезнью Паркинсона 1–2-й стадии по Hoehn-Yahr, что позволяет рекомендовать препарат к применению на ранних стадиях болезни Паркинсона. Появление новой лекарственной формы прамипексола с замедленным высвобождением делает препарат удобным для применения, повышает приверженность пациентов лечению, что особенно важно на ранней стадии заболевания. Более постоянный уровень дофаминергической стимуляции, обеспечиваемый агонистом дофаминовых рецепторов, может подавлять развитие моторных и немоторных флуктуаций, а также дискинезий.

Способ применения и дозы. Мирапекс принимают внутрь вне зависимости от приема пищи, запивая водой. Суточную дозу равномерно делят на 3 приема.

Симптоматическое лечение болезни Паркинсона

Начальная терапия. Как указано ниже, начальную суточную дозу препарата Мирапекс 0,375 мг увеличивают каждые 5–7 дней. Для уменьшения побочных эффектов дозу необходимо подбирать постепенно до достижения максимального терапевтического эффекта (табл. 6).

При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы добавляют 0,75 мг в неделю до максимальной дозы 4,5 мг/сут.

Таблица 6. Схема повышения дозы препарата Мирапекс

Неделя	Доза, мг	Полная суточная доза, мг
1-я	$3 \times 0,125$	0,375
2-я	$3 \times 0,25$	0,75
3-я	$3 \times 0,5$	1,5

Поддерживающая терапия. Индивидуальная доза должна находиться в пределах от 0,375 до 4,5 мг/сут. Как на ранней, так и на поздней стадии заболевания препарат был эффективен начиная с суточной дозы 1,5 мг. При этом не исключается, что у отдельных пациентов дозы выше 1,5 мг/сут могут дать дополнительный терапевтический эффект, особенно на поздней стадии заболевания, когда показано снижение дозы леводопы.

Прекращение лечения. Прамипексол следует отменять постепенно в течение нескольких дней.

Дозы для пациентов, получающих одновременно терапию леводопой. При одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо во избежание чрезмерной дофаминергической стимуляции.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью. Для начальной терапии: у пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. При клиренсе креатинина 20–50 мг/мл начальную суточную дозу препарата назначают в 2 приема начиная с 0,125 мг 2 раза в сутки (0,25 мг/сут). Не следует превышать максимальную суточную дозу — 2,25 мг прамипексола. При клиренсе креатинина < 20 мл/мин суточную дозу препарата назначают 1 раз в день начиная с 0,125 мг. Не следует превышать максимальную суточную дозу — 1,5 мг прамипексола.

Если во время поддерживающей терапии функция почек снижается, то суточную дозу препарата снижают

на тот же процент, на который снижается клиренс креатинина, т.е. если клиренс креатинина снижается на 30%, то суточную дозу препарата необходимо снизить на 30%. Суточную дозу можно делить на два приема, если клиренс креатинина находится в пределах 20–50 мл/мин, и принимать 1 раз в сутки, если он меньше 20 мл/мин.

Дозы для пациентов с печеночной недостаточностью. Нет необходимости снижать дозу у пациентов с печеночной недостаточностью.

Симптоматическое лечение идиопатического синдрома беспокойных ног

Начальная терапия. Рекомендованная начальная суточная доза препарата Мирапекс составляет 0,125 мг за 2–3 ч перед сном. Если пациентам требуется дополнительное снижение симптоматики, дозу можно увеличивать каждые 4–7 дней до максимальной дозы 0,75 мг в день (табл. 7).

Таблица 7. Схема эскалации дозы препарата Мирапекс

Шаги увеличения	Доза для приема 1 раз в день вечером, мг
1	0,125
2*	0,25
3*	0,5
4*	0,75

Примечание: * при необходимости.

Поддерживающая терапия. Индивидуальная доза должна находиться в пределах от 0,125 до 0,75 мг/сут.

Прекращение лечения. Лечение можно прекратить без постепенного снижения дозы. В клинических исследованиях только у 10% пациентов отмечались признаки утяжеления симптоматики после резкого прекращения лечения, данный эффект проявлялся при любой дозировке.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью. Выведение препарата зависит от функции почек и напря-