

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. М.А. Кинкулькина (Москва)

д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Дженс Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания

Д-р Звжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия

Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. M.A. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)

Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)

Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)

V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)

Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)

Prof. E.N. Popova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)

Prof. B.A. Volel, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark

Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand

Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2023, том 15, № **5**

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14; e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г.,

перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.

2023;15(5):1–126.

Подписано в печать 20.10.2023.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru> и на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41239

https://www.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ

Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С., Чурюканов М.В., Головачева В.А., Евзиков Г.Ю., Исайкин А.И., Бахтадзе М.А., Медведева Л.А., Калинин П.П., Широков В.А.

Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ)	4
---	---

ЛЕКЦИЯ

Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И.

Дифференциальная диагностика ишемического инсульта в артериях вертебробазилярной системы	13
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Замерград М.В., Парфенов В.А., Агафьина А.С., Лямина Н.В., Гаврик М.М., Кучумова Л.Р., Баранцевич Е.Р., Краснов В.С., Иванова А.А., Владыкин А.Л., Ищенко К.А.

Эффективность и безопасность препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, у пациентов с функциональным головокружением: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы	20
---	----

Толмачева В.А., Петелин Д.С., Волель Б.А.

Комплексная диагностика цервикальной дистонии и эффективность длительной (трехлетней) ботулинотерапии	35
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Исакова Е.В., Степанова Е.А., Котов С.В., Белова Ю.А.

Синдром осмотической демиелинизации: центральный pontinный и экстрапонтинный миелолиз у пациентки в раннем послеродовом периоде. Клиническое наблюдение	39
---	----

Исайкин А.И., Ахмеджанова Л.Т., Федосеев С.Р., Заграничная В.Д.

Метаморфоз грыжи межпозвоночного поясничного диска	46
--	----

ОБЗОРЫ

Мосолов С.Н., Парфенов В.А., Амелин А.В., Медведев В.Э., Менделевич В.Д., Усов Г.М., Сиволоп Ю.П., Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А., Петелин Д.С.

Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике	54
---	----

Камаева А.С., Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р.

Синдром «визуального снега»: клинко-патофизиологические корреляции, дифференциальная диагностика и лечение (обзор литературы)	65
---	----

Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.

Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств	72
--	----

Усов Г.М.

Диагностика и терапия депрессий в парадигме восстановления социального функционирования	79
---	----

Зайцева О.В., Баскова Т.Г., Лацинова А.Л., Венгер О.Е.

Вестибулярная мигрень: вопросы диагностики и оптимизации терапии	87
--	----

Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В.

Сравнительный анализ применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина во время беременности и в послеродовом периоде. Безопасность сертралина	94
--	----

Климентова Д.А., Табеева Г.Р.

Мигрень у женщин в перименопаузальном периоде	102
---	-----

Табеева Г.Р.

Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени	109
--	-----

Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.

Возможности комбинированного применения пептидов в терапии постинсультной астении	117
---	-----

РЕЦЕНЗИЯ

Рецензия на монографию Д.С. Данилова «История антидепрессантов.

Книга первая: Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы»	125
--	-----

EXPERT RECOMMENDATIONS

*Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Davydov O.S., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A.,
Evzikov G.Yu., Isaikin A.I., Bakhtadze M.A., Medvedeva L.A., Kalinsky P.P., Shirokov V.A.*

Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP)	4
--	---

LECTURE

Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I.

Differential diagnosis of ischemic stroke in the arteries of the vertebrobasilar system	13
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Agafina A.S., Lyamina N.V., Gavrik M.M., Kuchumova L.R.,
Baranisevich E.R., Krasnov V.S., Ivanova A.A., Vladykin A.L., Ishchenko K.A.*

Efficacy and safety of Vespireit® (buspirone) prolonged-release tablets (PR) 15 mg in the therapy of patients with functional dizziness: results of the double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase 3 clinical trial	20
--	----

Tolmacheva V.A., Petelin D.S., Volel B.A.

Comprehensive diagnosis of cervical dystonia and the efficacy of long-term (three-year) botulinum therapy	35
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Isakova E.V., Stepanova E.A., Kotov S.V., Belova Yu.A.

Osmotic demyelination syndrome: central pontine and extrapontine myelinolysis in a patient in the early postpartum period. Clinical observation	39
--	----

Isaykin A.I., Akhmedzhanova L.T., Fedoseev S.R., Zagranichnaya V.D.

Metamorphosis of a herniated lumbar disc	46
--	----

REVIEWS

*Mosolov S.N., Parfenov V.A., Amelin A.V., Medvedev V.E., Mendelevich V.D.,
Usov G.M., Sivolap Yu.P., Bogolepova A.N., Mkhitarian E.A., Petelin D.S.*

Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice	54
---	----

Kamaeva A.S., Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

The phenomenon of “visual snow”: clinical and pathophysiological correlations, differential diagnosis and treatment (literature review)	65
--	----

Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Mazo G.E.

The role of cellular immunity and systemic inflammation indices in the pathogenetic mechanisms of mental disorders	72
--	----

Usov G.M.

Diagnosis and treatment of depression according to the functional recovery paradigm	79
---	----

Zaitseva O.V., Baskova T.G., Latsinova A.L., Wenger O.E.

Vestibular migraine: issues of diagnosis and optimization of therapy	87
--	----

Ushkalova E.A., *Ushkalova A.V.*

Comparative analysis of the use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and the postpartum period. Safety of sertraline	94
--	----

Klimentova D.A., Tabeeva G.R.

Migraine in perimenopausal women	102
--	-----

Tabeeva G.R.

Problems in the selection of effective analgesics for migraine	109
--	-----

Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu.

Possibilities of combined use of peptides in the treatment of post-stroke asthenia	117
--	-----

BOOK REVIEW

Review of the monograph by D.S. Danilov “History of antidepressants. Book one: Irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors”	125
--	-----

Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ)



Парфенов В.А.¹, Яхно Н.Н.¹, Кукушкин М.Л.², Давыдов О.С.², Чурюканов М.В.^{1,3}, Головачева В.А.¹,
Евзиков Г.Ю.¹, Исайкин А.И.¹, Бахтадзе М.А.⁴, Медведева Л.А.³, Калинин П.П.⁵, Широков В.А.⁶

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Владивосток; ⁶НПО «Клиника неврологии» ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий», Екатеринбург

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8;

³Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2; ⁶Россия, 620014, Екатеринбург, ул. Попова, 30

Боль в шее (БШ) представляет собой одну из частых жалоб пациентов в амбулаторной практике и преимущественно имеет неспецифический (скелетно-мышечный) характер. При обследовании пациента с БШ (цервикалгией) необходимо исключить специфическую причину заболевания. Диагноз неспецифической БШ (НБШ) основывается на клиническом обследовании, исключении признаков специфической БШ («красных флажков»). Если отсутствуют признаки специфической БШ («красные флажки»), то раннее (в первые 4 нед) проведение магнитно-резонансной томографии не показано. Рекомендуется информировать пациента с НБШ о благоприятном прогнозе заболевания, факторах риска его развития, избегании длительных чрезмерных статических и физических нагрузок, неправильных (нефизиологичных) положений и поз, эффективности лечебных упражнений (кинезиотерапии), целесообразности сохранения физической активности. Для облегчения НБШ могут быть использованы нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты. При подострой и хронической НБШ рекомендуются кинезиотерапия, мануальная терапия в сочетании с психологическими методами терапии (при депрессивных и тревожных расстройствах, феноменах катастрофизации боли, болевого поведения), антидепрессанты. При хронической НБШ, связанной с патологией шейных фасеточных суставов, может быть эффективна их радиочастотная денервация. Нет убедительных данных об эффективности методов электролечения, ультразвука, вытяжения и ношения шейного воротника, если нет ортопедических показаний. Для профилактики НБШ рекомендуются кинезиотерапия, образовательная программа по избеганию чрезмерных статических и физических нагрузок, неправильных положений и поз. Вопросы длительности и частоты лечебных упражнений для лечения и профилактики НБШ требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: неспецифическая боль в шее; цервикалгия; нестероидные противовоспалительные препараты; кинезиотерапия; мануальная терапия; иглорефлексотерапия; когнитивно-поведенческая терапия; радиочастотная денервация фасеточных суставов.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, Давыдов ОС, Чурюканов МВ, Головачева ВА, Евзиков ГЮ, Исайкин АИ, Бахтадзе МА, Медведева ЛА, Калинин ПП, Широков ВА. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-4-12

Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP)
Parfenov V.A.¹, Yakhno N.N.¹, Kukushkin M.L.², Davydov O.S.², Churyukanov M.V.^{1,3}, Golovacheva V.A.¹,
Evzikov G.Yu.¹, Isaikin A.I.¹, Bakhtadze M.A.⁴, Medvedeva L.A.³, Kalinsky P.P.⁵, Shirokov V.A.⁶

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

²Research Institute for General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ³Academician B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁵Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok; ⁶Research and Production Unit, Neurology Clinic, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

³2, Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia; ⁴1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; 2;

⁵Ostryakova Prospect, Vladivostok 690002, Russia; ⁶30, Popova St., Yekaterinburg 620014, Russia

Neck pain (NP) is one of the most common complaints of patients in outpatient practice and is predominantly non-specific (musculoskeletal) in nature. When examining a patient with NP, it is necessary to rule out a specific cause of the condition. The diagnosis of nonspecific NP (NNP) is based on a clinical examination that excludes signs of specific NP ("red flags"). If there are no signs of specific NP ("red flags"), early (in the first 4 weeks) magnetic resonance imaging is not indicated. It is recommended to inform the patient with NNP about the favorable prognosis of the disease, its risk factors, avoidance of prolonged excessive static and physical activity, incorrect (non-physiological) positions and postures, the effectiveness of therapeutic exercises (kinesiotherapy) and the advisability of maintaining physical activity. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants can be used to relieve NNP. For subacute and chronic NNP, kinesiotherapy, manual therapy in combination with psychological therapy methods (for depressive and anxiety disorders, pain catastrophizing, pain behavior), and antidepressants are recommended. Radiofrequency denervation may be effective for chronic NNP associated with cervical facet joint pathology. There are no convincing data on the efficacy of electrotherapy, ultrasound, traction, and wearing a cervical collar in the absence of orthopedic indications. For preventive treatment of NNP, kinesiotherapy and an educational program to avoid excessive static and physical activity, incorrect positions and postures are recommended. The issues of duration and frequency of therapeutic exercises for the treatment and prevention of NNP need further investigation.

Keywords: non-specific neck pain; cervicgia; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; kinesiotherapy; manual therapy; acupuncture; cognitive behavioral therapy; radiofrequency denervation of facet joints.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Davydov OS, Churyukanov MV, Golovacheva VA, Evzikov GYu, Isaikin AI, Bakhtadze MA, Medvedeva LA, Kalinsky PP, Shirokov VA. Non-specific neck pain (cervicgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-4-12

Боль в шее (БШ) — одна из распространенных жалоб среди пациентов в амбулаторной практике; в течение года БШ беспокоит от 10,4 до 21,3% населения [1].

БШ заметно ограничивает повседневную активность. Так, по данным отчета о глобальном бремени болезней за 1990–2017 гг., по показателю «Число лет, прожитых с ограничением жизнедеятельности» (Years Lived with Disability, YLDs) БШ занимает 9-е место среди женщин и 11-е среди мужчин [2]. По данным отчета о глобальном бремени болезней за 1990–2019 гг., по показателю «Число лет жизни, скорректированных по ограничению жизнедеятельности» (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) БШ занимает 19-е место в возрастной группе 25–49 лет и 25-е — в возрастной группе 50–74 года [3].

Распространенность БШ зависит от возраста. Стандартизованная по возрасту распространенность БШ составляет 27 случаев на 1000 человек [4]. По данным отчета о глобальном бремени БШ за 2020 г., пик ее распространенности в абсолютных значениях (в миллионах случаев) приходится на возрастные группы 45–49 лет и 50–54 года. В каждой из этих групп от БШ страдает около 15 млн мужчин и 22 млн женщин. В относительных значениях (в тысячах на 100 тыс. населения) пик распространенности приходится на возрастную группу 70–74 года. В этой группе распространенность БШ составляет примерно 9 тыс. случаев для мужчин и 11 тыс. — для женщин [5]. Таким образом, имеет место тенденция к увеличению распространенности БШ с возрастом, что может быть связано с увеличением частоты поражения фасеточных суставов и межпозвоночных дисков [6]. Имеются данные об относительно высокой частоте БШ в среднем возрасте у женщин [7].

Группа экспертов, работавшая в рамках Декады кости и сустава (2000–2010), рекомендовала классифицировать БШ по четырем типам. Тип I — это неспецифическая БШ (НБШ), не сопровождающаяся серьезной структурной патологией позвоночника, не ограничивающая жизнедеятельность или ограничивающая жизнедеятельность в легкой

степени. Тип II — НБШ, не сопровождающаяся серьезной структурной патологией позвоночника, но ограничивающая жизнедеятельность умеренно или сильно. НБШ составляет около 90% всех случаев БШ. Тип III — БШ, сопровождающаяся симптомами радикулопатии (или невропатии). Такая БШ встречается менее чем в 10% всех случаев БШ. Тип IV — БШ, обусловленная специфическими причинами, такими как переломы, опухоли, системные заболевания [8–10]. В большинстве (≥90%) случаев БШ имеет неспецифическую причину [10]. Выделяют острую (в течение 4 нед), подострую (в период с 4-й по 12-ю неделю) и хроническую (после 12 нед) БШ [11, 12].

Рекомендации по ведению пациентов с НБШ были выработаны экспертами в разных странах [13–17], но они отсутствуют в нашей стране, что и послужило поводом для этой статьи, подготовленной экспертами Российского общества по изучению боли (РОИБ). Ранее экспертами РОИБ уже были опубликованы рекомендации по ведению острой неспецифической боли в нижней части спины (НБНЧС) [18], хронической НБНЧС [19] и дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии [20].

Причины и факторы риска развития НБШ

Причины НБШ остаются неясными, обсуждается роль повреждения межпозвоночного диска и фасеточных суставов вследствие их дегенеративно-дистрофических изменений, микро- и макротравматизации (в частности, хлыстовых травм, вызванных резким разгибанием шеи), а также мышц с развитием миофасциального синдрома [6, 10, 21]. Термин «НБШ» часто скептически воспринимается врачами, потому что исключает анатомический субстрат боли и подчеркивает невозможность определения ее источника. Однако в реальной практике анатомические причины БШ часто не могут быть идентифицированы или наблюдаются в различных комбинациях; не доказано, что точное определение источника боли улучшит течение и исход заболевания [10, 21].

К факторам риска БШ относят не только биологические, но и психологические факторы — длительный стресс, отсутствие социальной поддержки, тревогу и депрессию [4]. Среди биологических факторов риска выделяют низкую физическую активность, длительное использование компьютера, пожилой возраст и принадлежность к женскому полу [22]. Также в качестве факторов риска БШ выделяют избыточную массу тела, пожилой возраст, травмы шеи, продолжительную рабочую неделю, сидячий образ жизни, неправильное расположение компьютера во время работы, неправильное положение во время сидения, курение, предшествующие эпизоды боли в пояснице и в шее, психосоциальные конфликты [23, 24]. В молодом возрасте в качестве факторов риска БШ отмечаются неправильное использование подушки, низкая физическая активность, неправильное положение во время сидения, травмы шеи и плеча, длительное ежедневное использование электронных устройств, эмоциональные нарушения [25]. Однако, по данным последнего систематического обзора (2020), во многих исследованиях, посвященных факторам риска БШ, допускается высокая вероятность систематических ошибок. Кроме того, качество большинства исследований остается достаточно низким, что не позволяет делать однозначные выводы. Так, например, связь между БШ, уровнем физической активности и индексом массы тела остается недоказанной [22].

Психологические и социальные факторы («желтые флажки») БШ включают неудовлетворенность работой, проблемы в семейной жизни, неправильное представление пациента о боли и утяжеление реальной опасности боли (катастрофизация), снижение активности (профессиональной, социальной, бытовой, физической), поиск и доступность материальной компенсации (рентное отношение к болезни); данные факторы способствуют сохранению и хроническому течению НБШ [26]. Тревожные и депрессивные расстройства существенно ухудшают функциональное состояние пациентов с БШ [27]. Часть пациентов, страдающих хронической НБШ, убеждены в значительной степени повреждения, имеют необоснованный страх движения (кинезиофобия), который проявляется замедленностью и избыточной осторожностью при движениях, у них отмечается снижение всех форм активности, возникает болевое поведение.

Клиническая картина, течение, обследование и диагностика

Для НБШ характерна боль в области шеи, которая часто возникает или усиливается после статической или физической нагрузки, длительного пребывания в неудобном положении [9, 13, 21]. При осмотре пациента с НБШ могут быть выявлены ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, сглаженность или усиление шейного лордоза, напряжение и болезненность мышц шеи при пальпации, при этом не отмечаются парезы, расстройства чувствительности, утрата рефлексов и другие проявления, характерные для шейной радикулопатии или миелопатии, а также некоторых специфических заболеваний.

НБШ имеют благоприятное естественное течение, во многих случаях (50–80%) они полностью проходят в течение 2–4 нед, при их развитии только один из четырех пациентов обращается за медицинской консультацией [28]. Прогноз течения НБШ ухудшается при повторной БШ, уве-

личении возраста пациента, наличии психологических нарушений (повышенная тревожность, пониженное настроение, кинезиофобия), высокой интенсивности боли и снижении повседневной активности из-за БШ [13, 15].

Основу диагностики БШ составляют сбор жалоб и анамнеза, соматическое и неврологическое обследование, направленное на исключение специфических причин боли, которые встречаются относительно редко, но требуют неотложного лечения (табл. 1). БШ в возрасте до 20 лет может быть вызвана врожденными аномалиями (болезнь Шейермана, синдром Марфана, Элерса–Данло, мезенхимальная дисплазия соединительной ткани и др.), поэтому необходимо обследование для исключения данных патологий. Соматическое обследование направлено на обнаружение признаков перелома позвоночника, злокачественных новообразований, инфекционных процессов и других соматических заболеваний, которые могут проявляться БШ, и включает выявление лихорадки, похудания, изменения кожных покровов, аускультацию легких, пальпацию живота, лимфатических узлов и т. д. Важно оценить физиологические изгибы позвоночника, наличие и выраженность шейного лордоза, определить подвижность шеи и других отделов позвоночника, конечностей, напряжение мышц шеи, болезненность их при пальпации. При неврологическом обследовании требуются анализ локализации и характера боли, выявление парезов и расстройств чувствительности, тазовых нарушений, оценка рефлексов, координации. Наличие симптома Лермитта (ощущение прохождения электрического тока по спине или конечностям при сгибании или разгибании шеи) характерно для рассеянного склероза, шейной миелопатии и других неврологических заболеваний. Для выявления шейной радикулопатии, помимо определения сегментарно-корешкового типа нарушений чувствительности и парезов в индикаторных мышцах, используют различные провокационные тесты, например тест Спурлинга (пассивное сгибание и наклон головы в сторону), при которых возможно появление корешковой боли. Для оценки интенсивности боли, динамики заболевания и эффективности лечения целесообразно использовать визуальную аналоговую, вербально-рейтинговую или числовую рейтинговую шкалу боли, для определения степени функциональных нарушений — Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее [29, 30].

Пациентам с БШ при наличии симптомов опасности («красных флажков») в большинстве случаев рекомендуется МРТ шеи, так как она позволяет исключить многие специфические причины боли (опухоль, миелопатия и др.). При подозрении на костную патологию, а также если МРТ противопоказана, рекомендуется проведение рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) шеи, мультиспиральной РКТ, РКТ-миелографии. Вопрос о раннем (до 4 нед) проведении МРТ или РКТ позвоночника, рентгенографии шеи, если нет симптомов опасности («красных флажков»), не ясен; не доказана эффективность раннего проведения инструментальных исследований. Поражения межпозвоночных шейных дисков (протрузии, экструзии) обнаруживаются у здоровых лиц при МРТ в 15% случаев в возрасте 20 лет и в 85% случаев в возрасте 65 лет и старше [31], поэтому у большинства пациентов среднего и пожилого возраста с НБШ будут выявлены изменения дисков, однако они не могут быть расценены как основная причина боли. Нет дан-

Таблица 1. Симптомы («красные флажки»), причины и дополнительные методы обследования при специфических причинах боли в шее

Table 1. Symptoms (“red flags”), causes, and additional testing for specific causes of neck pain

Жалобы и анамнез	Изменения при обследовании	Возможные причины	Дополнительные методы обследования
Повышение температуры, ночная потливость, фотофобия	Ригидность шейных мышц, симптом Кернига	Дисцит, эпидуральный абсцесс, остеомиелит и другие инфекционные заболевания	МРТ шеи, анализ крови, люмбальная пункция
Утренняя скованность, ослабевающая при физической активности, боль в суставах	Признаки поражения суставов конечностей	Ревматические заболевания	Консультация ревматолога, анализ крови с оценкой ревматических факторов, рентгенологическое исследование
Онкологическое заболевание в анамнезе, потеря массы тела, анорексия, ночные боли, неэффективность обезболивания	Проявления онкологического заболевания	Первичное опухолевое или метастатическое поражение шейной области	МРТ шеи, консультация онколога
Слабость в конечностях, нарушение координации, тазовые расстройства	Парезы, атаксия, чувствительные и тазовые расстройства	Шейная миелопатия, поперечный миелит и другие заболевания	МРТ шеи
Односторонние боли, парестезии и онемение руки, появление или усиление симптомов при подъеме руки	Неврологические и/или периферические сосудистые нарушения, положительные провокационные тесты (Адсона, Райта)	Синдром верхней апертуры грудной клетки	МРТ шеи, дуплексное сканирование сосудов шеи
Ощущение боли, разрыва в шее, головокружение, головная боль, двоение, изменения зрения	Очаговые неврологические нарушения при обследовании или в анамнезе (транзиторная ишемическая атака)	Расслоение позвоночной или сонной артерии, нарушения спинального или церебрального кровоснабжения	КТ, КТ-ангиография, МРТ головы и шеи, дуплексное сканирование сосудов шеи
Травма шеи и/или головы	Очаговые неврологические нарушения, потеря сознания, ориентировки	Перелом	КТ головы и шеи, МРТ головы и шеи
Возникновение боли в шее и непривычной головной боли с тошнотой, рвотой, фоно- и фотофобией	Ригидность шейных мышц, симптом Кернига, скуловой симптом Бехтерева	Субарахноидальное кровоизлияние	МРТ головы, люмбальная пункция, КТ-ангиография

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография.

ных, что проведение МРТ и/или РКТ улучшает исход НБШ; напротив, у пациентов, которые информированы о наличии у них изменений по данным МРТ, возможно негативное влияние полученной информации на течение НБШ, у них повышается вероятность необоснованного хирургического лечения. Если в течение 4 нед нет улучшения состояния, то возрастает вероятность специфического заболевания, поэтому целесообразно проведение МРТ или РКТ шеи для его исключения.

Диагноз НБШ устанавливается на основании клинического обследования, показавшего отсутствие «красных флажков» — признаков,стораживающих в отношении специфических причин боли в спине [6, 10, 21]. В нашей стране ведущая роль в диагностике НБШ отводится врачам общей практики и неврологам, которые должны исключить специфическую причину боли.

Лечение

Клинические рекомендации по лечению НБШ опубликованы в 2016 г. Рекомендуется информировать пациента о факторах риска развития БШ, доброкачественном харак-

тере НБШ, возможности быстрого выздоровления, о том, что целесообразно сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать факторов риска и провоцирующих боль нагрузок, положений тела [6, 10, 21, 32]. В тех случаях, когда пациенты вследствие интенсивной боли вынуждены лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать один-два дня, длительный постельный режим ухудшает течение заболевания.

Лечебные упражнения (кинезиотерапия под контролем специалиста) рекомендуются пациентам с НБШ при ослаблении острой боли; раннее применение лечебных упражнений снижает риск приема сильных обезболивающих средств у пациентов со скелетно-мышечной болью [33]. При острой НБШ не отмечено преимуществ определенного типа упражнений; специалист по лечебной гимнастике дает рекомендации по методам, длительности и частоте упражнений, объясняет необходимость избегать статических и чрезмерных физических нагрузок, обучает правильному положению при сидении, работе за компьютером и др.

Лечебные упражнения представляют собой одно из наиболее эффективных направлений лечения, они способ-

ны уменьшить боль в покое и при движении, улучшить функциональные возможности и предупредить обострения НБШ [6, 10, 21, 34]. Во многих случаях, например у офисных работников, эффективна правильная организация рабочего места для уменьшения статических нагрузок [35, 36]. Используются различные лечебные упражнения при НБШ: на контроль движений с улучшением их координации (для глубоких шейных мышц), сегментарные тренировки (для поверхностных шейных мышц), упражнения на мышцы плечевого пояса и др. [37]. При хронической НБШ комплексная кинезиотерапия с использованием контроля движений и сегментарных упражнений более существенно улучшает функциональную активность, чем изолированное использование этих методов. Однако многие пациенты с хронической НБШ имеют повторные обострения после прекращения лечебных упражнений, вопросы оптимальной длительности и частоты лечебных упражнений мало изучены [37]. Для офисных работников, имеющих высокий риск развития НБШ, могут быть эффективны кратковременные лечебные упражнения во время перерывов в работе [38].

В дополнение к кинезиотерапии в настоящее время при НБШ широко используется кинезиотейпирование, эффективность которого требует дальнейшего изучения [39].

При *острой НБШ* в качестве обезболивания наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они способны уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов, однако отдаленные эффекты НПВП недостаточно изучены [40]. Эффективность НПВП мало изучена при НБШ, однако их применение обосновано эффективностью НПВП при НБНЧС [41, 42]. Рекомендуется назначать НПВП в эффективных дозах на срок, необходимый для контроля интенсивной скелетно-мышечной боли [43]. В настоящее время не установлено значимого преимущества какого-либо одного НПВП перед другими в отношении облегчения боли в спине [41, 42]. При выборе НПВП необходимо учитывать наличие показаний и противопоказаний для их использования, а также сочетанных заболеваний, факторы риска лекарственных осложнений, наличие и возможность негативного фармакологического взаимодействия с другими лекарственными средствами [41–43].

Вопросы применения миорелаксантов при НБШ мало изучены, их использование в определенной степени обосновано эффективностью миорелаксантов при НБНЧС [19, 44]. Возможно, миорелаксанты более эффективны, если в патогенезе НБШ имеются миофасциальный синдром, напряжение шейных мышц. В качестве миорелаксантов, как и при НБНЧС, применяют внутрь толперизон по 150 мг 3 раза в сутки, циклобензаприл по 5–10 мг 2–3 раза в сутки, тизанидин по 4–6 мг/сут в два или три приема; длительность приема обычно составляет 2–4 нед. В настоящее время не установлено преимущества какого-либо одного миорелаксанта перед другими в отношении уменьшения боли в спине [19, 44].

Препараты, содержащие опиоиды, могут оказать выраженный краткосрочный противоболевой эффект при НБШ, однако возможны существенные побочные эффекты и развитие зависимости [41], поэтому их применение не рекомендуется. Опиоидные препараты могут применяться для кратковременного купирования непереносимой высокоинтенсивной НБШ, если не эффективны дру-

гие методы обезболивания. Парацетамол не рекомендуется при НБШ, поскольку отмечена его неэффективность при боли в спине [45].

Действие комплекса витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) при НБШ мало изучено, их использование в определенной степени обосновано эффективностью комбинации витаминов группы В и НПВП при НБНЧС [46]. Применение витаминов группы В в комбинации с НПВП при НБШ может усилить противовоспалительное действие, уменьшить длительность приема НПВП и вследствие этого снизить риск осложнений от приема НПВП.

При *хронической НБШ* наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который направлен на устранение боли или уменьшение ее интенсивности, улучшение эмоционального состояния и качества жизни пациента, повышение физической, социальной и профессиональной активности [15, 21, 37]. Комплексное лечение оптимально проводить в специализированном центре, оно включает образовательную программу, кинезиотерапию, коррекцию (при необходимости) рабочего места и двигательной активности, мануальную терапию и, у части пациентов, имеющих эмоциональные расстройства и/или психологические нарушения (катастрофизация боли, болевое поведение, симптомы депрессии, высокая тревога), психологические методы (когнитивно-поведенческую терапию, терапию осознанности) [15, 21, 37]. При хронической НБШ комплексное консервативное лечение, включающее образовательную программу, кинезиотерапию и др., более эффективно и не имеет нежелательных эффектов, в отличие от лекарственных средств, в частности НПВП [47].

Мануальная терапия рекомендуется пациентам с подострой и хронической НБШ, так как ее проведение может уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [13, 48, 49]. Эффективность мануальной терапии без других методов (образовательная программа, лечебные упражнения и др.), по данным метаанализа [50], относительно невысока. Мануальная терапия способна уменьшить боль, но ее влияние на отдаленные результаты функционального состояния пациентов относительно мало изучено; не ясна эффективность различных техник мануальной терапии (манипуляция и мобилизация, тракция, мягкие техники, комбинированные методики) [51].

Психологические методы, включающие когнитивно-поведенческую терапию и терапию осознанности (майндфулнесс), составляют одно из ведущих направлений ведения пациентов с хронической НБНЧС [26]. При хронической НБШ эффективность психологических методов менее изучена. Однако, с учетом биопсихосоциальной модели хронической боли, есть достаточные основания для их использования при наличии эмоциональных расстройств, психологических нарушений (катастрофизация боли, болевое поведение) [26].

Радиочастотная денервация (РЧД) шейных фасеточных суставов может быть эффективна в уменьшении боли и улучшении функционального состояния пациентов с хронической болью в шее, когда нет эффекта от консервативных методов терапии [52]. Проведение РЧД рекомендуется в тех случаях, когда получен положительный эффект от проведения диагностической блокады с местными анестетиками. РЧД шейных фасеточных суставов может быть эффективна и в отношении цервикогенной головной боли [52].

Иглорефлексотерапия широко используется при НБШ, особенно в Китае; имеются данные, что ее использование при хронической НБШ позволяет уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [53, 54]. Наиболее обоснованно использование иглорефлексотерапии вместе с образовательной программой и лечебными упражнениями.

Массаж мышц шеи не является эффективным методом при НБШ и не рекомендуется экспертами разных стран [55]. Возможно использование массажа в комплексной терапии с лечебной гимнастикой и мануальной терапией. Различные методы физиотерапевтического лечения (электростимуляция, применение лазера, ультразвуковое лечение) не рекомендуются при НБШ, так как нет доказательств их эффективности. Ношение шейных корсетов и других специальных ортопедических приспособлений, фиксирующих шейный отдел позвоночника, нецелесообразно при НБШ, поскольку эти методы не облегчают боль и не улучшают функциональную активность пациентов [13, 15]. Ношение перечисленных приспособлений рекомендуется при наличии показаний к ортопедической коррекции — независимо от наличия НБШ.

В случаях подострой или хронической НБШ иногда используются препараты ботулинического токсина, однако их эффективность не доказана [56].

При подострой и хронической НБШ нет убедительных доказательств эффективности введения анестетиков и глюкокортикоидов в область фасеточных суставов, введения анестетиков в мышцы шеи в виде лечебных блокад [57].

При хронической НБШ не доказана эффективность антидепрессантов, однако их применение, особенно дулоксетина, имеет определенное обоснование с учетом положительного эффекта дулоксетина у пациентов с хронической НБШС [58]. Вероятно, прием антидепрессантов более обоснован, если у пациента с хронической НБШ выявляется депрессивное расстройство.

Рекомендации по лечению НБШ представлены в табл. 2. В настоящее время нет методов лечения, которые бы доказали высокую эффективность при лечении НБШ. Наибо-

Таблица 2.

Table 2.

Рекомендации РОИБ по лечению пациентов с НБШ

Recommendations of the RSSP for the treatment of patients with NNP

Метод	Уровень доказательности эффективности	Рекомендация
Информирование о причинах боли, прогнозе, методах терапии	Низкая	Использовать
Образовательная программа (школа при БШ)	Низкая	Использовать
Рекомендация сохранять двигательную активность	Низкая	Использовать
НПВП внутрь	Низкая	Использовать
НПВП локально (мази, пластыри)	Низкая	Использовать
Миорелаксанты	Низкая	Использовать в комбинации с НПВП
Витамины группы В	Низкая	Использовать в комбинации с НПВП при острой НБШ
Опиоидные препараты	Низкая	Не использовать
Лечебные упражнения	Средняя	Использовать
Мануальная терапия в комбинации с другими методами (лечебными упражнениями и др.)	Средняя	Использовать при подострой и хронической НБШ
Массаж мышц шеи	Низкая	Использовать при подострой и хронической НБШ в комбинации с лечебными упражнениями, мануальной терапией
Кинезиотейпирование	Низкая	Использовать при подострой и хронической НБШ в комбинации с лечебными упражнениями
Психологические методы (когнитивно-поведенческая терапия, терапия осознанности)	Низкая	Использовать при подострой и хронической НБШ у пациентов с тревожными и депрессивными нарушениями, катастрофизацией боли, болевым поведением
РЧД фасеточных суставов	Низкая	Использовать при хронической НБШ у части пациентов (при подтверждении роли фасеточных суставов в генезе БШ на основании положительной пробы с анестетиками)
Иглорефлексотерапия	Низкая	Использовать при подострой и хронической НБШ
Антидепрессанты	Низкая	Использовать при хронической НБШ у пациентов при выявлении депрессии
Вытяжение	Нет убедительных доказательств	Не использовать
Ношение шейного воротника или других ортезов	Нет убедительных доказательств	Не использовать, если нет ортопедических показаний
Методы электротерапии, ультразвуковой терапии	Нет убедительных доказательств	Не использовать

лее изучены и показали свою эффективность лечебные упражнения и мануальная терапия в комбинации с лечебными упражнениями, однако их отдаленный эффект мало изучен, поэтому их эффективность имеет среднюю степень доказательности. Многие методы (информирование пациентов, образовательная программа, психологические методы) представляются обоснованными, но отсутствуют большие рандомизированные исследования, метаанализы, посвященные их эффективности, поэтому уровень их доказательности остается низким.

Профилактика

Для предупреждения БШ рекомендуется избегать чрезмерных физических и статических нагрузок, травм шеи, пребывания в неправильных позах, а также других факторов риска возникновения боли. Для профилактики повторных приступов БШ рекомендуются образовательная программа (информирование о факторах риска, обучение па-

циента правильному двигательному стереотипу, поддержание должного уровня физической активности), регулярные лечебные упражнения [59]. Не разработаны частота, длительность лечебных упражнений. Для многих людей могут быть допустимы короткие (10–15 мин в день) курсы упражнений утром или в другое удобное для этого время. Целесообразны плавание, пешие прогулки, скандинавская ходьба, которые эффективны и для профилактики боли в нижней части спины.

Заключение

Использование в реальной клинической практике рекомендаций экспертов по боли в шее и спине существенно снижает повторные обращения пациентов, объем необоснованных обследований и назначаемых лекарственных средств [60]. Внедрение в реальную практику научно обоснованных рекомендаций может существенно улучшить ведение пациентов с НБШ в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al.; U.S. Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310(6):591–608. doi: 10.1001/jama.2013.13805
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562.
- Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Amiri P, et al. Neck pain: global epidemiology, trends and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Jan 3;23(1):26. doi: 10.1186/s12891-021-04957-4
- Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990–2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m791. doi: 10.1136/bmj.m791
- Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*. 2015 Feb;90(2):284–99. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008
- Hurwitz EL, Randhawa K, Yu H, et al. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. 2018 Sep;27(Suppl 6):796–801. doi: 10.1007/s00586-017-5432-9. Epub 2018 Feb 26.
- Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, et al; Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S199–213. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181644641
- Haldeman S, Carroll L, Cassidy JD, et al. The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Eur Spine J*. 2008;17(Suppl 1):5–7. doi: 10.1007/s00586-008-0619-8
- Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ*. 2017 Aug 14;358:j3221. doi: 10.1136/bmj.j3221
- Misailidou V, Malliou P, Beneka A, et al. Assessment of patients with neck pain: a review of definitions, selection criteria, and measurement tools. *J Chiropr Med*. 2010 Jun;9(2):49–59. doi: 10.1016/j.jcm.2010.03.002
- Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384
- Cote P, Wong JJ, Sutton D, et al. Management of neck pain and associated disorders: A clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*. 2016 Jul;25(7):2000–22. doi: 10.1007/s00586-016-4467-7. Epub 2016 Mar 16.
- Monticone M, Iovine R, de Sena G, et al; Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER). The Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER) recommendations for neck pain. *G Ital Med Lav Ergon*. 2013 Jan-Mar;35(1):36–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23798233/>
- Bier JD, Scholten-Peeters WGM, Staal JB, et al. Clinical Practice Guideline for Physical Therapy Assessment and Treatment in Patients With Nonspecific Neck Pain. *Phys Ther*. 2018 Mar 1;98(3):162–71. doi: 10.1093/ptj/pzx118
- Lin I, Wiles L, Waller R, et al. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *Br J Sports Med*. 2020 Jan;54(2):79–86. doi: 10.1136/bjsports-2018-099878. Epub 2019 Mar 2.
- Corp N, Mansell G, Styne S, et al. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021 Feb;25(2):275–95. doi: 10.1002/ejp.1679. Epub 2020 Nov 12.
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4–12

- трия, психосоматика. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
20. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15-24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15-24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24 (In Russ.)].
21. Blanpied PR, Gross AR, Elliott JM, et al. Neck Pain: Revision 2017. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Jul;47(7):A1-A83. doi: 10.2519/jospt.2017.0302
22. Jahre H, Grotle M, Smedbraten K, et al. Risk factors for non-specific neck pain in young adults. A systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2020 Jun 9;21(1):366. doi: 10.1186/s12891-020-03379-y
23. Yang H, Hitchcock E, Haldeman S, et al. Workplace psychosocial and organizational factors for neck pain in workers in the United States. *Am J Ind Med*. 2016 Jul;59(7):549-60. doi: 10.1002/ajim.22602. Epub 2016 May 17.
24. Kim R, Wiest C, Clark K, et al. Identifying risk factors for first-episode neck pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018 Feb;33:77-83. doi: 10.1016/j.msksp.2017.11.007. Epub 2017 Nov 22.
25. Gao Y, Chen Z, Chen S, et al. Risk factors for neck pain in college students: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023 Aug 8;23(1):1502. doi: 10.1186/s12889-023-16212-7
26. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 2;(9):CD000963. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3
27. Liu F, Fang T, Zhou F, et al. Association of Depression/Anxiety Symptoms with Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Literature in China. *Pain Res Manag*. 2018 Sep 25;2018:3259431. doi: 10.1155/2018/3259431. eCollection 2018.
28. Vasseljen O, Woodhouse A, Bjørngaard JH, Leivseth L. Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. *Pain*. 2013 Aug;154(8):1237-44. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.032. Epub 2013 Apr 2.
29. Бахтадзе МА, Вернон Г, Кузьминов КО и др. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: оценка надежности русской версии. *Российский журнал боли*. 2013;(2):6-13. Доступно по ссылке: [https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/39 13.pdf](https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/39%2013.pdf) [Bakhtadze MA, Vernon H, Kuz'minov KO, et al. The Neck Disability Index: reliability of the Russian version. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2013;(2):6-13. Available from: [https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/39 13.pdf](https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/39%2013.pdf) (In Russ.)].
30. Бахтадзе МА, Проскуряков КВ, Лусникова ИВ. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее: модификация русскоязычной версии опросника. *Российский журнал боли*. 2020;18(3):54-60. Доступно по ссылке: [https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/03 20.pdf](https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/03%2020.pdf) [Bakhtadze MA, Proskuryakov KV, Luskova IV. The Neck Disability Index: modification of the Russian-language version of the questionnaire. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2020;18(3):54-60. Available from: [https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/03 20.pdf](https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/03%2020.pdf) (In Russ.)].
31. Matsumoto M, Fujimura Y, Suzuki N, et al. MRI of cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Br*. 1998 Jan;80(1):19-24. doi: 10.1302/0301-620X.80b1.7929
32. Jones CM, Shaheed CA, Ferreira GE, et al. Advice and education provide small short-term improvements in pain and disability in people with non-specific spinal pain: a systematic review. *J Physiother*. 2021 Oct;67(4):263-70. doi: 10.1016/j.jphys.2021.08.014. Epub 2021 Sep 10.
33. Sun E, Moshfegh J, Rishel CA, et al. Association of Early Physical Therapy With Long-term Opioid Use Among Opioid-Naïve Patients With Musculoskeletal Pain. *JAMA Netw Open*. 2018 Dec 7;1(8):e185909. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5909
34. Gross A, Kay TM, Paquin JP, et al; Cervical Overview Group. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1(1):CD004250. doi: 10.1002/14651858.CD004250.pub5
35. Chen X, Coombes BK, Sjogaard G, et al. Workplace-Based Interventions for Neck Pain in Office Workers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2018 Jan 1;98(1):40-62. doi: 10.1093/ptj/ptx101
36. Louw S, Makwela S, Manas L, et al. Effectiveness of exercise in office workers with neck pain: A systematic review and meta-analysis. *S Afr J Physiother*. 2017 Nov 28;73(1):392. doi: 10.4102/sajp.v73i1.392
37. Price J, Rushton A, Tyros I, et al. Effectiveness and optimal dosage of exercise training for chronic non-specific neck pain: A systematic review with a narrative synthesis. *PLoS One*. 2020 Jun 10;15(6):e0234511. doi: 10.1371/journal.pone.0234511
38. Tersa-Miralles C, Bravo C, Bellon F, et al. Effectiveness of workplace exercise interventions in the treatment of musculoskeletal disorders in office workers: a systematic review. *BMJ Open*. 2022 Jan 31;12(1):e054288. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054288
39. Nelson NL. Kinesio taping for chronic low back pain: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther*. 2016 Jul;20(3):672-81. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.04.018. Epub 2016 Apr 27.
40. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1269-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597. Epub 2017 Feb 2.
41. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Feb 13;344:e497. doi: 10.1136/bmj.e497
42. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJA, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Sciatica: An Updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Apr 15;42(8):586-94. doi: 10.1097/BRS.0000000000002092
43. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.)].
44. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
45. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
46. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridox-

- ine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and metaanalysis. *Pain Med.* 2020;21(4):766-81. doi: 10.1093/pm/pnz216
47. Castellini G, Pillastrini P, Vanti C, et al. Some conservative interventions are more effective than others for people with chronic non-specific neck pain: a systematic review and network meta-analysis. *J Physiother.* 2022 Oct;68(4):244-54. doi: 10.1016/j.jphys.2022.09.007. Epub 2022 Oct 17.
48. Bronfort G, Evans R, Anderson AV, et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012 Jan 3;156(1 Pt 1):1-10. doi: 10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00002
49. Gross A, Langevin P, Burnie SJ, et al. Manipulation and mobilisation for neck pain contrasted against an inactive control or another active treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 23;(9):CD004249. doi: 10.1002/14651858.CD004249.pub4
50. Minnucci S, Innocenti T, Salvioli S, et al. Benefits and Harms of Spinal Manipulative Therapy for Treating Recent and Persistent Nonspecific Neck Pain: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2023 Sep;0(9):510-28. doi: 10.2519/jospt.2023.11708
51. National Guideline Centre (UK). Evidence review for manual therapy for chronic primary pain: Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain: Evidence review I. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Apr. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939359/>
52. Manchikanti L, Knezevic NN, Knezevic E, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness of Radiofrequency Neurotomy in Managing Chronic Neck Pain. *Pain Ther.* 2023 Feb;12(1):19-66. doi: 10.1007/s40122-022-00455-0. Epub 2022 Nov 24.
53. Trinh K, Graham N, Irnich D, et al. Acupuncture for neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 4;(5):CD004870. doi: 10.1002/14651858.CD004870.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 17;11:CD004870.
54. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al; Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pain.* 2018 May;19(5):455-74. doi: 10.1016/j.jpain.2017.11.005. Epub 2017 Dec 2.
55. Kroeling P, Gross A, Graham N, et al. Electrotherapy for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 26;(8):CD004251. doi: 10.1002/14651858.CD004251.pub5
56. Langevin P, Peloso PM, Lowcock J, et al. Botulinum toxin for subacute/chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD008626. doi: 10.1002/14651858.CD008626.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD008626.
57. Manchikanti L, Kaye AD, Boswell MV, et al. A Systematic Review and Best Evidence Synthesis of the Effectiveness of Therapeutic Facet Joint Interventions in Managing Chronic Spinal Pain. *Pain Physician.* 2015 Jul-Aug;18(4):E535-82.
58. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain.* 2010;11(12):1282-90. doi: 10.1016/j.jpain.2010.03.002
59. Hernandez-Lucas P, Leiros-Rodriguez R, Lopez-Barreiro J, Garcia-Soidan JL. Is the combination of exercise therapy and health education more effective than usual medical care in the prevention of non-specific back pain? A systematic review with meta-analysis. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):3107-16. doi: 10.1080/07853890.2022.2140453
60. Suman A, Dikkers MF, Schaafsma FG, et al. Effectiveness of multifaceted implementation strategies for the implementation of back and neck pain guidelines in health care: a systematic review. *Implement Sci.* 2016 Sep 20;11(1):126. doi: 10.1186/s13012-016-0482-7

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.07.2023/03.10.2023/05.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
Яхно Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>
Кукушкин М.Л. <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>
Давыдов О.С. <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>
Чурюканов М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>
Головачева В.А. <http://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Евзиков Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>
Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>
Бахтadзе М.А. <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>
Медведева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-4191-7224>
Калинский П.П. <https://orcid.org/0000-0002-5590-9700>
Широков В.А. <http://orcid.org/0000-0003-1461-1761>

Дифференциальная диагностика ишемического инсульта в артериях вертебробазилярной системы



Кулеш А.А.¹, Демин Д.А.², Виноградов О.И.³

¹Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань; ³АНО «Общество доказательной неврологии», Москва
¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петropавловская, 26; ²Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роца, 4; ³Россия, 125167, Москва, ул. Планетная, 29

Инсульт в артериях вертебробазилярной системы характеризуется разнообразием неспецифических симптомов, множеством имитаторов и зачастую атипичной клинической картиной, что в совокупности с низкой чувствительностью КТ и МРТ головного мозга обуславливает его неправильную и несвоевременную диагностику. В статье подробно разбираются вопросы дифференциальной диагностики заболевания с синдромом Гийена–Барре, миастеническим кризом, центральным понтиным миелолизом, рассеянным склерозом, энцефалопатией Вернике, вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера и вестибулярной мигренью.

Ключевые слова: инсульт в артериях вертебробазилярной системы; клиническая картина; дифференциальная диагностика.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Дифференциальная диагностика ишемического инсульта в артериях вертебробазилярной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):13–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-13-19

Differential diagnosis of ischemic stroke in the arteries of the vertebrobasilar system

Kulesh A.A.¹, Demin D.A.², Vinogradov O.I.³

¹Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan;
³Autonomous Non-for-profit Organization “Society for Evidence-Based Neuroscience”, Moscow
¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan 414011, Russia; ³29, Planetnaya St., Moscow 125167, Russia

Stroke in the arteries of the vertebrobasilar system is characterized by a variety of nonspecific symptoms, many mimickers, and often atypical clinical presentation, which, together with the low sensitivity of CT and MRI of the brain, leads to incorrect and untimely diagnosis. This article addresses in detail the issues of differential diagnosis of this disease with Guillain–Barre syndrome, myasthenic crisis, central pontine myelolysis, multiple sclerosis, Wernicke encephalopathy, vestibular neuronitis, Meniere's disease, and vestibular migraine.

Keywords: stroke in the arteries of the vertebrobasilar system; clinical presentation; differential diagnosis.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Differential diagnosis of ischemic stroke in the arteries of the vertebrobasilar system. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):13–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-13-19

Инсульт в артериях вертебробазилярной системы (ВБС) составляет 20–25% в структуре ишемического инсульта и часто носит жизнеугрожающий характер. Для инсульта в артериях ВБС характерны широкий спектр неспецифических симптомов, множество имитаторов и зачастую атипичная клиническая картина, что нередко обуславливает позднюю или неправильную диагностику. С другой стороны, при данной локализации инсульта встречается ряд достаточно характерных признаков, знание которых способствует постановке правильного диагноза. Сложность диагностики при инсульте в артериях ВБС также связана с низкой чувствительностью КТ и МРТ головного мозга, особенно в ранние сроки [1]. В рамках настоящей статьи-лекции мы задались целью представить современные данные по проблеме дифференциальной диагностики инсульта в артериях ВБС.

Клиническая картина

Известно, что инсульт в артериях ВБС не диагностируется на уровне приемного отделения в три раза чаще, чем инсульт в каротидном бассейне. Особенно высок риск неверного диагноза при наличии головной боли, головокружения, тошноты/рвоты, симптомах легкой степени выраженности или полном регрессе симптомов, а также у молодых пациентов и женщин [1–4].

В соответствии с результатами анализа данных двух крупных регистров (New England Medical Center Posterior Circulation Registry, n=407, США; Chengdu Stroke Registry, n=302, Китай), у большинства пациентов с инсультом в артериях ВБС имеются неспецифические в отношении диагноза и локализации поражения симптомы: головокружение — 19–47%, головная боль — 18–28%, тошнота/рвота — 27–34%

[5, 6]. Головная боль чаще наблюдается у женщин, ассоциирована с кардиоэмболическим подтипом инсульта, локализацией инфаркта в мозжечке и легкой степенью выраженности неврологического дефицита [7, 8].

Для большей части пациентов с инсультом в артериях ВБС характерны следующие очаговые симптомы: гемипарез — 41–54%, дизартрия — 26–31%, парез мимической мускулатуры / мышц языка — 31–41%, гемигипестезия — 36%. Атаксия наблюдается у 31–32% пациентов, нистагм — у 12–24%, диплопия — у 7%, нарушение сознания (рассматривается как очаговый симптом поражения восходящей активирующей ретикулярной системы) — у 5–10%. Тетрапарез (часто асимметричный) встречается у 8% пациентов, гемипарез — у 4%, синдром Горнера — у 4%, моторные альтернирующие синдромы — у 4%, сенсорные альтернирующие синдромы — у 3% [5, 6].

Несмотря на редкость альтернирующих синдромов в клинической картине инсульта в артериях ВБС, они чрезвычайно значимы, так как их своевременная идентификация значительно укорачивает путь к правильному диагнозу. Альтернирующие синдромы представляют собой сочетание симптомов, развивающихся вследствие тесного расположения структур в стволе головного мозга. Наиболее часто наблюдаются дорсолатеральный медулярный синдром (Валленберга–Захарченко), нижний вентральный синдром моста (Мийяра–Гюблера), нижний медиальный синдром моста (Фовилля), вентральный мезенцефальный синдром (Вебера) и дорсальный мезенцефальный синдром (Парино) [9] (рис. 1, а–в).

Важно отметить, что при инсульте в артериях ВБС изредка наблюдаются симптомы, характерные для инсульта в бассейне сонных артерий, такие как афазия и игнорирование, что связано с поражением таламуса, височных и теменных долей (ветви задних мозговых артерий). С другой стороны, дизартрия и гомонимная гемипарезия, обычно ассоциируемые с инсультом в артериях ВБС, не могут считаться надежными признаками, так как наблюдаются и при инсульте в каротидном бассейне. Типичным для инсульта в бассейне задней мозговой артерии является изолированное выпадение полей зрения [6, 9, 10].

Таким образом, клиническую картину инсульта в артериях ВБС можно представить в виде перевернутой пирамиды (рис. 2). Очевидно, что правильность и скорость постановки диагноза будут зависеть от того, с симптомами какого уровня «пирамиды»

столкнулся врач: наличие индикаторных признаков немедленно приведет к правильному диагнозу, тогда как неспецифические жалобы и симптомы потребуют проведения дифференциальной диагностики.

Дифференциальная диагностика

Обсудим наиболее сложные ситуации, встречающиеся в клинической практике.

Вялый тетрапарез и стволовая дисфункция (бульбарный синдром, парез мышц языка, дыхательные нарушения). Может развиваться при двустороннем инфаркте продолговатого мозга, который составляет в структуре инсульта в артериях ВБС всего 1% и связан с окклюзией передней спинальной артерии (чаще на фоне атеросклеротического сте-

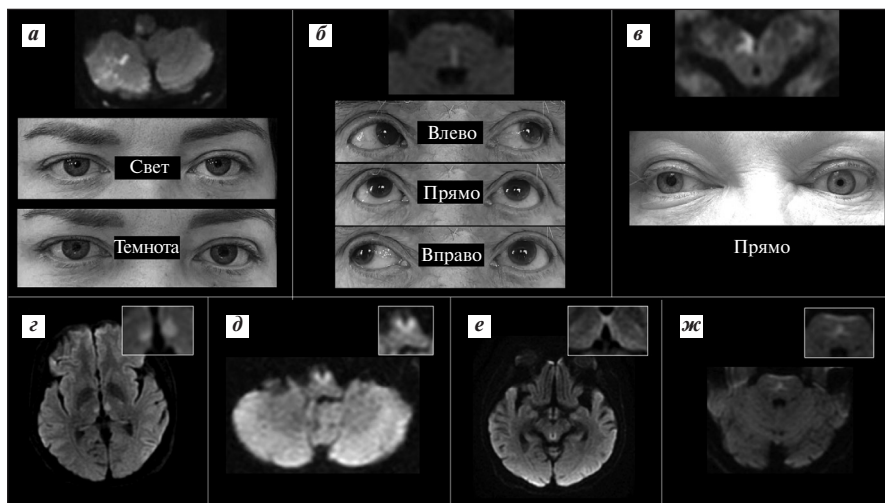


Рис. 1. Клинико-радиологические примеры инсульта в артериях ВБС и сходных с ним заболеваний.

а — синдром Горнера справа при дорсолатеральном медулярном инфаркте вследствие диссекции сегмента V₄ гипоплазированной позвоночной артерии; б — межъядерная офтальмоплегия при инфаркте с вовлечением медиального продольного пучка слева; в — дисфункция глазодвигательного нерва справа при синдроме Вебера вследствие вентрального мезэнцефального инфаркта на фоне атеросклеротического стеноза дистальной части основной артерии; г — двусторонние таламические инфаркты при окклюзии артерии Першерона; д — медиальный медулярный инфаркт с МРТ-признаком «сердца» вследствие окклюзии передней спинальной артерии; е — МРТ-картина энцефалопатии Вернике: ограничение диффузии вокруг силвиева водопровода, в рамке — симптом «хоккейных клюшек»; ж — МРТ-картина осмотического демиелинизирующего синдрома (центральный понтинный миелолиз) — формирующий симптом «трезубца». МРТ на всех рисунках представлена в режиме диффузионно-взвешенных изображений

Fig. 1. Clinical and radiological examples of stroke in the arteries of the VBS and similar conditions

а — Horner syndrome on the right with dorsolateral medullary infarction due to dissection of the V₄ segment of the hypoplastic vertebral artery; б — internuclear ophthalmoplegia during myocardial infarction involving the medial longitudinal fasciculus on the left; в — right oculomotor nerve dysfunction in Weber syndrome due to ventral mesencephalic infarction on the background of atherosclerotic stenosis of the distal part of the basilar artery; г — bilateral thalamic infarctions due to occlusion of the Percheron artery; д — medial medullary infarction with MRI “heart” sign due to occlusion of the anterior spinal artery; е — MRI image of Wernicke’s encephalopathy: limited diffusion around the aqueduct of Sylvius, in frame — “hockey stick” sign; ж — MRI image of osmotic demyelination syndrome (central pontine myelinolysis) — “trident” sign formation. MRI images in all figures are shown in diffusion-weighted imaging mode

ноза позвоночной артерии в сегменте V₄). На МРТ форма инфаркта напоминает сердце (см. рис. 1) [11–14]. Описанная клиническая картина требует проведения дифференциальной диагностики с синдромом Гийена–Барре, который характеризуется прогрессирующим развитием симптомов более суток (пик – 2 нед), дистальными парестезиями в дебюте (с наличием болей или без них), восходящим тетрапарезом, арефлексией, отсутствием патологических рефлексов; также могут наблюдаться нарушение фотореакций зрачков и двусторонний парез мимических мышц. Типична моторная или сенсорная полиневропатия по данным электромиографии, а также повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости со 2-й недели заболевания [15]. Также должна проводиться дифференциальная диагностика с миастеническим кризом. Следует обращать внимание на наличие миастении в анамнезе и провоцирующие факторы (инфекционное заболевание, прием антибиотиков и некоторых других препаратов, аспирация, хирургические операции, беременность, депривация сна, физический и эмоциональный стресс). Мышечная слабость зависит от активности (в том числе увеличивается к вечеру), характерны слабость мышц шеи («свисающая голова», «свисающая челюсть»), двусторонний птоз, попадание еды и жидкости в нос при глотании, а также двусторонний парез мимических мышц [16]. Положительные пробы на патологическую утомляемость и проба со льдом (ice test), отсутствие патологических рефлексов и ответ на прозерин свидетельствуют о миастении, для подтверждения чего используется электромиографический декремент-тест, однако он нечасто доступен в условиях оказания экстренной помощи. Другой причиной развития обсуждаемой клинической картины может явиться осмотический демиелинизирующий синдром, известный также как центральный понтинный миелолиз. Заболевание наблюдается у 2,5% пациентов отделений интенсивной терапии; 30–78% случаев связаны с гипонатриемией и/или ее быстрой коррекцией. К другим причинам относятся хронический алкоголизм, цирроз печени, нутритивная недостаточность, почечная недостаточность, ожоги и опухоли. Воздействие триггера обычно предшествует симптомам в интервале от 1 до 14 дней. Симптоматика зависит от локализации демиелинизации. Наиболее частое проявление – энцефалопатия с нарушением уровня бодрствования / сознания, делирием, нарушением памяти и внимания. При центральном понтинном миелолизе с нейровизуализационной картиной тотального поражения часто развивается синдром запятого человека. Также характерны дизартрия, дисфагия, зрачковые, глазодвигательные нарушения и угнетение сухожильных рефлексов. Подтверждением диагноза служит МРТ головного мозга, демонстрирующая типичную локализацию демиелинизации в центральных отделах моста мозга – симптом «крыла летучей мыши» или «трезубца Нептуна (Посейдона)» (см. рис. 1) [17, 18].

Бульбарный синдром ± другие «стволовые» симптомы. В рамках сосудистой патологии данный синдром может развиваться при медиальном [19] и латеральном [20] медулярном инфаркте (редко); обычно сочетается с другими симптомами. Альтернативным диагнозом является миастения, связанная с наличием аутоантител к мышечной специфической тирозинкиназе (muscle-specific tyrosinekinase, MuSK). Данная форма наблюдается у 5–8% пациентов, обычно

у молодых женщин, характеризуется бульбарным синдромом в сочетании со слабостью мышц шеи, дыхательной недостаточностью, офтальмопарезом и птозом [21, 22]. Также следует исключать редкий острый бульбарный «+» вариант синдрома Гийена–Барре. На диагноз указывают молодой возраст пациентов и предшествующая инфекция. У девяти из 10 пациентов развивается офтальмоплегия, у трех из пяти – прозопарез, у половины – атаксия, у такого же числа – белково-клеточная диссоциация в цереброспинальной жидкости [23, 24].

Межъядерная офтальмоплегия (МЯО). Ключевой признак МЯО – нарушение приведения глаза на стороне пораженного медиального продольного пучка, которое обычно сочетается с нистагмом при отведении противоположного глаза (см. рис. 1). Инфаркты, вовлекающие медиальный продольный пучок и некоторые смежные структуры, могут манифестировать рядом глазодвигательных нарушений, обозначаемых как «МЯО-плюс». Так, сочетанное поражение ретикулярной формации и/или центра горизонтального движения глаз может привести к развитию «полуторного синдрома», который проявляется содружественным параличом взора в одну сторону и слабостью приводящей мышцы при взгляде в другую сторону; при отведении глаза наблюдается монокулярный нистагм. У части пациентов указанная клиническая картина сочетается с прозопарезом вследствие поражения ядра или волокон лицевого нерва. Редкий вариант синдрома – двусторонняя МЯО [25]. Инсульт выступает причиной двух из пяти случаев МЯО. Чаще синдром развивается при переднемедиальном инфаркте



Рис. 2. Клиническая картина инсульта в артериях ВБС. Индикаторные синдромы (синдромы Валленберга–Захарченко, Дежерина, Мийяра–Гюблера, Фовилля, Вебера, Бенедикта, Парино, Антона, синдром артерии Першерона, межъядерная офтальмоплегия, «полуторный синдром», синдром «верхушки» базиллярной артерии, острый кохлеовестибулярный синдром) с высокой вероятностью указывают на инсульт в артериях ВБС

Fig. 2. Clinical picture of stroke in the arteries of the VBS. Indicator syndromes (Wallenberg–Zakharchenko, Dejerine, Millard–Gubler, Foville, Weber, Benedict, Parinaud, Anton syndromes, Percheron artery syndrome, internuclear ophthalmoplegia, “one-and-a-half” syndrome, “apex” of the basilar artery syndrome, acute cochleovestibular syndrome) indicate a high probability of stroke in arteries of the VBS

моста, редко в рамках синдрома Верниккина при каудальном парамедианном мезенцефальном инфаркте. Данный синдром представлен двусторонней МЯО в сочетании с двусторонней мозжечковой дисфункцией (V-паттерн очага на МРТ) и связан с окклюзией перфорантных ветвей основной, верхней мозжечковой или задней мозговой артерии [12, 25, 26]. У трети пациентов МЯО связана с рассеянным склерозом (представляет собой самое частое нарушение саккад при данном заболевании) [27]. Анамнез эпизодов неврологической дисфункции, молодой/средний возраст дебюта и радиологические признаки являются ключевыми факторами дифференциальной диагностики при экстренной госпитализации пациента.

Острый приступ головокружения. Головокружение является одним из наиболее частых симптомов инфаркта мозжечка. Каждый десятый пациент с инфарктом мозжечка испытывает изолированное головокружение. У четырех из пяти пациентов имеется инфаркт в бассейне медиальных ветвей задней нижней мозжечковой артерии с вовлечением узелка, реже головокружение возникает при инсульте в бассейне верхней или передней нижней мозжечковой артерии. В последнем случае (при инфаркте в бассейне лабиринтной артерии) развивается острый кохлеовестибулярный синдром [28]. Несмотря на то что инсульт в артериях ВБС часто проявляется головокружением в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой, малые инфаркты с вовлечением нижней ножки мозжечка, узелка и вестибулярных ядер могут вызвать изолированное головокружение [29, 30]. Первичная дифференциальная диагностика острого головокружения проводится в рамках острого вестибулярного синдрома, который, с использованием алгоритма NINTS+ или его модификаций, далее подразделяется на центральный и периферический [31, 32]. Для центрального варианта синдрома, обычно связанного с поражением/дисфункцией структур мозжечка, характерны разнонаправленный взор-индуцированный нистагм, вертикальный нистагм, торсионный нистагм, отрицательный импульсный тест поворота головы (ИТПГ), а также выраженная туловищная атаксия [33]. Наличие последней специфично для инфаркта мозжечка [34].

Периферический вариант острого вестибулярного синдрома проявляется однонаправленным горизонтально-торсионным нистагмом, усиливающимся при устранении зрительной фиксации и подчиняющимся закону Александра, в сочетании с положительным ИТПГ на стороне, противоположной направлению быстрой фазы нистагма (тест, положительный на стороне поражения) [35]. Основной причиной острого периферического головокружения выступает вестибулярный нейронит — заболевание, связанное с избирательным воспалением (вирусного или инфекционно-аллергического генеза) вестибулярного нерва. Нейронит проявляется внезапным и продолжительным приступом вестибулярного головокружения, сопровождающегося тошнотой, рвотой и нарушением равновесия, не достигающего, однако, степени астазии/абазии. Заболеванию может предшествовать респираторная вирусная инфекция [33]. Иногда за несколько часов или дней до развития острого вестибулярного приступа больные испытывают кратковременные эпизоды головокружения или неустойчивости, что также требует проведения дифференциальной диагностики с транзиторной ишемической атакой [36]. Слух при нейро-

ните не снижается, если нет сочетанных заболеваний или острого лабиринтита / инфаркта лабиринта. Отсутствуют симптомы поражения ствола или других отделов головного мозга. Изредка инфаркт с избирательным поражением области входа вестибулярного нерва в продолговатый мозг, вестибулярных ядер, дорсолатеральных отделов моста или клочка мозжечка может проявляться головокружением, имитирующим вестибулярный нейронит (синдром псевдо-нейронита) [35]. Также характерен быстрый регресс как головокружения, так и нистагма, тогда как при нейроните спонтанный нистагм сохраняется длительное время (особенно при его визуализации с использованием очков Френзеля или системы «Видеофрензель»). Минимизация ошибок в дифференциальной диагностике периферического острого вестибулярного синдрома достигается при помощи использования количественных тестов — видеонистагмографии и видео-ИТПГ [37].

Другим заболеванием, с которым требуется дифференциальная диагностика в рамках периферического острого вестибулярного синдрома, является болезнь Меньера. Диагноз болезни Меньера основывается на наличии двух и более приступов вестибулярного головокружения длительностью от 20 мин до 12 ч, нейросенсорной тугоухости на низкие и средние частоты в одном ухе, колеблющихся по интенсивности слуховых нарушений, таких как шум, ощущение распирания, заложенности в ухе, а также отсутствии данных, свидетельствующих о других причинах головокружения [38]. Проблема диагностики заболевания в условиях экстренной неврологической помощи заключается в том, что зачастую пациент поступает с выраженным вестибулярным головокружением и не предъявляет жалоб на снижение слуха или шум в ушах. Поэтому чрезвычайно важна оценка динамики нистагма. Первоначально наблюдается быстрый горизонтальный ирритативный нистагм, направленный к пораженному уху (там же будет наблюдаться положительный ИТПГ), после чего происходит реверсия с развитием паралитического нистагма с быстрым компонентом в сторону здорового уха. В завершающую фазу возникает нистагм восстановления, вновь направленный в сторону поражения [39].

Наличие у пациента центрального острого вестибулярного синдрома также не позволяет однозначно установить инсульт в артериях ВБС. В первую очередь требуется проведение дифференциальной диагностики инсульта и энцефалопатии Вернике — заболевания, требующего принципиально иного лечения. Энцефалопатия Вернике развивается вследствие дефицита тиамина при хроническом алкоголизме, нервной анорексии и других состояниях, приводящих к недостаточному питанию. Важным фактором риска является рвота беременных. Классическая триада симптомов (энцефалопатия, глазодвигательные нарушения и атаксия) наблюдается менее чем у трети пациентов. Для заболевания характерен горизонтальный (реже вертикальный) взор-индуцированный нистагм, который выступает наиболее ранним проявлением заболевания. Часто наблюдается вертикальный нистагм: изначально спонтанный бьющий вверх, далее меняющий направление на противоположное, зависящий от направления взгляда, конвергенции и вестибулярных стимулов. Развитие бьющего вниз нистагма в сочетании с туловищной атаксией свидетельствует о хронической стадии заболевания. Также может наблюдаться выра-

женное двустороннее снижение горизонтального (но не вертикального) вестибулоокулярного рефлекса. Следующим по частоте офтальмологическим проявлением энцефалопатии Вернике является двусторонний парез наружных прямых мышц глаза, реже наблюдается содружественный горизонтальный паралич взора. Заболевание характеризуется типичным МРТ-паттерном: гиперинтенсивность в режиме T2 и ограничение диффузии в режиме DWI вокруг силвиева водопровода и III желудочка, медиальных отделов таламуса (симптом «хоккейных клюшек»), дорсальных отделов продолговатого мозга, пластинок четверохолмия и сосцевидных тел (см. рис. 1) [40–42].

Существенные диагностические сложности могут возникнуть при наличии у пациента изолированного позиционного нистага. При наличии признаков нетипичности (изолированный меняющий направление позиционный нистагм, несоответствие характеристик нистага предположительно вовлеченному полукружному каналу, отсутствие латентного периода, персистирование и отсутствие ответа на репозиционные маневры) следует в первую очередь исключать инфаркт мозжечка с поражением клочка или узелка [43].

При исключении описанных выше причин центрального головокружения целесообразно подумать о наличии у пациента вестибулярной мигрени, которая является самым частым эпизодическим вестибулярным расстройством, характеризующимся чрезвычайно переменным течением. При сборе анамнеза у пациентов с эпизодическим головокружением следует обращать внимание на вестибулярные симптомы (спонтанное, позиционное, визуально-индуцированное и вызванное движением головы головокружение), кохлеарные проявления, а также наличие и особенности головной боли и связанных феноменов (ауры, фото- и фонофобии). При оценке неврологического и вестибулярного статуса в момент приступа важен подробный анализ позиционного нистага с определением его типичности или атипичности, в межприступный период также может быть информативна оценка индуцированного гипервентиляцией, встряхиванием головы и вибрацией нистага [44].

Угнетение сознания. Данный симптом у пациента с сердечно-сосудистыми факторами риска в первую очередь требует исключения окклюзии основной артерии. Эмболическая окклюзия, развивающаяся, как правило, на фоне фибрилляции предсердий, приводит к развитию синдрома «верхушки» базиллярной артерии, описанного L.R. Caplan [45] и составляющего 8,5% в структуре инсульта

в артериях ВБС. Синдром часто проявляется угнетением сознания до уровня комы, поэтому пациент может поступить в стационар на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с диагнозом «кома неясного генеза» (рис. 3), что требует обязательного проведения экстренной нейро- и ангиовизуализации. При осмотре пациента в коме в пользу инсульта могут свидетельствовать зрачковые и глазодвигательные нарушения (анизокория, миоз, страбизм / девиация взора, отсутствие фотореакции зрачков при сохранности корнеальных рефлексов), патологические стопные рефлексы, латерализация двигательного ответа при надавливании на грудину. Также для пациентов с синдромом «верхушки» базиллярной артерии характерны поведенческие нарушения (сноподобное поведение), яркие галлюцинации (педункулярный галлюциноз Лермитта), корковая слепота / синдром Балинта (зрительная атаксия, нарушение произвольных движений глаз при сохранности рефлекторных, симультанная агнозия), парез взора (чаще вертикального), гемипарез / тетраплегия и атаксия [9, 45, 46]. Также к угнетению сознания (обычно до уровня сомноленции) может привести синдром артерии Першерона (двусторонние таламические

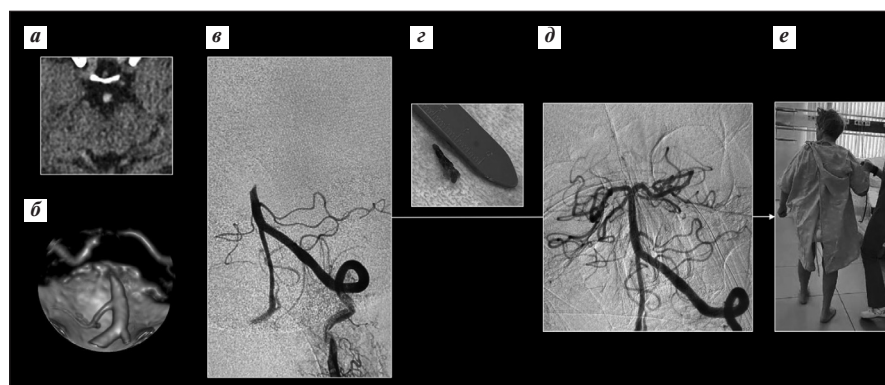


Рис. 3. Клинический пример синдрома «верхушки» базиллярной артерии. Пациентка 74 лет с артериальной гипертензией утром пошла в туалет, родственники услышали ее крик, после вскрытия двери обнаружили пациентку на полу без сознания. Вызвана бригада скорой помощи, пациентка переведена на ИВЛ, доставлена в стационар в состоянии седации и миоплегии. При проведении первичной КТ головного мозга без контрастирования (а) выявлен симптом гиперденсивной базиллярной артерии. КТ-ангиография (б) подтвердила наличие окклюзии дистального отдела основной артерии. Аналогичная картина получена при проведении селективной церебральной ангиографии (в). Выполнена аспирация эмбола (г), кровоток в бассейне основной артерии восстановлен (д). На следующее утро пациентка вертикализирована, неврологический статус в норме (е). Поиск причины инсульта позволил выявить фибрилляцию предсердий, назначен прямой оральным антикоагулянт для вторичной профилактики инсульта на 3-и сутки

Fig. 3. Clinical example of “apex” of the basilar artery syndrome. A 74-year-old female patient with arterial hypertension went to the bathroom in the morning, relatives heard her scream, and after opening the door, they found the patient unconscious on the floor. An ambulance was called, the patient was put on ventilation and taken to the hospital in a state of sedation and myoplegia. An initial CT examination of brain without contrast (a) revealed a symptom of hyperdense basilar artery. CT angiography (b) confirmed the presence of occlusion of the distal basilar artery. A similar picture was obtained on selective cerebral angiography (c). The embolus was aspirated (d), and blood flow in the main basilar artery was restored (d). The next morning, the patient was upright again, and her neurological status was normal (e). The search for the cause of the stroke revealed atrial fibrillation, and direct oral anticoagulant was prescribed on day 3 for stroke secondary prevention

инфаркты с вовлечением медиальных отделов среднего мозга), характеризующийся также парезом зра (обычно вертикального) и когнитивными/поведенческими нарушениями [47] (см. рис. 3).

Заключение

Таким образом, инсульт в артериях ВБС характеризуется чрезвычайно вариабельной клинической картиной. Несмотря на то что у большинства пациентов имеются неспецифичные в отношении локализации поражения симптомы, при данном виде инсульта могут наблюдаться синдромы, распознавание которых значительно ускоряет постановку диагноза. Низкая информативность методов нейровизуализации в ранние сроки заболевания в совокупности с малой специфичностью клинической картины определяет необходимость дифференциальной диагно-

стики инсульта в артериях ВБС с широким спектром заболеваний, таких как синдром Гийена–Барре, миастения, центральный pontинный миелолиз и рассеянный склероз. Особые сложности возникают при наличии у пациента изолированного головокружения. В данном случае необходима дифференциация инсульта в артериях ВБС с вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера, вестибулярной мигренью и энцефалопатией Вернике. Такие проявления инсульта в артериях ВБС, как угнетение сознания (при окклюзии «верхушки» базилярной артерии или артерии Першерона) или позиционный нистагм, могут обусловить позднюю диагностику инсульта, поэтому относятся к «хамелеонам» инсульта. Несомненно, что клиническая дифференциальная диагностика продолжает играть ключевую роль в ведении пациентов с инсультом в артериях ВБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arch AE, Weisman DC, Coca S, et al. Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):668–73. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010613
2. Tarnutzer AA, Lee SH, Robinson KA, et al. ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: A meta-analysis. *Neurology*. 2017 Apr 11;88(15):1468–77. doi: 10.1212/WNL.0000000000003814
3. Leon Cejas L, Mazziotti J, Zinnerman A, et al. Misdiagnosis of acute ischemic stroke in young patients. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(2):90–4.
4. Newman-Toker DE, Moy E, Valente E, et al. Missed diagnosis of stroke in the emergency department: a cross-sectional analysis of a large population-based sample. *Diagnosis (Berl)*. 2014 Jun;1(2):155–66. doi: 10.1515/dx-2013-0038
5. Searls DE, Pazdera L, Korbel E, et al. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the new England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol*. 2012 Mar;69(3):346–51. doi: 10.1001/archneurol.2011.2083. Epub 2011 Nov 14.
6. Tao WD, Liu M, Fisher M, et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke*. 2012 Aug;43(8):2060–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.652420. Epub 2012 Jun 7.
7. Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020 Jan 7;94(1):e75–e86. doi: 10.1212/WNL.0000000000008591. Epub 2019 Nov 6.
8. Lebedeva ER, Ushenin AV, Gurary NM, et al. Headache at onset of first-ever ischemic stroke: Clinical characteristics and predictors. *Eur J Neurol*. 2021 Mar;28(3):852–60. doi: 10.1111/ene.14684. Epub 2021 Jan 5.
9. Salerno A, Strambo D, Nannoni S, et al. Patterns of ischemic posterior circulation strokes: A clinical, anatomical, and radiological review. *Int J Stroke*. 2022 Aug;17(7):714–22. doi: 10.1177/17474930211046758. Epub 2021 Sep 28.
10. Zürcher E, Richoz B, Faouzi M, Michel P. Differences in Ischemic Anterior and Posterior Circulation Strokes: A Clinico-Radiological and Outcome Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Mar;28(3):710–8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.016. Epub 2018 Nov 28.
11. Pongmoragot J, Parthasarathy S, Selchen D, Saposnik G. Bilateral medial medullary infarction: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Aug;22(6):775–80. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.010. Epub 2012 Apr 26.
12. Zedde M, Grisendi I, Pezzella FR, et al. Acute Onset Quadriplegia and Stroke: Look at the Brainstem, Look at the Midline. *J Clin Med*. 2022 Dec 4;11(23):7205. doi: 10.3390/jcm11237205
13. Krishnan M, Rajan P, Kesavadas C, Iyer RS. The 'heart appearance' sign in MRI in bilateral medial medullary infarction. *Postgrad Med J*. 2011 Feb;87(1024):156–7. doi: 10.1136/pgmj.2010.109538. Epub 2011 Jan 8.
14. Kasprzak M, Ho J. Heart-Shaped Sign: A Rare Stroke Syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018 May;97(5):e50. doi: 10.1097/PHM.0000000000000846
15. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barre syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov;15(11):671–83. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9. Epub 2019 Sep 20.
16. Stetefeld H, Schroeter M. SOP myasthenic crisis. *Neurol Res Pract*. 2019 Jul 29;1:19. doi: 10.1186/s42466-019-0023-3
17. Lambeck J, Hieber M, Dressing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinolysis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Sep 2;116(35–36):600–6. doi: 10.3238/arztebl.2019.0600
18. Ambati R, Kho LK, Prentice D, Thompson A. Osmotic demyelination syndrome: novel risk factors and proposed pathophysiology. *Intern Med J*. 2023 Jul;53(7):1154–62. doi: 10.1111/imj.15855. Epub 2022 Sep 16.
19. Hamzic S, Schramm P, Khilan H, et al. Isolated Dysphagia in a Patient with Medial Medullary Infarction – Effects of Evidence-Based Dysphagia Therapy: A Case Report. *Case Rep Neurol*. 2021 Mar 19;13(1):190–9. doi: 10.1159/000513676
20. Garcia Carretero R, Romero Brugera M, Rebollo-Aparicio N, Rodeles-Melero J. Dysphagia and aspiration as the only manifestations of a stroke. *BMJ Case Rep*. 2016 Feb 11;2016:bcr2015213817. doi: 10.1136/bcr-2015-213817
21. Dresser L, Wlodarski R, Rezaian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med*. 2021 May 21;10(11):2235. doi: 10.3390/jcm10112235
22. Cao M, Konecny I, Vincent A. Myasthenia Gravis With Antibodies Against Muscle Specific Kinase: An Update on Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Front Mol Neurosci*. 2020 Sep 2;13:159. doi: 10.3389/fnmol.2020.00159
23. Kim JK, Kim BJ, Shin HY, et al; Korean Inflammatory Neuropathy Consortium. Acute bulbar palsy as a variant of Guillain–Barre syndrome. *Neurology*. 2016 Feb 23;86(8):742–7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002256. Epub 2015 Dec 30.
24. Cao Q, Chu H, Fu X, et al. Case Report: Acute Bulbar Palsy Plus Syndrome: A Guillain–Barre Syndrome Variant More Prone to Be a Subtype Than Overlap of Distinct Subtypes. *Front Neurol*. 2020 Nov 24;11:566480. doi: 10.3389/fneur.2020.566480

25. Virgo JD, Plant GT. Internuclear ophthalmoplegia. *Pract Neurol*. 2017 Apr;17(2):149-53. doi: 10.1136/practneurol-2016-001428. Epub 2016 Dec 7.
26. Kim JS. Internuclear ophthalmoplegia as an isolated or predominant symptom of brainstem infarction. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1491-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000123093.37069.6d
27. Serra A, Chisari CG, Matta M. Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment. *Front Neurol*. 2018 Feb 5;9:31. doi: 10.3389/fneur.2018.00031
28. Монак АА, Кайлева НА, Кулеш АА и др. Инфаркт лабиринта как причина острого кохлеовестибулярного синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-71-76
[Monak AA, Kaileva NA, Kulesh AA, et al. Labyrinthine infarction as a cause of acute cochleovestibular syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-71-76 (In Russ.)].
29. Choi KD, Kim JS. Vascular vertigo: updates. *J Neurol*. 2019 Aug;266(8):1835-43. doi: 10.1007/s00415-018-9040-3. Epub 2018 Sep 5.
30. Kim HA, Lee H, Kim JS. Vertigo Due to Vascular Mechanisms. *Semin Neurol*. 2020 Feb;40(1):67-75. doi: 10.1055/s-0039-3402737. Epub 2020 Jan 14.
31. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, et al. Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo: Pitfalls and Pearls. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):788-95. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.016979. Epub 2018 Feb 19.
32. Кулеш АА, Демин ДА, Гусева АЛ и др. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59
[Kulesh AA, Dyomin DA, Guseva AL, et al. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal* = *Russian Neurological Journal*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59 (In Russ.)].
33. Парфенов ВА, Кулеш АА, Демин ДА и др. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241
[Parfenov VA, Kulesh AA, Demin DA, et al. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 (In Russ.)].
34. Carmona S, Martinez C, Zalazar G, et al. The Diagnostic Accuracy of Truncal Ataxia and HINTS as Cardinal Signs for Acute Vestibular Syndrome. *Front Neurol*. 2016 Aug 8;7:125. doi: 10.3389/fneur.2016.00125
35. Strupp M, Bisdorff A, Furman J, et al. Acute unilateral vestibulopathy/vestibular neuritis: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2022;32(5):389-406. doi: 10.3233/VES-220201
36. Kim HA, Oh EH, Choi SY, et al. Transient Vestibular Symptoms Preceding Posterior Circulation Stroke: A Prospective Multicenter Study. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):e224-e228. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032488. Epub 2021 Apr 27.
37. Nham B, Reid N, Bein K, et al. Capturing vertigo in the emergency room: three tools to double the rate of diagnosis. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):294-306. doi: 10.1007/s00415-021-10627-1. Epub 2021 Aug 16.
38. Парфенов ВА. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40
[Parfenov VA. Meniere's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 (In Russ.)].
39. Young AS, Nham B, Bradshaw AP, et al. Clinical, oculographic and vestibular test characteristics of Meniere's disease. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1927-44. doi: 10.1007/s00415-021-10699-z. Epub 2021 Aug 22.
40. Ha ND, Weon YC, Jang JC, et al. Spectrum of MR imaging findings in Wernicke encephalopathy: are atypical areas of involvement only present in nonalcoholic patients? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Aug;33(7):1398-402. doi: 10.3174/ajnr.A2979. Epub 2012 Mar 1.
41. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, et al. Wernicke Encephalopathy—Clinical Pearls. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jun;94(6):1065-72. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.018
42. Isen DR, Kline LB. Neuro-ophthalmic Manifestations of Wernicke Encephalopathy. *Eye Brain*. 2020 Jun 30;12:49-60. doi: 10.2147/EB.S234078
43. Carmona S, Zalazar GJ, Fernandez M, et al. Atypical Positional Vertigo: Definition, Causes, and Mechanisms. *Audiol Res*. 2022 Mar 14;12(2):152-61. doi: 10.3390/audiol-res12020018
44. Кулеш АА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11
[Kulesh AA, Parfenov VA. Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 (In Russ.)].
45. Caplan LR. "Top of the basilar" syndrome. *Neurology*. 1980 Jan;30(1):72-9. doi: 10.1212/wnl.30.1.72
46. Ahn SH, Kim BJ, Kim YJ, et al. Patterns and Outcomes of the Top of the Basilar Artery Syndrome: The Role of the Posterior Communicating Artery. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46(3-4):108-17. doi: 10.1159/000492059. Epub 2018 Sep 10.
47. Kichloo A, Jamal SM, Zain EA, et al. Artery of Percheron Infarction: A Short Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019 Jan-Dec;7:2324709619867355. doi: 10.1177/2324709619867355

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.06.2023/15.06.2023/18.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Демин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Виноградов О.И. <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>

Эффективность и безопасность препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, у пациентов с функциональным головокружением: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы

Замерград М.В.^{1,2}, Парфенов В.А.³, Агафьина А.С.⁴, Лямина Н.В.⁵, Гаврик М.М.⁶,

Кучумова Л.Р.⁷, Баранцевич Е.Р.⁸, Краснов В.С.⁸, Иванова А.А.⁹, Владыкин А.Л.¹⁰, Ищенко К.А.¹⁰

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва; ²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», Санкт-Петербург;

⁵ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново; ⁶СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург; ⁷СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №8», Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁹СПб ГБУЗ «Городская больница №15», Санкт-Петербург;

¹⁰АО «Валента Фарм», Москва, Россия

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16;

³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр.1; ⁴Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9; ⁵Россия, 153040, Иваново, ул. Любимова, 1; ⁶Россия, 196601, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Госпитальная, 7/2 литера А; ⁷Россия, 193149, Санкт-Петербург, ул. Русановская, 17, к. 2;

⁸Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁹Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4; ¹⁰Россия, 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

Функциональное головокружение (ФГ) представляет собой одну из наиболее частых причин хронического головокружения, для которого не существует эффективной лекарственной терапии, что аргументирует актуальность поиска новых лечебных технологий.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг¹ (АО «Валента Фарм», Россия), в сравнении с плацебо (ПЛ) в терапии пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся ФГ.

Материал и методы. Всего в клиническое исследование (КИ) включено 268 больных с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся ФГ и баллом по Шкале оценки головокружения (The Dizziness Handicap Inventory, DHI) от 36 до 52 включительно, которые были случайным образом распределены на две группы и получали лечение в двойном слепом режиме. Пациенты 1-й группы (n=135) получали препарат Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, в дозе 15 мг (1 таблетка) 1 раз в день в течение 28 дней. Пациенты 2-й группы (n=133) получали ПЛ в таком же режиме дозирования. Лечение проводилось на фоне выполнения упражнений вестибулярной гимнастики. Первичным критерием эффективности в КИ была оценка частоты ответа пациентов на терапию (доля респондеров) в виде снижения суммарного балла по шкале оценки головокружения DHI на 50% и более во время визита 5 (день 28±1) по сравнению с исходным уровнем (визит 1, день 1). Вторичные критерии эффективности включали оценку: 1) частоты ответа на терапию (снижение суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1) во время визитов 2, 3 и 4; 2) суммарного балла по шкале DHI во время визитов 2, 3, 4 и 5; 3) изменения суммарного балла по шкале DHI к визитам 2, 3, 4 и 5 по сравнению с визитом 1; 4) доли пациентов с уменьшением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением к визитам 2, 3, 4, 5; 5) времени, прошедшего до снижения общего балла по шкале

¹Торговое наименование препарата буспирон — Веспирейт®. Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(002822)-(РГ-РУ) от 20.07.2023.

DHI на 50% и более по сравнению с исходным значением; 6) времени, прошедшего до снижения общего балла по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением; 7) изменения балла по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3, 4, 5; 8) балла по ЦРШ во время визитов 2, 3, 4, 5; 9) доли пациентов с различным ответом на терапию по шкале Ликерта во время визитов 2, 3, 4 и 5. Также оценивались дополнительные вторичные критерии эффективности: суммарный балл по Шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) во время визитов 4 и 5; изменение суммарного балла по шкале Гамильтона к визитам 4 и 5 по сравнению с визитом 1. В качестве критерия безопасности в КИ проводилась оценка мониторинга нежелательных явлений (НЯ), клинически значимых отклонений жизненно важных показателей, лабораторных показателей, параметров ЭКГ.

Результаты. Доля ответивших на терапию пациентов (респондеров) со снижением суммарного балла по шкале оценки головокружения DHI на 50% и более во время визита 5 (день 28 ± 1) по сравнению с исходным уровнем (визит 1, день 1) составила 68,7% ($n=92$) в 1-й группе, что на 52,9% больше, чем во 2-й группе (15,8%; $n=21$; $p<0,0001$). Оценка всех вторичных (в том числе дополнительных) критериев эффективности также показала статистически значимое преимущество терапии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p<0,0001$). Всего было зарегистрировано 61 НЯ у 46 (17,2%) пациентов: 30 НЯ у 21 (15,6%) пациента в 1-й группе и 31 НЯ у 25 (18,8%) пациентов во 2-й группе. Не выявлено значимой разницы между группами терапии по числу пациентов с НЯ ($p=0,5196$). В обеих группах не было пациентов с НЯ со степенью тяжести ≥ 3 , с серьезными НЯ (СНЯ), с СНЯ с летальным исходом, с НЯ, приведшими к отмене исследуемой терапии. Не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных и лабораторных показателей и параметров ЭКГ.

Заключение. Подтверждено превосходство терапии препаратом Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, над ПЛ в снижении ФГ у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, аналогичный таковому ПЛ.

Ключевые слова: головокружение; функциональное головокружение; персистирующее постурально-перцептивное головокружение; хроническое субъективное головокружение; постуральная фобическая неустойчивость; буспирон; Веспирейт®; таблетки с пролонгированным высвобождением; клиническое исследование.

Контакты: Максим Валерьевич Замерград; zamergrad@gmail.com

Для ссылки: Замерград МВ, Парфенов ВА, Агафьина АС, Лямина НВ, Гаврик ММ, Кучумова ЛР, Баранцевич ЕР, Краснов ВС, Иванова АА, Владыкин АЛ, Ищенко КА. Эффективность и безопасность препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, у пациентов с функциональным головокружением: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования фазы III. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):20–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-20-34

Efficacy and safety of Vespireit® (buspirone) prolonged-release tablets (PR) 15 mg in the therapy of patients with functional dizziness: results of the double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase 3 clinical trial

Zamergrad M.V.^{1,2}, Parfenov V.A.³, Agafina A.S.⁴, Lyamina N.V.⁵, Gavrik M.M.⁶,

Kuchumova L.R.⁷, Barantsevich E.R.⁸, Krasnov V.S.⁹, Ivanova A.A.⁹, Vladyskin A.L.¹⁰, Ishchenko K.A.¹⁰

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴City Hospital Forty of Kurortny District, St. Petersburg, Sestroretsk; ⁵Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo; ⁶N.A. Semashko City Hospital Thirty-Eight, St. Petersburg, Pushkin; ⁷City Ambulatory Clinic Eight, St. Petersburg; ⁸Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁹City Hospital Fifteen, St. Petersburg; ¹⁰JSC "Valenta Pharm", Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²16, 1st Leonova St., Moscow, 129226, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁴9, Borisova St., St. Petersburg, Sestroretsk 197706, Russia; ⁵1, Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia; ⁶7/2 litera A, Gospital'naya St., St. Petersburg, Pushkin 196601, Russia; ⁷17, Rusanovskaya St., Build. 2, St. Petersburg 193149, Russia; ⁸6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ⁹4, Avangardnaya St., St. Petersburg 198205, Russia; ¹⁰26, Ryabinovaya St., Build. 10, Moscow 121471, Russia

Functional dizziness (FD) is one of the most common causes of chronic dizziness for which there is no effective drug therapy, highlighting the importance of searching for new treatment technologies.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Vespireit® (INN buspirone) prolonged-release tablets 15 mg² (JSC "Valenta Pharm", Russia) compared with placebo in the treatment of patients with autonomic dysfunction syndrome accompanied by FD.

Material and methods. The clinical trial (CT) included a total of 268 patients with autonomic dysfunction syndrome accompanied by FD and a DHI (The Dizziness Handicap Inventory) dizziness scale score of 36 to 52 inclusive, who were randomly divided into 2 groups and treated in a double-blind fashion. 135 patients (Group 1) received Vespireit® prolonged-release tablets 15 mg at a dose of 15 mg (1 tablet) once daily for 28 days. 133 patients (Group 2) received placebo at the same dosage regimen. Treatment was given against a background of vestibular gymnastic exercises. The primary outcome of the clinical trial was assessment of patient response rate (proportion of responders), i.e., a $\geq 50\%$ reduction in total DHI for dizziness score at Visit 5 (day 28 ± 1) compared with baseline (Visit 1, day 1). Secondary efficacy measures included assessment of: 1) treatment response rates ($\geq 50\%$ reduction in DHI total score compared to Visit 1) at Visits 2, 3, and 4; 2) DHI total score

²Trade name of buspirone — Vespireit®. Vespireit® (buspirone) prolonged-release tablets 15 mg. Marketing authorization number: ЛПН-№(002822)-(ПГ-РУ), registration date 20.07.2023.

at Visits 2, 3, 4, and 5; 3) changes in DHI total score at Visits 2, 3, 4, and 5 compared to Visit 1; 4) proportion of patients with a 30% or greater reduction in DHI scale dizziness compared with baseline at Visit 2, 3, 4, and 5; 5) time elapsed until total DHI score decreased by $\geq 50\%$ compared to baseline; 6) time elapsed until total DHI score decreased by $\geq 30\%$ compared to baseline; 7) changes in Digital Rating Scale (DRS) score from Visit 1 to Visit 2, 3, 4, 5; 8) scores on the DRS at Visits 2, 3, 4, 5; 9) proportion of patients with different response to treatment on the Likert scale at Visits 2, 3, 4, and 5. Additional secondary criteria of efficacy were also assessed: total Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score at Visits 4 and 5; change in total Hamilton scale score at Visits 4 and 5 compared to Visit 1. The safety criterion assessed in the clinical trial was monitoring of adverse events (AEs), clinically significant deviations in vital signs, laboratory parameters, and ECG parameters.

Results. The proportion of responders with a $\geq 50\%$ reduction in DHI total score at Visit 5 (Day 28 ± 1) compared to baseline (Visit 1, Day 1) was 68.7% ($n=92$) in Group 1, which was 52.9% more than in Group 2 – 15.8% ($n=21$) ($p<0.0001$). Evaluation of all secondary (including additional) efficacy criteria also showed a statistically significant benefit of therapy in Group 1 compared to Group 2 ($p<0.0001$). A total of 61 AEs were recorded in 46 (17.2%) patients: 30 AEs in 21 (15.6%) patients in Group 1 and 31 AEs in 25 (18.8%) patients in Group 2. There was no significant difference between treatment groups in the number of patients with AEs ($p=0.5196$). In both groups, there were no patients with AEs with severity ≥ 3 , serious AEs (SAEs), SAEs with fatal outcome, or SAEs that led to discontinuation of study therapy. No clinically significant abnormalities were noted during assessment of vital signs, laboratory parameters, or ECG parameters.

Conclusion. The superiority of Vespireit® prolonged-release tablets (PR) 15 mg therapy over placebo in reducing FD in patients with autonomic dysfunction syndrome was confirmed. The drug demonstrated a favorable safety profile comparable to placebo.

Keywords: dizziness; functional dizziness; persistent postural-perceptual dizziness; chronic subjective dizziness; phobic postural vertigo; buspirone; Vespireit®; prolonged-release tablets; clinical trial.

Contact: Maxim Valeyrevich Zamergrad; zamergrad@gmail.com

For reference: Zamergrad MV, Parfenov VA, Agafina AS, Lyamina NV, Gavrik MM, Kuchumova LR, Barantsevich ER, Krasnov VS, Ivanova AA, Vladykin AL, Ishchenko KA. Efficacy and safety of Vespireit® (buspirone) prolonged-release tablets (PR) 15 mg in the therapy of patients with functional dizziness: results of the double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase 3 clinical trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):20–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-20-34

Функциональное головокружение (ФГ) представляет собой хроническое функциональное расстройство (хроническое головокружение, ХГ), характеризующееся персистирующими вестибулярными симптомами: ложным или искаженным ощущением движения, нестационарностью (чувством качания), ощущением неупорядоченной пространственной ориентации (без ощущения движения). ФГ включает, в частности, персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ), постуральную фобическую неустойчивость, хроническое субъективное головокружение и соматоформное головокружение [1].

Распространенность ФГ в общей популяции пациентов с жалобами на головокружение составляет 15–23% [2, 3]. Среди пациентов моложе 45 лет ФГ занимает первое место среди причин жалоб на головокружение, на его долю приходится до 38% случаев. Различают первичное и вторичное ФГ. Первичное ФГ развивается вне связи с каким-либо вестибулярным или неврологическим расстройством и встречается несколько реже вторичного. Вторичное ФГ – частое осложнение таких распространенных вестибулярных заболеваний, как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение и вестибулярный нейронит. ФГ существенно снижает качество жизни пациентов, так как затрудняет профессиональную деятельность, влияет на ежедневную двигательную активность и может стать причиной возникновения тревожных расстройств, вызванных страхом падения [1, 4–6]. О вторичном ФГ говорят в тех случаях, когда вестибулярное расстройство в его дебюте полностью обратимо или его последствия не могут объяснить сохраняющихся у пациента симптомов.

Лечение ФГ – комплексная задача, требующая междисциплинарного взаимодействия невролога, отоневролога, психотерапевта, психиатра и врача-реабилитолога.

Для лечения ФГ применяют психотерапию (рациональную и когнитивно-поведенческую), вестибулярную реабилитацию и, в ограниченном объеме, медикаментозную терапию. Среди средств медикаментозной терапии до настоящего времени отсутствовали препараты с доказанными на должном методологическом уровне эффективностью и безопасностью, в ряде случаев эмпирическими средствами выбора являлись антидепрессанты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты, в том числе в сочетании с короткими курсами транквилизаторов [1, 4, 5, 7]. При этом ключевыми недостатками этих групп средств, закономерно ограничивающими возможность их широкого применения в фармакотерапии ФГ, являются необходимость длительного титрования дозы, медленное наступление терапевтического эффекта, частое усиление симптомов заболевания в начале лечения, сравнительно большое количество дозозависимых побочных эффектов, негативное влияние этих препаратов на процессы вестибулярной компенсации: вестибулярная компенсация замедляется при использовании антигистаминных средств, ГАМК-ергических препаратов (бензодиазепинов), средств с антихолинергической активностью (дименгидринат) [8–12]. Недостатки существующих подходов обуславливают потребность в поиске новых методов фармакотерапии ФГ. При этом в научном поле как перспективные для лечения ФГ агенты рассматриваются модуляторы серотонинергической системы [3, 13–15]. Известно, что серотониновые рецепторы (5-НТ-1, -2 и -7) экспрессируются в области вестибулярных ядер [16], 5-НТ_{1A}-рецепторы участвуют в регуляции функционирования нейрональных кругов ствола мозга, отвечающих за позу и равновесие [17], а резкая отмена

СИОЗС нередко сопровождается отчетливым и выраженным головокружением, по своим характеристикам очень напоминающим проявления ФГ [16]. Имеются данные, что агонисты рецепторов серотонина (и в частности 5-НТ_{1А}-рецепторов) могут предотвращать укачивание [18], стимулируя определенные механизмы вестибулярной компенсации.

В арсенале врача среди модуляторов серотонинергической системы примечательным является анксиоселективное средство буспирон. Буспирон в форме таблеток немедленного высвобождения одобрен для медицинского применения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 1986 г. для лечения пациентов с генерализованным тревожным расстройством и стал одним из наиболее широко назначаемых анксиолитических препаратов благодаря доказанной безопасности и эффективности, а также меньшему седативному эффекту и потенциалу к физической зависимости в сравнении с бензодиазепинами [19]. Дополнительными преимуществами буспилона являются относительно управляемый характер титрования дозы и благоприятный профиль безопасности препарата [20–25].

Механизм действия буспилона основан на сложных взаимодействиях действующего вещества и его метаболитов с различными нейротрансмиттерными системами центральной нервной системы (ЦНС). Буспирон является агонистом пресинаптических и частичным агонистом постсинаптических 5-НТ_{1А}-рецепторов и способен связываться с ними [20, 26–29]. Он действует как полный агонист серотониновых 5-НТ_{1А}-ауторецепторов, расположенных на поверхности дендритных нейронов ядер шва. Препарат снижает активность 5-НТ-рецепторов нейронов и таким образом подавляет высвобождение серотонина, тем самым реализуя анксиолитический эффект [30–33]. Кроме того, буспирон связывается и с постсинаптическими 5-НТ_{1А}-рецепторами гиппокампа [29]. Буспирон в качестве частичного агониста постсинаптических 5-НТ_{1А}-рецепторов снижает нейрональное возбуждение (эффект умеренной, комфортной для пациента и не вызывающей дополнительного головокружения седации), обуславливая тревожно-модулирующий эффект [34–36]. Буспирон проявляет свойства блокатора рецепторов дофамина 2-го типа (антагонист D2-рецепторов). Препарат увеличивает активность нейронов, расположенных в области голубого пятна, что указывает на вовлечение норадренергических систем в механизм действия буспилона: это позволяет ожидать также противоболевого эффекта и положительного влияния на уровень внимания и мотивацию [26–29]. Дофаминовые D1- и D2-рецепторы обнаружены в волосковых клетках внутреннего уха [37], а также в вестибулярных ядрах [38]. В эксперименте показано, что дофамин и агонисты D1- и D2-рецепторов вызывают дозозависимое и обратимое снижение частоты разрядов вестибулярных афферентов [39]. По-видимому, дофаминовые D1- и D2-рецепторы модулируют глутаматергические рецепторы, тем самым регулируя вестибулярный афферентный контроль. В клинической практике блокаторы D2-рецепторов (например, метоклопрамид) используются для лечения укачивания и приступов вестибулярного головокружения [16]. Механизм действия буспилона отличается от механизма действия противотревожных средств бензодиазепинового ряда. Буспирон не связывается с бензодиазепиновыми сайтами рецепторов гамма-ами-

номасляной кислоты (ГАМК) и не подавляет связывание бензодиазепинов с указанными рецепторами в условиях *in vitro*. Также в условиях *in vitro* буспирон не оказывает влияния на связывание или захват ГАМК, меченной радиоактивным изотопом ³H. В отличие от диазепама, буспирон способен увеличить норадренергическую активность клеток голубого пятна головного мозга и повысить метаболизм норадреналина *in vitro*. Буспирон и его метаболит – 1-(2-пиримидинил)-пиперазин (1-ПП) – проявляют высокую аффинность к серотониновым рецепторам (в том числе гиппокампа), 1-ПП к α_2 -адренорецепторам, и 1-ПП в низких концентрациях вытеснял серотонин, меченный радиоактивным изотопом ³H, из связи с рецепторами [20]. Характеристика нейрорецепторного профиля буспилона J.S. New и соавт. [40] показала, что препарат не оказывал влияния на обратный захват дофамина, норадреналина, серотонина и ГАМК, что не предполагает его нейрорептических, антидепрессивных, миорелаксирующих, выраженных седативных и снотворных свойств. В отличие от бензодиазепинов, буспирон не вызывает и моторную дискоординацию [41].

Уменьшение головокружения при применении буспилона может происходить как за счет снижения тревоги, страха и других аффективных проявлений, а также вегетативных нарушений, так и за счет прямого вестибулолитического действия в результате модуляции серотониновых 5НТ1-рецепторов и блокады дофаминовых D2-рецепторов. Выявленные у буспилона свойства воздействовать на серотонинергическую систему, являющуюся ключевой в звеньях реализации вестибулярных рефлексов, а также на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и голубое пятно ствола мозга (в том числе через α_2 -адренорецепторы) с увеличением периферической концентрации адреналина и норадреналина свидетельствуют, что буспирон влияет на вестибулярные функции в нескольких точках приложения на всем протяжении вестибулоспинального и вестибулоокулярного рефлекса. Это дает основания полагать, что буспирон может оказывать стимулирующее воздействие на процессы вестибулярной компенсации, что, впрочем, требует дальнейших исследований.

Приведенные характеристики рецепторного профиля буспилона и дополнительные преимущества могут способствовать широкому клиническому применению, а также создали научные предпосылки к репозиционированию молекулы и разработке препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, для применения при ФГ. Позитивные данные разработки и результатов клинического исследования (КИ) I фазы стали базисом к продолжению изучения препарата в КИ II фазы, и в 2020 г. было проведено проспективное двухэтапное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое КИ в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности, переносимости препарата Веспирейт® у пациентов с ФГ. В КИ подтвержден фармакодинамический эффект и показано достоверное превосходство препарата Веспирейт® в дозах 15 и 30 мг над плацебо (ПЛ) в редукции симптомов ФГ. Установлено, что буспирон уменьшает проявления головокружения у пациентов со всеми формами ФГ (ПППГ, хроническое субъективное головокружение, постуральная фобическая неустойчивость), а также обладает хорошей переносимостью. Изуче-

на дозозависимость эффектов, и сделан вывод, что в клинической практике обоснованно применение препарата Веспирейт® в дозе 15 мг/сут [42].

Целью данного КИ III фазы, которое продолжило программу изучения препарата, было оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия), в сравнении с ПЛ у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся ФГ [43].

Материал и методы. По дизайну КИ являлось двойным слепым плацебоконтролируемым многоцентровым рандомизированным сравнительным исследованием в параллельных группах. В КИ были включены 268 пациентов, женщин и мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет включительно, подписавших форму информированного согласия, с подтвержденным диагнозом «Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы» (G90.8) или «Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное» (G90.9), а также наличием головокружения и общим баллом по Шкале оценки головокружения (The Dizziness Handicap Inventory, DHI) от 36 до 52 баллов включительно (нарушения средней степени тяжести). Нозологический критерий включения в рамках регистрационного КИ II и III фазы сформулирован на дату проведения в соответствии с формальными принципами классификации Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), при этом портрет пациента по диагностическому подходу следовал критериям определения ФГ [1, 4, 5].

Пациенты были случайным образом распределены на две группы в соотношении 1:1 и получали лечение в двойном слепом режиме. Пациенты 1-й группы (n=135) получали препарат Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, по 1 таблетке 1 раз в день (в одно и то же время утром сразу после приема пищи) в течение 28 дней. Пациенты 2-й группы (n=133) получали соответствующее ПЛ в таком же режиме дозирования (по 1 таблетке 1 раз в день в течение 28 дней). Применение препарата или ПЛ должно было осуществляться на фоне ежедневного проведения упражнений вестибулярной гимнастики. КИ проводилось в восьми исследовательских центрах Российской Федерации, лечение осуществлялось амбулаторно. Распределение пациентов представлено на рис. 1.

В КИ было запланировано шесть визитов, включая визит 0 – скрининг (длительность – не более 7 дней) и визит 1 – рандомизации (день 1). После рандомизации (распределения на группы) пациенты проходили визиты 2 (день 7±1), 3 (день 14±1), 4 (день 21±1), 5 (день 28±1) – период лечения (длительность – 28±1 день) и визит 6 (визит последующего наблюдения, через 7±1 день; день 35±1). Таким образом, продолжительность КИ с момента скрининга составила не более 43 дней, из которых период терапии продолжался не более 29 дней. В ка-

честве первичного критерия эффективности в данном КИ была принята оценка частоты ответа пациентов на терапию (доля респондеров) в виде снижения суммарного балла по шкале DHI на 50% и более к визиту 5 по сравнению с визитом 1. Этот показатель был выбран по аналогии с КИ II фазы и другими КИ в области ФГ [42, 44]. В них основные проявления головокружения (способность сохранять равновесие; различные трудности и ограничения, в том числе при ходьбе, на высоте; раздражение; беспокойство; страх; нарушение концентрации внимания и различных видов функционирования и др. из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия, а также ухудшение головокружения или способности сохранять равновесие во время ходьбы, наклонов, поворотов, движений головой, различных дел, физических усилий и др.) оценивались с помощью общепринятой методики – по шкале DHI.

Вторичные критерии эффективности включали оценку следующих показателей:

1. Частота ответа на терапию (снижение суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1) во время визитов 2, 3 и 4.
2. Суммарный балл по шкале DHI во время визитов 2, 3, 4 и 5.
3. Изменение суммарного балла по шкале DHI к визитам 2, 3, 4 и 5 по сравнению с визитом 1.
4. Доля пациентов с уменьшением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением к визитам 2, 3, 4, 5.
5. Время, прошедшее до снижения общего балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с исходным значением.
6. Время, прошедшее до снижения общего балла по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением.
7. Изменение балла по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3, 4, 5.
8. Балл по ЦРШ во время визитов 2, 3, 4, 5.
9. Частота пациентов с ответом на терапию по шкале Ликерта во время визитов 2, 3, 4 и 5: полным (очень хорошо), значительным облегчением, умеренным облегчением, незначительным облегчением и отсутствием ответа (очень плохо).

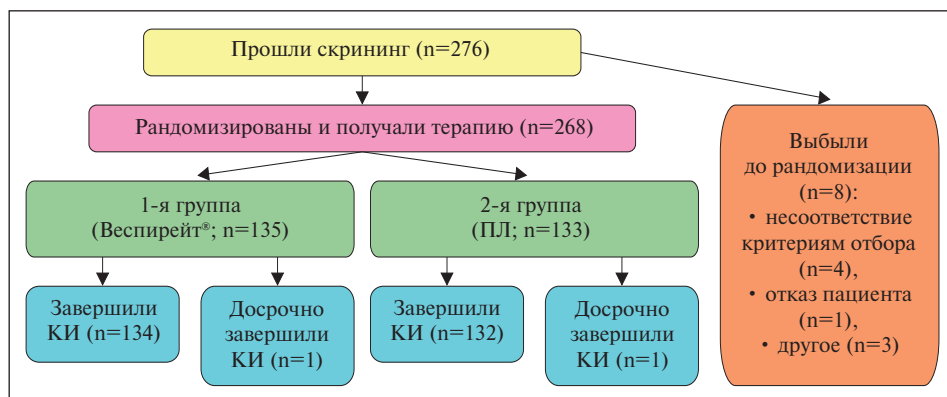


Рис. 1. Распределение пациентов в динамике в ходе исследования
Fig. 1. Distribution and dynamics of patients in the clinical trial

Дополнительные вторичные критерии эффективности в КИ: суммарный балл по Шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) во время визитов 4 и 5; изменение суммарного балла HDRS к визитам 4 и 5 по сравнению с визитом 1.

В качестве критериев безопасности в КИ была принята оценка мониторинга нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ): частота НЯ за период лечения, стратифицированных по тяжести и частоте; частота СНЯ; частота НЯ и СНЯ, связанных с применением исследуемого препарата / ПЛ; доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ. Клиническая значимость изменений оценивалась исследователем в популяции безопасности (все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу препарата). Фиксировались все НЯ и СНЯ, которые произошли с пациентом после применения первой дозы исследуемого препарата или ПЛ и до окончания КИ, а также оценка клинически значимых отклонений: жизненно важных показателей, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела, во время каждого визита; лабораторных показателей (данных клинического и биохимического анализа крови и анализа мочи) во время визита 5 по сравнению с исходными показателями; результатов физического и неврологического осмотров, параметров стандартной ЭКГ в 12 отведениях (визиты 0 и 5). На рис. 2 представлена общая схема КИ.

КИ проводилось согласно Протоколу (№ БУСП-03-03-2021, идентификатор clinicaltrials.gov NCT05430217) [45], было одобрено регуляторными органами, в том числе Минздравом России, Советом по этике при Минздраве России и локальными этическими комитетами.

Исходным основанием для определения размера выборки для ожидаемого различия в частоте снижения балла головокружения на 50% и более по шкале ДНН между группами явились результаты исследования II фазы.

Статистический анализ проведен с учетом преждевременно выбывших пациентов, у которых имеется оценка параметров эффективности для хотя бы одного визита (анализ согласно назначенному лечению; Intent-to-treat, ИТТ) и в популяции безопасности. Кроме того, проводился анализ распределения следующих признаков в группах рандо-

мизированных пациентов: пол, возраст, длительность симптомов к моменту скрининга, тяжесть состояния к моменту скрининга. Пропущенные значения были восстановлены при помощи метода переноса последнего наблюдения (Last Observation Carried Forward, LOCF). Все показатели проверялись на нормальность распределения. При нормальном распределении использовались параметрические методы, при ненормальном распределении — непараметрические. Использовались U-критерий Манна–Уитни, тест Фишера. Для описательной статистики использовались доли и среднее значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение. При расчете вторичных показателей эффективности для анализа выбывания пациентов построены кривые выживаемости Каплана–Майера. При ответе на терапию в группах КИ было оценено отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Количество скринированных пациентов составило 276, рандомизированных — 268 [135 пациентов в 1-й группе (Веспирейт®) и 133 пациента во 2-й группе (ПЛ)]; завершили КИ 266 (99,3%) пациентов, из них 134 (99,3%) в 1-й группе и 132 (99,2%) во 2-й группе. Досрочно завершили КИ две пациентки (0,7%): 1 (0,7%) — в 1-й группе (пациентка пожелала досрочно завершить участие) и 1 (0,8%) — во 2-й группе (у пациентки диагностирована инфекция COVID-19, что являлось критерием исключения). По анализируемым популяциям пациенты распределились следующим образом: в популяцию всех включенных пациентов, у которых имеется оценка параметров эффективности хотя бы для одного визита (ИТТ), вошли 268 (100%) пациентов, в популяцию безопасности (все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата) — 268 (100%) пациентов. В популяцию ИТТ было включено 268 пациентов в возрасте от 19 до 66 лет. Средний возраст ($M \pm \sigma$) составил $40,5 \pm 13,2$ года в 1-й группе и $39,4 \pm 12,4$ года во 2-й группе. Преобладали пациенты женского пола: 86 (63,7%) женщин и 49 (36,3%) мужчин в 1-й группе и 74 (55,6%) женщины и 59 (44,4%) мужчин во 2-й группе. В 1-й группе 134 пациента (99,3%) принадлежали к европеоидной расе и один (0,7%) — к другой, во 2-й группе 132 пациента (99,2%) принадлежали к европеоидной расе и один (0,8%) — к другой. По демографическим данным группы сравнения не имели значимых различий ($p > 0,05$). Средний индекс массы тела

(ИМТ) составил $24,91 \pm 3,70$ кг/м² в 1-й группе и $24,39 \pm 4,19$ кг/м² во 2-й группе. По показателю ИМТ группы сравнения не имели значимых различий ($p > 0,05$). В 1-й группе 73 пациента (54,1%) были с диагнозом G90.8 «Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы» и 62 (45,9%) — с диагнозом G90.9 «Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное». Время с момента постановки диагноза составило в среднем $27,4 \pm 59,7$ мес (min — 0, max — 303 мес). Во 2-й группе было 73 пациента (54,9%) с диагнозом G90.8 и 60 (45,1%) — с диагнозом G90.9. Время с момента

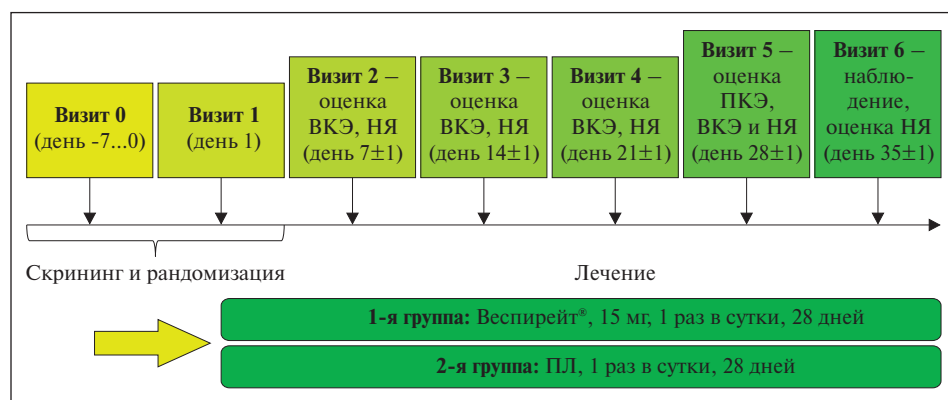


Рис. 2. Схема проведения КИ.

ВКЭ — вторичные критерии эффективности; ПКЭ — первичный критерий эффективности

Fig. 2. Clinical trial scheme

постановки диагноза составило в среднем $29,4 \pm 64,2$ мес (min – 0, max – 346 мес). По среднему суммарному баллу шкалы DHI на скрининге (визит 0) и рандомизации (визит 1) значимых различий между группами не выявлено (соответственно $p=0,1840$ и $p=0,4118$; см. далее – табл. 2 и 5). Предшествующие заболевания зарегистрированы у 34 (25,2%) пациентов 1-й группы и у 33 (24,8%) пациентов 2-й группы. Сопутствующие заболевания (состояния) зарегистрированы у 66 (48,9%) пациентов 1-й группы и у 60 (45,1%) пациентов 2-й группы. Демографические характеристики пациентов, анамнез заболеваний и исходные значения по шкале DHI представлены в табл. 1 и 2. Предшествующая те-

Таблица 1. Демографические и биометрические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and biometric characteristics of patients

Параметр	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)
Пол, n (%):		
женский	86 (63,7)	74 (55,6)
мужской	49 (36,3)	59 (44,4)
Возраст пациентов, годы:		
$M \pm \sigma$	$40,5 \pm 13,2$	$39,4 \pm 12,4$
min–max	19–65	19–66
ИМТ:		
$M \pm \sigma$	$24,91 \pm 3,70$	$24,39 \pm 4,19$
min–max	18,8–41,4	16,7–44,6

Таблица 2. Анамнез заболеваний и средний исходный балл по шкале DHI

Table 2. Medical history and DHI baseline score

Параметр	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)
«Расстройства вегетативной [автономной] нервной системы» (G90), n (%):		
«Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы» (G90.8)	73 (54,1)	73 (54,9)
«Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное» (G90.9)	62 (45,9)	60 (45,1)
Время от постановки диагноза, мес:		
$M \pm \sigma$	$27,4 \pm 59,7$	$29,4 \pm 64,2$
min–max	0–303	0–346
Предшествующие заболевания, n (%)	34 (25,2)	33 (24,8)
Сопутствующие заболевания, n (%)	66 (48,9)	60 (45,1)
Балл по шкале DHI:		
на скрининге (визит 0):		
$M \pm \sigma$	$43,5 \pm 4,0$	$42,9 \pm 4,1$
min–max	36–52	36–52
$p=0,1840$		
при рандомизации (визит 1):		
$M \pm \sigma$	$43,7 \pm 4,0$	$43,3 \pm 3,9$
min–max	36–54	36–52
$p=0,4118$		

рапия зарегистрирована у 55 (40,7%) пациентов 1-й группы и у 58 (43,6%) пациентов 2-й группы. Сопутствующая терапия зарегистрирована у 23 (17,0%) пациентов 1-й группы; наиболее часто применялись бисопролол – у 5 (3,7%) пациентов, эналаприл – у 4 (3,0%), комбинации – 4 (3,0%), амлодипин – 3 (2,2%), периндоприл – 3 (2,2%). Среди 21 пациента (15,8%) 2-й группы, получавших сопутствующую терапию, наиболее часто применялись эналаприл – у 3 (2,3%) пациентов, комбинации – у 2 (1,5%), нимесулид – у 2 (1,5%), ибупрофен – у 2 (1,5%), мелоксикам – у 2 (1,5%), ацетилсалициловая кислота – у 2 (1,5%).

Итоговая средняя приверженность лечению (комплаентность) во время визитов 2–5 составила $100,3 \pm 2,7\%$ (среднее количество принятых таблеток – $28,01 \pm 0,92$) в 1-й группе и $100,0 \pm 3,0\%$ (среднее количество принятых таблеток – $27,98 \pm 0,79$) во 2-й группе.

Оценка первичного критерия эффективности. Оценка первичного критерия эффективности в КИ показала (популяция ИТТ; табл. 3), что число ответивших на терапию пациентов (доля респондеров, со снижением суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1) во время визита 5 было статистически значимо выше ($p < 0,0001$) в 1-й группе (Веспирейт®) по сравнению со 2-й группой (ПЛ); оно составило 92 пациента (68,7%) и 21 пациент (15,8%) соответственно (разница между группами – 52,9% пациентов). Таким образом, в КИ подтверждено превосходство терапии препаратом Веспирейт® над ПЛ в отношении снижения балла по шкале DHI на 50% и более. ОШ для ответа на терапию в 1-й группе по сравнению со 2-й группой составило 25,246 (95% ДИ 11,656–54,681). Значение 95% ДИ лежит выше единицы и значение p меньше порога значимости 0,05 (см. табл. 3).

Оценка вторичных критериев эффективности. Результаты анализа вторичного критерия эффективности № 1 показали (табл. 4), что во время визита 3 частота ответа на терапию была статистически значимо ($p < 0,0001$) выше в 1-й группе – 31 пациент (23,0%), по сравнению со 2-й груп-

Таблица 3. Первичный критерий эффективности. Частота ответа на терапию (снижение суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1 к визиту 5). Популяция ИТТ

Table 3. Primary criteria of efficacy. The response rate to the therapy (reduction of Dizziness Handicap Inventory scale (DHI) total score by $\geq 50\%$ at Visit 5 in comparison to Visit 1). ITT population of patients

Группа пациентов	Отвечали на терапию, n (%)	Значение p^*	ОШ* (95% ДИ)
1-я (n=135)	92 (68,7)	$<0,0001$	25,246 (11,656–54,681)
2-я (n=133)	21 (15,8)		

Примечания. 1. Для заключения о превосходстве препарата над ПЛ требуется, чтобы 95% ДИ для ОШ лежал выше единицы. 2. Проценты рассчитаны относительно количества доступных наблюдений в соответствующей группе. 3. В случае отсутствия оценки во время визита 1 использовалось значение визита 0. * – логистическая регрессия с факторами «группа лечения» и «клинический центр».

пой — 7 (5,3%) пациентов. Во время визита 4 частота ответа на терапию была также статистически значимо выше в 1-й группе ($p<0,0001$) — 62 пациента (45,9%), по сравнению со 2-й группой — 15 (11,3%) пациентов (см. табл. 4).

Результаты анализа *вторичных критериев эффективности № 2 и 3* представлены в табл. 5. На протяжении всех дней терапии (визиты 2–5) по сравнению с исходным статусом (визит 1) наблюдалось снижение среднего суммарного балла по шкале DHI как в 1-й, так и во 2-й группе, однако статистически значимо — в пользу терапии препаратом ($p<0,0001$). Таким образом, терапия в 1-й группе достоверно показала более высокую эффективность по сравнению со 2-й группой в отношении снижения всех симптомов головокружения (по шкале DHI). Динамика среднего суммарного балла по шкале DHI во время визитов 2–5 по сравнению с исходным уровнем (визит 1) в 1-й группе составила соответственно $-6,5\pm 7,1$; $-13,7\pm 10,6$; $-21,5\pm 11,8$; $-26,7\pm 12,5$ балла, во 2-й группе — соответственно $-1,8\pm 5,2$; $-4,4\pm 8,2$; $-7,5\pm 11,2$; $-9,7\pm 13,1$ балла ($p<0,0001$; см. табл. 5).

Результаты анализа *вторичного критерия эффективности № 4* представлены в табл. 6. Подтверждено статистически значимое превосходство терапии в 1-й группе над 2-й группой в отношении увеличения доли пациентов со снижением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более от исходного значения (доли респондеров) к визитам 2, 3, 4 и 5 ($p=0,0006$ и $p<0,0001$; см. табл. 6). Динамика доли пациентов со снижением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более от исходного значения (доли респондеров) к визитам 2, 3, 4 и 5 составила соответственно 23 (17,0%), 59 (43,7%), 96 (71,1%), 113 (84,3%) пациентов в 1-й группе и 5 (3,8%), 15 (11,3%), 26 (19,5%), 40 (30,1%) пациентов во 2-й группе ($p=0,0006$ и $p<0,0001$; см. табл. 6).

Результаты анализа *вторичных критериев эффективности № 5 и 6* — среднее время, прошедшее до снижения общего балла по шкале оценки головокружения DHI на 50% и более и на 30% и более по сравнению с исходным значением, — представлены в табл. 7. Установлено, что среднее время статистически значимо меньше на фоне терапии в 1-й группе при снижении по шкале DHI как на 50% и более, так и на 30% и более: соответственно $22,59\pm 6,88$ и $18,06\pm 7,68$ дня в 1-й группе и $26,68\pm 4,01$ и $25,31\pm 5,73$ дня во 2-й группе ($p<0,0001$; см. табл. 7).

Результаты анализа *вторичных критериев эффективности № 7 и 8* представлены в табл. 8. На протяжении всех дней терапии (визиты 2–5) по сравнению с исходным уровнем (визит 1) наблюдалось снижение среднего суммарного балла ЦРШ как в 1-й, так и во 2-й группе, однако статистически значимо — в пользу терапии препаратом ($p<0,0001$). Таким образом, терапия в 1-й группе достоверно показала более высокую эффективность по сравнению со 2-й группой в отношении снижения интенсивности (выраженности) симптомов головокружения по ЦРШ. Динамика среднего суммарного балла по ЦРШ во время визитов 2–5 по сравне-

Таблица 4.

Вторичный критерий эффективности № 1.

Частота ответа на терапию (снижение суммарного балла по шкале DHI на 50% и более по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3 и 4). Популяция ITT

Table 4.

Secondary criteria of efficacy №1. The response rate to the therapy (reduction of Dizziness Handicap Inventory scale (DHI) total score by $\geq 50\%$ at Visits 2, 3, and 4 in comparison to Visit 1) on. ITT population of patients

Визит	Число пациентов, ответивших на терапию, n (%)		p*	ОШ (95% ДИ)*
	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)		
2	5 (3,7)	1 (0,8)	0,1121	6,210 (0,653–59,064)
3	31 (23,0)	7 (5,3)	$<0,0001$	6,374 (2,589–15,696)
4	62 (45,9)	15 (11,3)	$<0,0001$	9,720 (4,643–20,350)

Примечания. 1. Проценты рассчитаны относительно количества доступных наблюдений в соответствующей группе. 2. В случае отсутствия оценки во время визита 1 использовалось значение визита 0.

* — логистическая регрессия с факторами «группа лечения» и «клинический центр» для ответа (буспирон против ПЛ).

Таблица 5.

Вторичные критерии эффективности № 2 и 3.

Суммарный балл по шкале DHI и его изменение по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3, 4 и 5. Популяция ITT

Table 5.

Secondary criteria of efficacy №2 and №3. Dizziness Handicap Inventory scale (DHI) total score and its rate of change at Visits 2, 3, 4 and 5 in comparison to Visit 1. ITT population of patients

Визит	Суммарный балл по шкале DHI, M $\pm$ σ			
	1-я группа (n=135)		2-я группа (n=133)	
	значение	изменение	значение	изменение
1	43,7 $\pm$ 4,0	—	43,3 $\pm$ 3,9	—
		p=0,4118**		
2	37,2 $\pm$ 8,2	-6,5 $\pm$ 7,1	41,5 $\pm$ 5,7	-1,8 $\pm$ 5,2
		p<0,0001*		
3	30,0 $\pm$ 11,0	-13,7 $\pm$ 10,6	38,9 $\pm$ 8,2	-4,4 $\pm$ 8,2
		p<0,0001*		
4	22,2 $\pm$ 11,8	-21,5 $\pm$ 11,8	35,8 $\pm$ 10,8	-7,5 $\pm$ 11,2
		p<0,0001*		
5	16,9 $\pm$ 12,4	-26,7 $\pm$ 12,5	33,6 $\pm$ 12,6	-9,7 $\pm$ 13,1
		p<0,0001*		

Примечание. В случае отсутствия оценки во время визита 1 изменения рассчитывались относительно значения визита 0. * — модель смешанных эффектов (Mix Model) с фиксированным фактором «группа лечения» и случайным фактором «клинический центр»; ** — значение p с поправкой Беньямини–Йекутили.

нию с исходным уровнем (визит 1) составила соответственно $-1,1 \pm 1,2$; $-2,0 \pm 1,5$; $-3,3 \pm 1,8$; $-4,4 \pm 2,1$ балла в 1-й группе и $-0,4 \pm 1,1$; $-0,8 \pm 1,5$; $-1,2 \pm 1,9$; $-1,6 \pm 2,2$ балла во 2-й группе ($p < 0,0001$; см. табл. 8).

Результаты анализа *вторичного критерия эффективности № 9* представлены в табл. 9. Подтверждено статистически значимое превосходство терапии в 1-й группе над 2-й группой в отношении увеличения доли пациентов, ответивших на терапию снижением интенсивности головокружения по шкале Ликерта (доли респондеров), от исходного значения к визитам 2, 3, 4 и 5 ($p < 0,0001$; см. табл. 9). Установлено, что доля пациентов с более низким баллом по шкале Ликерта во время визитов 2–5 терапии была статистически значимо больше в 1-й группе ($p < 0,0001$). Доли пациентов с полным ответом на терапию (очень хороший эффект) в 1-й и 2-й группах соответственно составили:

- визит 2 — не зарегистрировано в двух группах;
- визит 3 — у 4 (3,0%) и у 1 (0,8%) пациента;
- визит 4 — у 14 (10,4%) и у 3 (2,3%) пациентов;
- визит 5 — у 44 (32,8%) и у 10 (7,5%) пациентов ($p < 0,0001$; см. табл. 9).

Полученные данные позволяют заключить, что с увеличением продолжительности терапии в 1-й группе со статистически значимым превосходством по сравнению со 2-й группой растет доля пациентов с полным ответом на терапию (очень хорошим эффектом). Таким образом, терапия

в 1-й группе достоверно показала более высокую эффективность по сравнению со 2-й группой в отношении снижения интенсивности (выраженности) симптомов головокружения и ответа на терапию (по шкале Ликерта; $p < 0,0001$; см. табл. 9).

Результаты анализа *дополнительных вторичных критериев эффективности* в КИ представлены в табл. 10. Показатель среднего суммарного балла по шкале HDRS во время визитов 4 и 5 (дни 21 ± 1 и 28 ± 1) и его снижение по сравнению с исходным значением (визит 1) статистически значимо больше на фоне терапии в 1-й группе, чем во 2-й группе — соответственно во время визита 4: $-2,9 \pm 2,6$ и $-1,0 \pm 1,9$ балла, во время визита 5: $-4,0 \pm 3,0$ и $-1,5 \pm 2,5$ балла ($p < 0,0001$; см. табл. 10). Таким образом, терапия в 1-й группе достоверно показала более высокую эффективность по сравнению со 2-й группой в отношении снижения симптомов депрессии (по шкале HDRS; см. табл. 10).

Оценка безопасности. Результаты анализа мониторинга НЯ в КИ показали, что всего было зарегистрировано 61 НЯ у 46 (17,2%) пациентов в популяции безопасности (все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата): 30 НЯ у 21 пациента (15,6%) в 1-й группе (Веспирейт®) и 31 НЯ у 25 (18,8%) пациентов во 2-й группе (ПЛ; табл. 11). Не выявлено значимой разницы между группами терапии по следующим параметрам: числу пациентов с НЯ ($p = 0,5196$), не было пациентов с НЯ со степенью тяжести не менее 3 ($p = 1,0000$), с СНЯ ($p = 1,0000$), с СНЯ с летальным исходом ($p = 1,0000$) и с НЯ, приведшими к отмене исследуемой терапии ($p = 1,0000$; см. табл. 11). Наиболее частыми НЯ у пациентов в 1-й группе были: головная боль — у 7 (5,2%), тошнота — у 4 (3,0%), бессонница — у 2 (1,5%), боль в ротоглотке — у 2 (1,5%), сонливость — у 2 (1,5%) пациентов. У пациентов в 1-й группе не выявлено НЯ головокружение. Наиболее частыми НЯ у пациентов во 2-й группе были: головная боль — у 11 (8,3%), бессонница — у 4 (3,0%), астенция — у 4 (3,0%), тошнота — у 2 (1,5%), боль в спине — у 2 (1,5%) пациентов (см. табл. 11).

Таблица 6. *Вторичный критерий эффективности № 4. Доля пациентов с уменьшением степени головокружения по шкале DHI на 30% и более по сравнению с исходным значением к визитам 2, 3, 4, 5. Популяция ITT*

Table 6. *Secondary criteria of efficacy №4. The Proportion of patients with decrease of the dizziness level on the Dizziness Handicap Inventory scale (DHI) by $\geq 30\%$ at Visits 2, 3, 4, and 5 in comparison to baseline. ITT population of patients*

Визит	Ответили на терапию, n (%)	
	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)
2	23 (17,0)	5 (3,8)
	$p = 0,0006^*$ ОШ 6,253 (95% ДИ 2,200–17,772)*	
3	59 (43,7)	15 (11,3)
	$p < 0,0001^*$ ОШ 7,981 (95% ДИ 3,938–16,178)*	
4	96 (71,1)	26 (19,5)
	$p < 0,0001^*$ ОШ 18,558 (95% ДИ 9,220–37,354)*	
5	113 (84,3)	40 (30,1)
	$p < 0,0001^*$ ОШ 34,900 (95% ДИ 14,523–83,864)*	

Примечания. 1. Проценты рассчитаны относительно количества доступных наблюдений в соответствующей группе. 2. В случае отсутствия оценки во время визита 1 использовалось значение визита 0. * — логистическая регрессия с факторами «группа лечения» и «клинический центр».

Таблица 7. *Вторичные критерии эффективности № 5 и 6. Время, прошедшее до снижения общего балла по шкале DHI на 50% и более и на 30% и более по сравнению с исходным значением. Популяция ITT*

Table 7. *Secondary criteria of efficacy №5 and №6. Time elapsed before the total DHI score decreased by $\geq 50\%$ and $\geq 30\%$ compared to baseline. ITT population of patients*

Снижение балла DHI	Время до снижения балла DHI, дни, $M \pm \sigma$	
	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)
На 50% и более	$22,59 \pm 6,88$	$26,68 \pm 4,01$
	$p < 0,0001^*$	
На 30% и более	$18,06 \pm 7,68$	$25,31 \pm 5,73$
	$p < 0,0001^*$	

Примечания. 1. Расчет статистик выполнен методом анализа кривых выживаемости. 2. Исходным значением считалась оценка во время визита 1, при ее отсутствии — оценка визита 0. 3. Время рассчитано относительно момента первого приема препарата. * — лог-ранговый критерий.

Одно НЯ (геморрой) у 1 пациента (0,8%) из 2-й группы было классифицировано как СНЯ (табл. 12). Ни одно НЯ не было классифицировано по степени тяжести как тяжелое, представляющее угрозу для жизни или приведшее к смерти пациента. Результаты анализа НЯ по степени тяжести в КИ показал, что в двух группах они были представлены умеренной и легкой степенью тяжести и не наблюдались тяжелые НЯ (см. табл. 12). При анализе по категориям связи НЯ с приемом исследуемого препарата (ИП) установлено 23 НЯ у 21 пациента (7,8%), классифицированные как связанные с приемом ИП (категория связи с ИП «Возможная» и «Вероятная»): 12 НЯ у 11 (8,1%) пациентов в 1-й группе и 11 НЯ у 10 (7,5%) пациентов во 2-й группе (см. табл. 12). Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом ИП, в 1-й группе были: головная боль — у 5 (3,7%), тошнота — у 3 (2,2%), бессонница — у 2 (1,5%), абдоминальный дискомфорт — у 1 (0,7%), диспепсия — у 1 пациента (0,7%). Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом ИП, во 2-й группе были: головная боль — у 7 (5,3%), тошнота — у 2 (1,5%), бессонница — у 1 (0,8%), боль в спине — у 1 пациента (0,8%). Ни одно НЯ не привело к отмене исследуемой терапии. Результаты анализа НЯ на фоне приема препарата Веспирейт®, установленные в данном КИ, полностью согласуются с показанными в предыдущих КИ.

В КИ не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела) во время визитов 0–6, а также ни по одному из показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи (визиты 0 и 5). При физикальном осмотре было выявлено семь клинически значимых отклонений от нормы по показателю «Нервная система»: визиты 1 и 4 — по одному случаю в 1-й группе; визит 3 — один случай, визиты 4 и 5 — по два случая во 2-й группе. Зарегистрировано одно клинически значимое отклонение от нормы в 1-й группе по показателю «Протромбиновое время» и одно клинически значимое отклонение от нормы результатов ЭКГ у одного пациента (0,8%) во 2-й группе (визит 0).

Таким образом, результаты анализа безопасности, включавшие оценку НЯ, данных лабораторных анализов, жизненно важных показателей, физикального и неврологического осмотров, показали, что препарат Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, имеет благоприятный профиль безопасности. Профиль безопасности препарата Веспирейт® аналогичен таковому ПЛ.

Обсуждение. В настоящее время ясно, что проявления ФГ как хронического функционального расстройства связаны с дисфункцией различных отделов ЦНС, отвечающих за вестибулярные функции, и в том числе взаимосвязаны с зонами мозга, ответственными за тревожно-депрессив-

ные расстройства и совместно влияющими на вестибулярный статус. К 2017 г. в медицинском сообществе переосмыслены многочисленные авторские понятия-синонимы (психогенное/фобическое/соматоформное головокружение и другие «вариации термина»), выделено устойчивое понятие ФГ и в консенсусе Общества Барани (Barany Society) закреплён термин «персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ)». Нозологическая единица АВ32.0 — ПППГ — включена в блок верхнего уровня АВ32 «Хронический вестибулярный синдром» в МКБ-11. Кроме того, произошло прояснение роли ФГ как общего хронизирующего исхода большинства острых/эпизодических вариантов головокружения, представленных преимущественно нозологиями из спектра вестибулярного головокружения [3, 13–15, 46].

Данное КИ III фазы подтвердило эффективность и безопасность буспирона для лечения головокружения у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции. Полученные результаты открывают дополнительные возможности ведения таких пациентов. Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, — первый и единственный зарегистрированный в России препарат для лечения ФГ. Препарат прошел полный цикл разработки, включая доклинические исследования (в том числе с оценкой влияния на несистемное головокружение в Суоктесте, являющемся «золотым стандартом» оценки тревожного и вестибулярного двигательного паттерна у млекопитающих), тщательный подбор препарата-прототипа в пилотном КИ I фазы, а также КИ I–III фаз. В данном КИ показано, что эффект уменьшения головокружения при приеме препарата Веспирейт® возникает быстро, через 7 дней отмечается значимая разница с ПЛ; стойкий эффект наблюдался в течение всего периода приема препарата (4 нед). Важно отметить, что приверженность терапии была высокой: в группе Веспирейт® 99% пациентов завершили курс лечения.

Таблица 8.

Table 8.

Вторичные критерии эффективности № 7 и 8.

Балл по ЦРШ и его изменение по сравнению с визитом 1 к визитам 2, 3, 4 и 5. Популяция ITT

Secondary criteria of efficacy №7 and №8. Dynamics in the total score on Digital rating scale at Visits 2, 3, 4 and 5 in comparison to Visit 1. ITT population of patients

Визит	Балл по ЦРШ, М±σ			
	1-я группа (n=135)		2-я группа (n=133)	
	значение	изменение	значение	изменение
1	6,0±1,6	—	6,0±1,6	—
2	4,9±1,9	-1,1±1,2 p=0,0008*	5,6±1,7	-0,4±1,1
3	4,0±2,0	-2,0±1,5 p<0,0001*	5,2±1,7	-0,8±1,5
4	2,7±1,7	-3,3±1,8 p<0,0001*	4,8±1,8	-1,2±1,9
5	1,6±1,5	-4,4±2,1 p<0,0001*	4,4±2,0	-1,6±2,2

Примечание. В случае отсутствия оценки во время визита 1 изменения рассчитывались относительно значения при визите 0. * — модель смешанных эффектов (Mix Model) с фиксированным фактором «группа лечения» и случайным фактором «клинический центр»; значение p с поправкой Беньямини–Йекутили.

Таблица 9. Вторичный критерий эффективности № 9. Частота пациентов с ответом на терапию по шкале Ликерта, визиты 2, 3, 4 и 5. Популяция ИТТ

Table 9. Secondary criteria of efficacy №9. The rate of patients with response to the therapy on the Likert scale at Visits 2, 3, 4 and 5. ITT population of patients

Показатель	Эффективность терапии (ответ на терапию) по шкале Ликерта				
	1 — полный ответ	2 — значительное облегчение	3 — умеренное облегчение	4 — незначительное облегчение	5 — нет ответа
Визит 2:					
1-я группа (n=135), n (%)	0	12 (8,9)	50 (37,0)	57 (42,2)	16 (11,9)
2-я группа (n=133), n (%)	0	2 (1,5)	22 (16,5)	53 (39,8)	56 (42,1)
p<0,0001*					
ОШ 5,571 (95% ДИ 3,373–9,200) для более низкого балла по шкале*					
Визит 3:					
1-я группа (n=135), n (%)	4 (3,0)	22 (16,3)	73 (54,1)	26 (19,3)	10 (7,4)
2-я группа (n=133), n (%)	1 (0,8)	8 (6,0)	27 (20,3)	43 (32,3)	54 (40,6)
p<0,0001*					
ОШ 8,294 (95% ДИ 4,996–13,768) для более низкого балла по шкале*					
Визит 4:					
1-я группа (n=135), n (%)	14 (10,4)	61 (45,2)	49 (36,3)	10 (7,4)	1 (0,7)
2-я группа (n=133), n (%)	3 (2,3)	14 (10,5)	23 (17,3)	44 (33,1)	49 (36,8)
p<0,0001*					
ОШ 20,044 (95% ДИ 11,389–35,275)*					
Визит 5:					
1-я группа (n=135), n (%)	44 (32,8)	60 (44,8)	26 (19,4)	2 (1,5)	2 (1,5)
2-я группа (n=133), n (%)	10 (7,5)	12 (9,0)	23 (17,3)	40 (30,1)	48 (36,1)
p<0,0001*					
ОШ 34,378 (95% ДИ 18,666–63,313) для более низкого балла по шкале*					

Примечание. Проценты рассчитаны относительно количества доступных наблюдений в соответствующей группе. * — логистическая регрессия с факторами «группа лечения» и «клинический центр», ОШ (95% ДИ) для более низкого балла по шкале, бупирон против ПЛ.

Преимуществом молекулы бупирона в лечении ФГ является отсутствие вестибулярной супрессии, которая может отмечаться при использовании антидепрессантов

и транквилизаторов. В данном КИ не было отмечено усиления головокружения среди НЯ как в процессе лечения, так и в период последующего наблюдения.

Особого внимания заслуживает обсуждение механизма действия бупирона в лечении головокружения, отличающего данную молекулу от других средств из арсенала влияющих на серотонинергическую и другие системы ЦНС. Молекулярный механизм действия препарата, определяющий восстановление вестибулярных функций и вестибулярную компенсацию, является мультитаргетным. Редукция головокружения при применении бупирона может происходить благодаря анксиолитическому компоненту влияния на снижение или купирование тревоги, страха, эмоционального напряжения, беспокойства (и других аффективных проявлений), немаловажно действие препарата в уменьшении тревожных нарушений в виде постоянного «тревожного» контроля за собственной поведенческой устойчивостью из-за страха перед возможным падением, которые представляют со-

Таблица 10. Дополнительные вторичные критерии эффективности № 1 и 2. Суммарный балл по HDRS и его изменение по сравнению с визитом 1 к визитам 4 и 5. Популяция ИТТ

Table 10. Additional secondary criteria of efficacy №1 and №2. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) total score and its change rate at Visits 4 and 5 in comparison to Visit 1. ITT population of patients

Визит	Суммарный балл по шкале HDRS, M±σ			
	1-я группа (n=135)		2-я группа (n=133)	
	значение	изменение	значение	изменение
1	6,2±3,9		6,6±4,1	
4	3,3±2,9	-2,9±2,6	5,6±3,8	-1,0±1,9
p<0,0001*				
5	2,2±2,3	-4,0±3,0	5,1±3,6	-1,5±2,5
p<0,0001*				

Примечание. В случае отсутствия оценки во время визита 1 изменения рассчитывались относительно значения при визите 0. * — модель смешанных эффектов (Mix Model) с фиксированным фактором «группа лечения» и случайным фактором «клинический центр», значение p с поправкой Беньями-ни-Йекутили.

бой, с одной стороны, одну из причин, а с другой — следствие клинических проявлений ФГ (ХГ), а также в уменьшении различных вегетативных проявлений. Кроме того, действие препарата реализуется в результате прямого вестибулолитического действия в результате модуляции серотониновых 5HT₁-рецепторов, блокады дофаминовых D₂-рецепторов на различных уровнях вестибулярных рефлексов, а также влияния на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и голубое пятно ствола мозга (в том числе через α_2 -адренорецепторы) с увеличением периферической концентрации адреналина и норадреналина. Выявленные у буспилона свойства модулятора серотонинергической системы, являющейся ключевой в звеньях реализации вестибулярных рефлексов, а также воздействие на дофаминовую систему и на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и голубое пятно ствола мозга дают основания полагать, что препарат запускает мультимодальную интеграцию вестибулярных функций через три нейромедиаторные системы (серотонина, дофамина и норадреналина) в нескольких точках приложения на всем протяжении вестибулоспинального и вестибулоокулярного рефлекса. Эти механизмы воздействия способствуют восстановлению вестибулярных функций в терапии ФГ (ХГ).

Кроме того, буспирон может оказывать стимулирующее воздействие на процессы вестибулярной компенсации в результате модуляции серотониновых 5HT₁-рецепторов и блокады дофаминовых D₂-рецепторов, которые, в свою очередь, модулируют глутаматергические рецепторы, тем самым регулируя вестибулярный афферентный контроль, который представляет интерес для дальнейшего детального изучения [20–22, 47–54].

Воздействие буспилона на несколько нейромедиаторных систем обуславливает влияние препарата на различные патогенетические механизмы и симптомы ФГ. В частности, согласно данным шкалы оценки головокружения ДНІ, использованной в данном исследовании, пациенты отмечали улучшение в различных сферах: равновесие при прохождении в узком или темном пространстве, отсутствие головокружения при вставании, перемещении, регресс дискомфорта при посещении кинотеатра или чтении. Несомненно, данная положительная динамика существенно улучшала качество жизни (вопросы по качеству жизни в ДНІ). Немаловажным аспектом явилось то, что, в отличие от других психотропных препаратов, буспирон не вызывал артериальной гипотензии, еще одной причины посту-

ральной неустойчивости. К концу курса терапии (через 28 дней) полный регресс симптомов отмечался у 33% (каждого третьего пациента), и существенное улучшение (по шкале Ликерта) отметили еще 45% пациентов из группы Веспирейт®.

По данным ранее проведенных плацебоконтролируемых КИ, на фоне применения буспилона в лекарственной форме немедленного высвобождения в качестве НЯ наблюдались головокружение (12%), а также головная боль (6%), сонливость (10%), которые в инструкции препарата Спитомин® характеризуются, в соответствии с терминами, рекомендуемыми MedDRA, как очень частые НЯ (>1/10). Среди других НЯ, которые также наблюдались у пациентов, были нарушения сна (бессонница) — 3%, тошнота — 8%,

Таблица 11. *Анализ безопасности. Мониторинг НЯ. Популяция безопасности*

Table 11. *Safety analysis. Adverse events (AE) monitoring. Safety population of patients*

Системно-органный класс, предпочтительный термин	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)	p*
Всего	21 (15,6)	25 (18,8)	0,5196
Нарушения со стороны нервной системы	9 (6,7)	12 (9,0)	0,5038
Головная боль	7 (5,2)	11 (8,3)	0,3397
Сомнолентность	2 (1,5)	0	0,4982
Головокружение	1 (0,7)	0	1,0000
Слюнотечение	0	1 (0,8)	0,4963
Желудочно-кишечные нарушения	8 (5,9)	6 (4,5)	0,7849
Тошнота	4 (3,0)	2 (1,5)	0,6840
Боль в животе	1 (0,7)	1 (0,8)	1,0000
Абдоминальный дискомфорт	1 (0,7)	0	1,0000
Гиперсекреция слюнных желез	1 (0,7)	0	1,0000
Диспепсия	1 (0,7)	0	1,0000
Боль в верхних отделах живота	0	1 (0,8)	0,4963
Геморрой	0	1 (0,8)	0,4963
Диарея	0	1 (0,8)	0,4963
Психические расстройства	4 (3,0)	5 (3,8)	0,7483
Бессонница	2 (1,5)	4 (3,0)	0,4452
Расстройство сна	1 (0,7)	1 (0,8)	1,0000
Чувство тревоги	1 (0,7)	0	1,0000
Общие нарушения и реакции в месте введения	1 (0,7)	4 (3,0)	0,2118
Астения	1 (0,7)	4 (3,0)	0,2118
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	3 (2,2)	0	0,2472
Боль в ротоглотке (орофарингеальная)	2 (1,5)	0	0,4982
Заложенность носа	1 (0,7)	0	1,0000
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	1 (0,7)	2 (1,5)	0,6208
Боль в спине	1 (0,7)	2 (1,5)	0,6208
Лабораторные и инструментальные данные	1 (0,7)	1 (0,8)	1,0000
Повышение артериального давления	1 (0,7)	1 (0,8)	1,0000
Нарушения метаболизма и питания	1 (0,7)	0	1,0000
Дефицит железа	1 (0,7)	0	1,0000
Недостаточность витамина D	1 (0,7)	0	1,0000
Инфекции и инвазии	0	1 (0,8)	0,4963
Коронавирусная инфекция COVID-19	0	1 (0,8)	0,4963

Примечания. 1. Данные представлены в виде n (%), где n — число пациентов. 2. Заболевания закодированы в соответствии со словарем MedDRA Версия 25.0 Русский. Март 2022. * — точный тест Фишера.

Таблица 12. Анализ безопасности. Оценка мониторинга НЯ. Популяция безопасности

Table 12. Safety analysis. Evaluation of the adverse events (AE) monitoring. Safety population of patients

НЯ	Число пациентов с НЯ, n (%) / число случаев		p*
	1-я группа (n=135)	2-я группа (n=133)	
Всего НЯ	21 (15,6) / 30	25 (18,8) / 31	>0,5196
НЯ со степенью тяжести ≥ 3	0	0	1,0000
НЯ, приведшие к отмене ИП	0	0	1,0000
СНЯ	0	1 (0,8) / 1	1,0000
СНЯ с летальным исходом	0	0	1,0000
Степень тяжести:			
легкая	20 (14,8) / 29	20 (15,0) / 25	
умеренная	1 (0,7) / 1	5 (3,8) / 6	
тяжелая	0	0	
НЯ представляет угрозу для жизни	0	0	
Смерть	0	0	
Категория связи с ИП:			
определенная	0	0	
вероятная	2 (1,5) / 2	0	
возможная	9 (6,7) / 10	10 (7,5) / 11	
сомнительная	10 (7,4) / 18	16 (12,0) / 20	
условная	0	0	
неклассифицируемая	0	0	
Связь НЯ с приемом ИП:			
не связано	10 (7,4) / 18	16 (12,0) / 20	
связано	11 (8,1) / 12	10 (7,5) / 11	
Связь СНЯ с приемом ИП:			
не связано	0	1 (0,8) / 1	
связано	0	0	

Примечания. 1. Данные представлены в виде: n — число и доля (%) пациентов / число случаев. 2. Число пациентов (n) рассчитывается отдельно для каждой категории. 3. Связанными с исследуемым препаратом считаются НЯ, для которых категория связи с ИП классифицирована как «Определенная», «Вероятная», «Возможная» либо оказалась пропущенной; при классификации категории связи с ИП как «Сомнительная», «Условная» либо «Неклассифицируемая» НЯ считается не связанным с исследуемым препаратом. 4. Значение p дано для долей пациентов. * — точный тест Фишера.

рвота — 1%, диарея — 2%, сухость во рту — 3%, нарушение координации движений — 1%, слабость (утомляемость) — 4% (частые, по MedDRA: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) [22, 55, 56]. Анализ профиля НЯ в данном КИ показал, что у пациентов не было выявлено головокружение как НЯ, что отчасти может быть объяснено применением пролонгированной лекарственной формы с постепенным высвобождением лекарственного средства. В ходе последовательного изучения препарата Веспирейт® его высокая безопасность была установлена во всех КИ I–III фаз. Исходя из данных КИ III фазы, можно сделать заключение, что частота зарегистриро-

ванных НЯ на фоне терапии препаратом Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, в данном КИ меньше, чем в ранее проведенных плацебоконтролируемых КИ препаратов в форме немедленного высвобождения BuSpar® и Спитомин®. Частота и характер НЯ в группе препарата аналогичны таковым в группе ПЛ [25, 42, 43]. По результатам настоящего КИ препарат Веспирейт® (буспирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, зарегистрирован в Российской Федерации с показанием головокружение (ФГ), что повышает терапевтические возможности для лечения таких пациентов [43].

Заключение. Применение новой лекарственной формы препарата буспирон (Веспирейт®), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, может быть широко рекомендовано для лечения ФГ. Веспирейт® можно рассматривать как первый и единственный эффективный представитель класса модуляторов серотонинергической системы для лечения хронического вестибулярного синдрома. Только для препарата Веспирейт® создана доказательная база, которую нельзя перенести на форму буспилона немедленного высвобождения, с точки зрения не только имеющихся доказательных КИ при ФГ, но и оптимизированных параметров фармакокинетики, и в том числе снижения отношения 1-(2-пиримидинил)-пиперазина к концентрации активного буспилона и к 6-гидроксипуспирону, а также режима дозирования. Веспирейт® обеспечивает более продолжительное

(в течение 24 ч), стабильное и равномерное фармакологическое действие, что позитивным образом отразилось на эффективности и переносимости терапии ФГ. Появление нового препарата Веспирейт® на фармацевтическом рынке позволяет повысить доступность медицинской помощи, а также сокращает кратность приема до одного раза в сутки и тем самым создает существенное удобство для пациентов и врачей, способствуя увеличению комплаентности, что позволяет ожидать достаточно высокого уровня приверженности пациентов терапии, что в свою очередь является одним из ключевых условий эффективности врачебной помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dieterich M, Staab JP, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol*. 2016;139:447–68. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00037-0
- Obermann M, Bock E, Sabev N, et al. Long-term outcome of vertigo and dizziness associated disorders following treatment in specialized tertiary care: the Dizziness and Vertigo Registry (DiVeR) Study. *J Neurol*. 2015 Sep;262(9):2083–91. doi: 10.1007/s00415-015-7803-7. Epub 2015 Jun 20.

3. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo and dizziness: common complaints. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2013.
4. Stone J. Persistent posturo-perceptual dizziness (PPPD) (functional dizziness). 2016. Available from: <https://www.neurosymbols.org/wp-content/uploads/2020/11/Dizziness-PPPD-information-sheet-v2.pdf>
5. Bittar RS, Lins EM. Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015 May-Jun;81(3):276-82. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.08.012. Epub 2014 Sep 6.
6. Holle D, Schulte-Steinberg B, Wurthmann S, et al. Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Matter of Higher, Central Dysfunction? *PLoS One*. 2015 Nov 16;10(11):e0142468. doi: 10.1371/journal.pone.0142468
7. Webster KE, Harrington-Benton NA, Judd O, et al. Pharmacological interventions for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 9;3(3):CD015188. doi: 10.1002/14651858.CD015188.pub2
8. Staab JP, Ruckenstein MJ, Solomon D, Shepard NT. Serotonin reuptake inhibitors for dizziness with psychiatric symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 May;128(5):554-60. doi: 10.1001/archotol.128.5.554
9. Staab JP, Ruckenstein MJ, Amsterdam JD. A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness. *Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1637-41. doi: 10.1097/00005537-200409000-00025
10. Horii A, Mitani K, Kitahara T, et al. Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness. *Otol Neurotol*. 2004 Jul;25(4):536-43. doi: 10.1097/00129492-200407000-00022
11. Horii A, Uno A, Kitahara T, et al. Effects of fluvoxamine on anxiety, depression, and subjective handicaps of chronic dizziness patients with or without neuro-otologic diseases. *J Vestib Res*. 2007;17(1):1-8.
12. Simon NM, Parker SW, Wernick-Robinson M, et al. Fluoxetine for vestibular dysfunction and anxiety: a prospective pilot study. *Psychosomatics*. 2005 Jul-Aug;46(4):334-9. doi: 10.1176/appi.psy.46.4.334
13. Colombo B, Teggi R, editors. Vestibular migraine and related syndromes. Springer; 2014.
14. Babu S, Schutt ChA, Bojrab DI, editors. Diagnosis and treatment of vestibular disorders. Springer; 2019.
15. Gold D. Neuro-ophthalmology and neuro-otology. A Case-Based Guide for Clinicians and Scientists. Springer; 2022.
16. Soto E, Vega R, Sesena E. Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment. *J Vestib Res*. 2013;23(3):119-37. doi: 10.3233/VES-130494
17. Han L, Wu KL, Kwan PY, et al. 5-HT_{1A} receptor-mediated attenuation of synaptic transmission in rat medial vestibular nucleus impacts on vestibular-related motor function. *J Physiol*. 2021 Jan;599(1):253-67. doi: 10.1113/JP282313
18. Marcus DA, Furman JM. Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Med Sci Monit*. 2006 Jan;12(1):P11-7. Epub 2005 Dec 19.
19. Jajoo HK, Mayol RF, LaBudde JA, Blair IA. Metabolism of the anti-anxiety drug buspirone in human subjects. *Drug Metab Dispos*. 1989 Nov-Dec;17(6):634-40.
20. Goa KL, Ward A. Buspirone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs*. 1986 Aug;32(2):114-29. doi: 10.2165/00003495-198632020-00002
21. Riblet LA, Eison AS, Eison MS, et al. Neuropharmacology of buspirone. *Psychopathology*. 1984;17 Suppl 3:69-78. doi: 10.1159/000284133
22. Product monograph — Buspirone (buspirone hydrochloride tablets, USP, 5 mg and 10 mg). Pharmascience Inc.; 2016.
23. Sakr A, Andheria M. Pharmacokinetics of buspirone extended-release tablets: a single-dose study. *J Clin Pharmacol*. 2001 Jul;41(7):783-9. doi: 10.1177/00912700122010582
24. Study report: a randomized, open label, three-treatment, three-period, three-sequence, crossover, pilot, comparative bioavailability study of buspirone 15 mg sustained release tablets [two different formulations — VPH016100 and VPH016101] of JSC Valenta Pharmaceuticals, Russia and three tablets of Buspin tablet [buspirone] 5 mg of Intas Pharmaceuticals, India, in healthy adult subjects under fasting condition. Version No.: 6.0, Date: 16-Dec-2015.
25. Открытое, трехэтапное исследование переносимости, безопасности и фармакокинетических параметров препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия) при однократном применении с изучением фактора приема пищи и многократном применении у здоровых добровольцев. Отчет о клиническом исследовании. Тбилиси; 2019. [An open-label, three-stage study of the tolerability, safety and pharmacokinetic parameters of the drug Buspirone, extended-release tablets, 15 mg (JSC Valenta Pharm, Russia) with a single use with a study of the food intake factor and repeated use in healthy volunteers. Clinical study report. Tbilisi; 2019 (In Russ.).]
26. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*. 2012 Jun 21;1461:111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.032. Epub 2012 Apr 24.
27. Newman-Tancredi A, Gavaudan S, Conte C, et al. Agonist and antagonist actions of antipsychotic agents at 5-HT_{1A} receptors: a [³⁵S]GTPγS binding study. *Eur J Pharmacol*. 1998 Aug 21;355(2-3):245-56. doi: 10.1016/S0014-2999(98)00483-X
28. Tunnicliff G. Molecular basis of buspirone's anxiolytic action. *Pharmacol Toxicol*. 1991 Sep;69(3):149-56. doi: 10.1111/j.1600-0773.1991.tb01289.x
29. Buspirone [Electronic resource]. DrugBank. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00490> (accessed 01.05.2019).
30. Carli M, Prontera C, Samanin R. Evidence that central 5-hydroxytryptaminergic neurones are involved in the anxiolytic activity of buspirone. *Br J Pharmacol*. 1989 Apr;96(4):829-36. doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb11891.x
31. Adell A, Sarna GS, Hutson PH, Curzon G. An *in vivo* dialysis and behavioural study of the release of 5-HT by p-chloroamphetamine in reserpine-treated rats. *Br J Pharmacol*. 1989 May;97(1):206-12. doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb11943.x
32. Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. 5-HT₁ agonists reduce 5-hydroxytryptamine release in rat hippocampus *in vivo* as determined by brain microdialysis. *Br J Pharmacol*. 1989 Feb;96(2):283-90. doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb11815.x
33. Sprouse JS, Aghajanian GK. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists. *Synapse*. 1987;1(1):3-9. doi: 10.1002/syn.890010103
34. Sillar KT, Simmers AJ. Presynaptic inhibition of primary afferent transmitter release by 5-hydroxytryptamine at a mechanosensory synapse in the vertebrate spinal cord. *J Neurosci*. 1994 May;14(5 Pt 1):2636-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.14-05-02636.1994
35. McNaughton N, Panickar KS, Logan B. The pituitary-adrenal axis and the different behavioral effects of buspirone and chlor-diazepoxide. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996 May;54(1):51-6. doi: 10.1016/0091-3057(95)02129-9
36. Hodges H, Green S, Glenn B. Evidence that the amygdala is involved in benzodiazepine and serotonergic effects on punished responding but not on discrimination. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;92(4):491-504. doi: 10.1007/BF00176484
37. Drescher MJ, Cho WJ, Folbe AJ, et al. An adenylyl cyclase signaling pathway predicts direct dopaminergic input to vestibular hair cells. *Neuroscience*. 2010 Dec 29;171(4):1054-74. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.051. Epub 2010 Sep 29.
38. Gallagher JP, Phelan KD, Shinnick-Gallagher P. Modulation of excitatory transmission at the rat medial vestibular nucleus synapse. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 May 22;656:630-44. doi: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb25241.x

39. Andrianov GN, Ryzhova IV, Tobias TV. Dopaminergic modulation of afferent synaptic transmission in the semicircular canals of frogs. *Neurosignals*. 2009;17(3):222-8. doi: 10.1159/000224632. Epub 2009 Jun 17.
40. New JS. The discovery and development of buspirone: a new approach to the treatment of anxiety. *Med Res Rev*. 1990 Jul-Sep;10(3):283-326. doi: 10.1002/med.2610100302
41. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Pharmacology*. 6th ed. Churchill Livingstone; 2008.
42. Проспективное двухэтапное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия), при его применении у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся головокружением. Протокол исследования № БУСП-02-02-2019. Отчет о клиническом исследовании II фазы. 21.01.2020.
[A prospective two-stage, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the drug Buspirone, extended-release tablets, 15 mg (JSC Valenta Pharm, Russia), when used in patients with autonomic dysfunction syndrome accompanied by dizziness. Research protocol No. BUSP-02-02-2019. Phase II clinical trial report. 01/21/2020 (In Russ.)].
43. Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия) у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся головокружением. Протокол исследования БУСП-03-03-2021. Отчет о клиническом исследовании 2022 г. [A double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Buspirone, extended-release tablets, 15 mg (JSC Valenta Pharm, Russia) in patients with autonomic dysfunction syndrome accompanied by dizziness. Research protocol BUSP-03-03-2021. Clinical Study Report 2022 (In Russ.)].
44. Koppelaar-van Eijdsen HM, Schermer TR, Brintjes TD. Measurement Properties of the Dizziness Handicap Inventory: A Systematic Review. *Otol Neurotol*. 2022 Mar 1;43(3):e282-e297. doi: 10.1097/MAO.0000000000003448
45. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05430217?term=buspirone&cond=buspirone&cntry=RU&draw=2&rank=1>
46. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f579898286>
47. Rocco PL, Giavedoni A, Pacella G. Withdrawal from benzodiazepines in a hospital setting: An open trial with buspirone. *Curr Ther Res*. 1992;52(3):386-9.
48. Feighner JP, Cohn JB. Analysis of individual symptoms in generalized anxiety — a pooled, multistudy, double-blind evaluation of buspirone. *Neuropsychobiology*. 1989;21(3):124-30. doi: 10.1159/000118565
49. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, et al. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*. 1996 Jul;57(7):287-91.
50. Fulton B, Brogden RN. Buspirone. *CNS Drugs*. 1997;7(1):68-88.
51. Laakmann G, Schüle C, Lorkowski G, et al. Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Apr;136(4):357-66. doi: 10.1007/s002130050578
52. Apter JT, Allen LA. Buspirone: future directions. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Feb;19(1):86-93. doi: 10.1097/00004714-199902000-00014
53. Flint AJ. Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging*. 2005;22(2):101-14. doi: 10.2165/00002512-200522020-00002
54. Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder in children and adolescents. *BMJ Clin Evid*. 2016 Jan 13;2016:1002.
55. BuSpar® (Bristol-Myers Squibb Company, USA). U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug label, revised November 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018731s051lbl.pdf
56. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спитомин® таблетки 5 мг и 10 мг. [Instructions for medical use of the drug Spitomin® tablets 5 mg and 10 mg (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2023/25.09.2023/27.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Valenta Pharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Агафьина А.С. <https://orcid.org/0000-0003-2598-4440>

Гаврик М.М. <https://orcid.org/0000-0002-2228-7191>

Кучумова Л.Р. <https://orcid.org/0009-0005-0822-2921>

Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

Иванова А.А. <https://orcid.org/0009-0003-3650-3558>

Владыкин А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2511-2992>

Ищенко К.А. <https://orcid.org/0009-0007-0532-5727>

Комплексная диагностика цервикальной дистонии и эффективность длительной (трехлетней) ботулинотерапии



Толмачева В.А.¹, Петелин Д.С.², Волеель Б.А.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Цервикальная дистония (ЦД) часто встречается в амбулаторной практике, однако во многих случаях диагностируется на поздних стадиях; эффективность длительной ботулинотерапии (БТ) при ЦД мало изучена.

Цель исследования — анализ типичной практики ведения пациентов с ЦД и эффективность длительной (трехлетней) БТ.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 63 пациента (43 женщины и 20 мужчин) с диагнозом ЦД (средний возраст — 51,0 [42,0; 63,0] года). Проводился анализ типичной практики ведения пациентов с ЦД до начала БТ. Средняя продолжительность заболевания на момент обращения — 6 [4; 10] лет. Пациенты получали повторные введения БТ с интервалом 10–20 нед, БТ осуществлялась под электромиографическим контролем и ультразвуковой навигацией. Тяжесть ЦД оценивали при помощи Шкалы спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWRSTW), качество жизни — на основании опросника EuroQol-5D (EQ-5D), уровень тревоги — по шкале Опросника генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7). Состояние пациентов оценивали на момент первичного осмотра, через 1 мес после проведения БТ и через 3 года на фоне регулярной БТ. Тяжесть заболевания до БТ составила 36,71±3,6 балла. Группу контроля составили 46 здоровых лиц (39 женщин и 7 мужчин, средний возраст — 53,8±12,3 года).

Результаты. Диагноз ЦД устанавливался в среднем через 2,3±1,1 года с момента появления первых симптомов, БТ начиналась в среднем через 5,0±2,6 года после постановки диагноза. При первом обращении к врачу ЦД была установлена лишь в 32% случаев. В группе ЦД наблюдались повышение выраженности тревоги до 9,93±4,7 балла (в контрольной группе — 4,28±3,5 балла; $p \leq 0,05$) и снижение качества жизни до 62,53±12,1 балла (в контроле — 86,38±6,4 балла; $p \leq 0,05$). Через 1 мес после БТ отмечено существенное снижение тяжести заболевания — с 36,7±13,6 до 13,3±10,8 балла ($p \leq 0,05$). Через три года регулярной БТ тяжесть заболевания уменьшилась до 12,7±10,5 балла ($p \leq 0,05$), уровень тревоги снизился до 5,2±3,7 балла ($p \leq 0,05$), качество жизни пациентов повысилось до 77,93±8,4 балла ($p \leq 0,05$).

Заключение. Диагностика ЦД сохраняется на низком уровне, применение БТ начинается лишь спустя несколько лет после дебюта заболевания. Регулярное длительное применение БТ не только уменьшает выраженность ЦД, но и снижает уровень тревожных расстройств, а также повышает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: цервикальная дистония; ботулинотерапия; качество жизни.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева ВА, Петелин ДС, Волеель БА. Комплексная диагностика цервикальной дистонии и эффективность длительной (трехлетней) ботулинотерапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):35–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-35-38

Comprehensive diagnosis of cervical dystonia and the efficacy of long-term (three-year) botulinum therapy

Tolmacheva V.A.¹, Petelin D.S.², Volel B.A.²

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery and ²Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Cervical dystonia (CD) is common in outpatient practice but in many cases is diagnosed at late stages. The efficacy of long-term botulinum therapy (BT) in CD has been poorly studied.

Objective: to analyse the typical practice of treating patients with CD and the efficacy of long-term BT therapy (three years).

Material and methods. Sixty-three patients (43 women and 20 men) diagnosed with CD (mean age 51 [42; 63] years) participated in the study. We performed an analysis of typical practice of managing patients with CD before starting BT. The mean duration of disease at the time of referral was 6 [4; 10] years. Patients received repeated injections of BT at 10–20 week intervals; BT was administered under electromyographic control and ultrasound navigation. The severity of CD was assessed using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWRSTW), quality of life using the EuroQol-5D questionnaire (EQ-5D) questionnaire, and anxiety level using the Generalized Anxiety Disorder Questionnaire scale-7, GAD-7). Patients' condition was assessed at baseline, 1 month after BT, and after 3 years against the background of regular BT. The severity of the disease before BT was 36.71±3.6 points. The control group consisted of 46 healthy subjects (39 women and 7 men, mean age 53.8±12.3 years).

Results. The diagnosis of CD was made on average 2.3 ± 1.1 years after the onset of the first symptoms, BT was started on average 5 ± 2.6 years after diagnosis. At the first visit to the physician, CD was detected in only 32% of cases. In the CD group there was an increase in the severity of anxiety up to 9.93 ± 4.7 points (in the control group — 4.28 ± 3.5 points; $p \leq 0.05$) and a decrease in quality of life down to 62.53 ± 12.1 points (in the control group — 86.38 ± 6.4 points; $p \leq 0.05$). One month after BT, a significant decrease in the severity of the disease was observed — from 36.7 ± 13.6 to 13.3 ± 10.8 points ($p \leq 0.05$). After three years of regular BT the severity of the disease decreased to 12.7 ± 10.5 points ($p \leq 0.05$), the level of anxiety decreased to 5.2 ± 3.7 points ($p \leq 0.05$), the patients' quality of life increased up to 77.93 ± 8.4 points ($p \leq 0.05$).

Conclusion. CD is still underdiagnosed in practice, and BT is not prescribed until several years after the onset of the disease. Regular and long-term use of BT not only reduces the severity of CD, but also reduces the severity of anxiety disorders and improves patients' quality of life.

Keywords: cervical dystonia; botulinum therapy; quality of life.

Contact: Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru

For reference: Tolmacheva VA, Petelin DS, Volel BA. Comprehensive diagnosis of cervical dystonia and the efficacy of long-term (three-year) botulinum therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):35–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-35-38

Цервикальная дистония (ЦД) является самой частой формой мышечной дистонии [1]. Она характеризуется непроизвольными мышечными сокращениями, приводящими к аномальным движениям и позам головы/шеи и плеч, которые могут сопровождаться тремором и болью [1, 2]. Заболевание носит хронический характер и даже при невыраженном двигательном проявлении может значительно инвалидизировать пациента. Дебют заболевания приходится на наиболее работоспособный возраст — 40–50 лет, клинические проявления обусловлены многообразием вариантов наклона и поворота головы в сочетании с немоторными проявлениями, среди которых боль является наиболее значимым симптомом, ухудшающим качество жизни пациентов [1, 2]. Диагностика ЦД занимает длительный период [1]; имеется мало данных о сроках диагностики ЦД в нашей стране после появления первых симптомов.

Методом выбора в лечении дистонии является ботулинотерапия (БТ), которая, по современным представлениям, не только обладает симптоматическим эффектом, но и оказывает патогенетическое воздействие, влияя на процесс нейропластичности [3]. Через 2–3 нед после проведения БТ у пациентов отмечается выраженное улучшение состояния в виде уменьшения двигательных расстройств, которое сохраняется в среднем в течение 3 мес, в дальнейшем требуются повторные курсы БТ с частотой 4–6 раз в год [3, 4]. Эффективность длительной БТ малоизученна.

Целью исследования был анализ типичной практики ведения пациентов с ЦД и эффективности БТ в течение 3 лет.

Материал и методы. Набор пациентов проводился в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета. В исследование были включены 63 пациента с диагнозом ЦД в соответствии с критериями 2013 г. [4]. Среди обследуемых было 43 женщины, 20 мужчин. Средний возраст пациентов составил $51,0 [42,0; 63,0]$ года, средняя продолжительность заболевания — 6 [4; 10] лет. Большинство пациентов продолжали работать — 46 (73%), на пенсии были 14 (22%). Инвалидности по неврологическому заболеванию не было ни у одного пациента.

Проводился анализ анамнеза, клинической картины и тактики ведения пациентов с ЦД.

Все пациенты получали БТ с интервалом 10–20 нед под электромиографическим контролем и ультразвуковой на-

вигацией. Оценка тяжести ЦД осуществлялась при помощи Шкалы спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWRSTW), качество жизни оценивали на основании опросника EuroQol-5D (EQ-5D), уровень тревоги — по шкале Опросника генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7). При наличии выраженных эмоциональных расстройств пациенты консультировались психиатром. Состояние пациентов оценивали на момент первичного осмотра, через 1 мес после проведения БТ, а также через 3 года на фоне регулярной БТ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием математического пакета программы SPSS Statistics 23.0 for Windows. Значимыми считались различия на уровне $p < 0,05$. Анализ и обработку данных проводили в соответствии с письменным добровольным информированным согласием.

Результаты. Установление диагноза происходило в среднем через $2,3 \pm 1,1$ года с момента появления первых симптомов. Лечение ЦД начиналось через $5,0 \pm 2,6$ года после постановки диагноза.

Первоначально при появлении жалоб пациенты обращались к неврологу — 10 (16%), терапевту — 23 (36%), мануальному терапевту или остеопату — 30 (48%). При первичном обращении чаще всего ставились диагнозы, связанные с проявлениями дегенеративных изменений позвоночника (табл. 1).

В группе пациентов с ЦД до начала БТ тяжесть заболевания составила $36,7 \pm 13,6$ балла, наблюдались повышение

Таблица 1. *Диагнозы пациентов с ЦД при первичном обращении к врачу*
Table 1. *Diagnoses of patients with CD at initial consultation by a physician*

Диагноз	Число пациентов, n (%)
Цервикальная дистония	20 (32)
Миофасциальный болевой синдром	19 (30)
Остеохондроз позвоночника	13 (20)
Эссенциальный тремор	8 (13)
Психическое расстройство	3 (5)

выраженности тревоги до $9,93 \pm 4,7$ балла (контроль — $4,28 \pm 3,5$ балла; $p < 0,05$) и снижение качества жизни до $62,53 \pm 12,1$ балла (контроль — $86,38 \pm 6,4$ балла; $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа не было выявлено зависимости тяжести моторных симптомов ЦД от уровня тревоги ($r=0,1$) и качества жизни ($r=0,3$) пациентов.

Результаты лечения через 1 мес после БТ и через 3 года представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, существенное улучшение состояния пациентов с ЦД отмечено через 1 мес после БТ; этот положительный эффект сохранялся в течение 3 лет регулярной БТ.

Обсуждение. При первичном обращении пациентов с симптомами ЦД правильный диагноз выставляется далеко не всегда сразу (по данным нашего исследования — в трети случаев). Время от момента появления жалоб до постановки диагноза составляет более 2 лет. Наиболее частыми ошибочными диагнозами являются заболевания, связанные с костно-мышечными изменениями в шейном отделе позвоночника. Несвоевременную постановку диагноза и ее нежелательные последствия отмечают и другие исследователи [5, 6].

Поздняя диагностика ЦД может объясняться разными факторами. Часто заболевание начинается с болевого синдрома и незначительного изменения позы головы, на которое врач не обращает внимания или связывает его с вынужденным положением. Рентгенографическая картина у взрослых пациентов в подавляющем большинстве случаев демонстрирует дегенеративные изменения, с которыми и связывают болевые ощущения. Более того, у пациентов с ЦД при длительном и тяжелом течении в результате грубого изменения позы могут отмечаться выраженные структурные нарушения не только в шейном отделе позвоночника, но и в нижележащих отделах, сопровождающиеся миелопатическим синдромом [7].

Немаловажен факт низкой информированности врачей в отношении этого заболевания, а также его плохая узнаваемость, связанная с многообразием клинического образа. Несмотря на наличие общепринятого консенсуса по диагностике ЦД [3], недавно проведенный обзор показал отсутствие единообразия критериев отбора при ЦД во всех клинических исследованиях, что демонстрирует сложность унификации даже для исследователей [8].

Задержка диагностики отдалает пациента от назначения эффективного лечения. Учитывая значимое улучшение качества жизни при лечении БТ, важно, чтобы врачи были насторожены в отношении пациентов с болью и спазмом мышц шеи. Большинство наших пациентов обращались самостоятельно или были направлены к мануальным терапевтам, тогда как в случае ЦД манипуляции на шейном отделе противопоказаны в связи с высоким риском осложнений.

Тревожные расстройства и низкое качество жизни, отмеченные в нашем исследовании до начала лечения БТ, согласуются с данными других исследований [9–15]. Широко обсуждается вопрос о том, изменяют ли кумулятивные эффекты длительного лече-

ния БТ естественное течение ЦД или стабилизируют на более низком уровне [16].

По данным ряда исследователей, отмечается высокая эффективность повторных циклов инъекций ботулотоксина в отношении симптомов ЦД [17]. Однако имеется мало данных о динамике тревожных расстройств при длительном адекватном лечении. По данным нашего наблюдения, через 3 года на фоне проведения БТ тревожность уменьшалась или оставалась на прежнем уровне.

В одном из недавно проведенных исследований авторы отмечают связь инвалидности вследствие ЦД и возникновения депрессии и тревоги [18]. Другие авторы, напротив, отмечают отсутствие корреляции между двигательными и недвигательными проявлениями ЦД [13, 19]. По нашим данным, непосредственно тяжесть моторных симптомов дистонии не была определяющим фактором в развитии тревоги и снижения качества жизни.

БТ является методом первой линии лечения ЦД и используется уже в течение многих лет. Несмотря на высокий уровень эффективности БТ, данные рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность повторных циклов инъекций, отсутствуют, из-за чего затруднительно сделать окончательные выводы об оптимальных интервалах лечения и дозах, полезности методов инъекций, влиянии на качество жизни или продолжительности эффекта лечения [20]. Проведенное нами наблюдательное исследование является первым в России, в котором оценивалось состояние пациентов в течение 3 лет. Полученные данные демонстрируют эффективность длительной БТ у пациентов с ЦД.

Заключение. Таким образом, в нашей стране ЦД диагностируется спустя много лет после появления симптомов, и только через длительный период после установления верного диагноза пациенты получают БТ, что отражает плохую информированность врачей о ЦД и возможности ее эффективного лечения в нашей стране. Проведенное нами исследование показывает, что регулярное длительное применение БТ не только уменьшает выраженность ЦД, но и снижает уровень тревожных расстройств и повышает качество жизни пациентов. Перспективным представляется проведение плацебоконтролируемых исследований с группой контроля и в комбинации использования БТ и других методов лечения, в частности кинезиотерапии и психотерапии, для более эффективной помощи пациентам, страдающим ЦД и имеющим тревожное расстройство.

Таблица 2.

Клинические показатели пациентов с ЦД до и через 1 мес после БТ, а также через 3 года регулярной БТ, $M \pm \sigma$

Table 2.

Clinical indicators of patients with CD before BT, and after 1 month and 3 years of regular BT, $M \pm \sigma$

Клинические показатели	До лечения	Через 1 мес	Через 3 года
Тяжесть заболевания (TWSTRS, баллы)	$36,69 \pm 13,6$	$13,25 \pm 10,8^*$	$12,7 \pm 10,5^*$
Тревожность (GAD-7, баллы)	$9,9 \pm 4,7$	$4,8 \pm 3,5^*$	$5,2 \pm 3,7^*$
Качество жизни (EQ-5D, баллы)	62,53	79,1*	77,9*

Примечание. * — $p < 0,05$ (в сравнении с показателями до лечения).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013 Nov 4;3:tre-03-193-4374-2. doi: 10.7916/D80C4TGJ
- Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Oct;13(7):411-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.02.005. Epub 2007 Apr 17.
- Hok P, Veverka T, Hlustik P, et al. The Central Effects of Botulinum Toxin in Dystonia and Spasticity. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 17;13(2):155. doi: 10.3390/toxins13020155
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475. Epub 2013 May 6.
- Jog M, Chouinard S, Hobson D, et al. Causes for treatment delays in dystonia and hemifacial spasm: a Canadian survey. *Can J Neurol Sci*. 2011 Sep;38(5):704-11. doi: 10.1017/s0317167100012270
- Abdo WF, van de Warrenburg BP, Burn DJ, et al. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol*. 2010 Jan;6(1):29-37. doi: 10.1038/nrneurol.2009.196
- Neeraja K, Prasad S, Suriseti BK, et al. Cervical Myeloradiculopathy and Atlantoaxial Instability in Cervical Dystonia. *World Neurosurg*. 2021 Feb;146:e1287-e1292. doi: 10.1016/j.wneu.2020.11.153. Epub 2020 Dec 4.
- Vergallo A, Cocco A, De Santis T, et al. Eligibility criteria in clinical trials for cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 Nov;104:110-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.10.003. Epub 2022 Oct 7.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):851-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9
- Liu X, Cao H, Zhu H, et al. Association of chronic diseases with depression, anxiety and stress in Chinese general population: The CHCN-BTH cohort study. *J Affect Disord*. 2021 Mar 1;282:1278-87. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.040. Epub 2021 Jan 14.
- Салоухина НИ, Нодель МР, Толмачева ВА. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 [Salouchina NI, Nodel' MR, Tolmacheva VA. Non-motor disorders in patients with muscular dystonia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(9):98-105. doi: 10.17116/jnevro201811809198 (In Russ.)].
- Medina Escobar A, Martino D, Goodarzi Z. The prevalence of anxiety in adult-onset isolated dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Dec;28(12):4238-50. doi: 10.1111/ene.15050. Epub 2021 Aug 16.
- Нодель МР, Салоухина НИ, Толмачева ВА. Влияние недвигательных расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):19-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-19-25 [Nodel MR, Salouchina NI, Tolmacheva VA. The impact of non-motor disorders on the quality of life of patients with cervical muscular dystonia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):19-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-19-25 (In Russ.)].
- Толмачева ВА, Юзбашян ПГ, Петелин ДС и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-38-43 [Tolmacheva VA, Yuzbashyan PG, Petelin DS, et al. Anxiety-depressive spectrum disorders in cervical dystonia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-38-43 (In Russ.)].
- Дружинина ОА, Жукова НГ, Шперлинг ЛП, Новотный ДА. Цервикальная дистония: немоторные аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):69-74. [Druzhinina OA, Zhukova NG, Shperling LP, Novotnyi DA. Cervical dystonia: non-motor aspects. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):69-74. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-69-74 (In Russ.)].
- Colosimo C, Tiple D, Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotox Res*. 2012 Nov;22(4):265-73. doi: 10.1007/s12640-012-9314-y. Epub 2012 Feb 23.
- Colosimo C, Charles D, Misra VP, et al; INTEREST IN CD2 study group. Cumulative effects of long-term treatment with abobotulinumtoxinA in cervical dystonia: Findings from a prospective, observational study. *J Neurol Sci*. 2020 Sep 15;416:117015. doi: 10.1016/j.jns.2020.117015. Epub 2020 Jul 9.
- Tomic S, Petkovic I, Pucic T, et al. Cervical dystonia and quality of life. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec;116(4):589-92. doi: 10.1007/s13760-016-0634-1. Epub 2016 May 2.
- Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, et al. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019 Feb 4;9:596. doi: 10.7916/fhnv-v355
- Rodrigues FB, Duarte GS, Marques RE, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 12;11(11):CD003633. doi: 10.1002/14651858.CD003633.pub4

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.07.2023/26.09.2023/28.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Толмачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Воель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Синдром осмотической демиелинизации: центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз у пациентки в раннем послеродовом периоде.

Клиническое наблюдение

Исакова Е.В., Степанова Е.А., Котов С.В., Белова Ю.А.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

В статье представлены обзор литературы и описание клинического случая синдрома осмотической демиелинизации, проявляющегося понтинным и экстрапонтинным миелинолизом у 36-летней женщины после третьих преждевременных оперативных родов. Обсуждаются причины развития демиелинизирующего поражения центральной нервной системы, приводятся случаи клинических наблюдений, представленные в мировых источниках. Проводится анализ патогенеза развития данного заболевания у женщин во время беременности, родов и лактации. Обсуждается значимость данного периода в жизни женщины как самостоятельного значимого фактора риска развития синдрома осмотической демиелинизации.

Ключевые слова: центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз; синдром осмотической демиелинизации; беременность; роды.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для ссылки: Исакова ЕВ, Степанова ЕА, Котов СВ, Белова ЮА. Синдром осмотической демиелинизации: центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз у пациентки в раннем послеродовом периоде. Клиническое наблюдение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):39–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-39-45

*Osmotic demyelination syndrome: central pontine and extrapontine myelinolysis
in a patient in the early postpartum period. Clinical observation*

Isakova E.V., Stepanova E.A., Kotov S.V., Belova Yu.A.
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

The article presents a review of the literature and a description of a clinical case of osmotic demyelination syndrome manifested by pontine and extrapontine myelinolysis in a 36-year-old woman after her third surgical preterm delivery. The reasons for the development of a demyelinating lesion of the central nervous system are discussed, and clinical cases described in world literature sources are presented. An analysis of the pathogenesis of the development of this disease in women during pregnancy, childbirth, and lactation is provided. The importance of this period in a woman's life as an independent significant risk factor for the development of osmotic demyelination syndrome is discussed.

Keywords: central pontine and extrapontine myelinolysis; osmotic demyelination syndrome; pregnancy; childbirth.

Contact: Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For reference: Isakova EV, Stepanova EA, Kotov SV, Belova YuA. Osmotic demyelination syndrome: central pontine and extrapontine myelinolysis in a patient in the early postpartum period. Clinical observation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):39–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-39-45

Центральный понтинный миелинолиз (ЦПМ) характеризуется демиелинизирующим поражением структур центральной нервной системы на фоне электролитно-метаболических нарушений. Впервые упоминание о нем встречается в работе R.D. Adams и соавт. [1], описавших в 1959 г. «осмотический демиелинизирующий синдром» у пациентов с хроническим алкоголизмом. Название «центральный понтинный миелинолиз» появилось гораздо позже, когда была описана патоморфология процесса и выявлена деструкция миелиновой оболочки олигодендроцитов, вызванная быст-

рым повышением осмолярности сыворотки при иных самых разных патологических состояниях, включая почечную и печеночную недостаточность, сахарный диабет, аденому гипофиза, синдром Шихана, системную красную волчанку, гастроэнтериты, нарушения обмена мочевины, острые вирусные инфекции, синдром иммунодефицита, длительную терапию диуретиками, булимию, недоедание и др. [2]. Термин «миелинолиз» был использован намеренно, чтобы подчеркнуть преобладание невоспалительных поражений миелина по сравнению с другими нейронными структурами.

Патологический процесс обычно начинается в области варолиева моста и белого вещества полушарий головного мозга. При этом возможно вовлечение структур головного мозга экстрапонтинной локализации, таких как внутренняя капсула, зрительный бугор, мозолистое тело, базальные ганглии, мозжечок, ножки мозга. В связи с более обширной локализацией нарушений, отмеченных при описании случаев «понтинного миелинолиза», связанных не только с поражением варолиева моста, был принят термин «синдром осмотической демиелинизации» (СОД), объединяющий ЦПМ и экстрапонтинный миелинолиз (ЭМ) [3]. Есть случаи описания центрального ЭМ без понтинного миелинолиза [4].

На сегодняшний день точные эпидемиологические данные о распространенности СОД отсутствуют. Одно из проведенных ретроспективных исследований, на которое ссылаются большинство исследователей, включало анализ данных 665 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии с диагнозом СОД за период пятилетнего наблюдения. Это исследование показало частоту его выявления в выбранной популяции, составляющую 2,5% [5]. При этом необходимо отметить, что реальная распространенность патологии, вероятно, гораздо выше, так как в клинической практике СОД часто не указывается как самостоятельный диагноз, поскольку не всегда существует четкое разделение между СОД и основным заболеванием. Кроме того, установление точного диагноза затруднительно при отсутствии выполненной магнитно-резонансной томографии (МРТ), внедрение которой привело к значительному росту диагностированных случаев СОД с демонстрацией как малосимптомных, так и бессимптомных проявлений.

Ранее считалось, что заболевание приводит к летальному исходу в 90–100% случаев. В настоящее время прогноз улучшился в результате внедрения своевременной диагностики на основе технологий МРТ. В работе A. Danyalian и D. Heller [6] показана 94% выживаемость, однако 25–30% пациентов остаются после болезни недееспособными. P.B. Rao и соавт. [5] пишут о развитии вегетативного состояния у 18% пациентов и показателе летальности, составляющем 12%. По мнению R.J. Martin [7], летальность при ЦПМ достигает 40–50%. Однако большинство исследователей в настоящее время все-таки сходятся во мнении, что демиелинизирующий процесс при ЦПМ может быть обратимым, сопровождаясь восстановлением функций даже у пациентов с тяжелым течением заболевания [8]. К группе риска неблагоприятных прогностических исходов относятся пациенты с уровнем натрия в сыворотке крови <120 ммоль/л, гипокалиемией и низкими значениями показателя по Шкале комы Глазго во время госпитализации. Улучшение прогностических исходов сосредоточено на раннем распознавании тех пациентов, у которых повышен риск развития СОД, избегании быстрой коррекции уровня натрия и быстрой диагностике состояния больного. Благоприятные прогностические исходы также включают предотвращение вторичных осложнений, таких как аспирационная пневмония, инфекция мочевыводящих путей или тромбоз глубоких вен [6].

Патогенез ЦПМ, несмотря на значительный интерес к данной проблеме, изучен недостаточно. Общим для всех публикаций является описание развития ЦПМ в ре-

зультате перенесенного тяжелого заболевания и/или его лечения. В большинстве работ, охватывающих период до середины 1980-х годов, в качестве ведущей этиологии рассматривалось хроническое злоупотребление алкоголем (40% случаев). В более поздних публикациях указывалось, что причиной развития данной патологии может быть и электролитный дисбаланс [3]. Наиболее часто в качестве фактора, запускающего патологический процесс, в каскаде электролитных нарушений рассматривается гипонатриемия, связанная с быстрым сдвигом градиента осмолярности, встречающаяся в 30–78% случаев, а также гипокалиемия и гипергликемия [3, 9]. D.O. Beraldo и соавт. [10] опубликовали описание случая ЦПМ, развившегося у больного при длительном лечении диуретиками с гипофосфатемией, гипокалиемией и гипомгниемией.

Таким образом, спектр заболеваний и состояний, которые могут быть непосредственной причиной развития СОД, в настоящее время достаточно широк, в связи с чем S.U. Khan и соавт. [11], изучая данную проблему, заключают, что привести к возникновению ЦПМ могут «стрессорные» для организма ситуации, включая метаболические расстройства, алиментарные нарушения, тяжелую ожоговую болезнь, злокачественные новообразования, оперативные вмешательства, беременность и роды.

Последним в списке перечисленных причин уделяется на сегодняшний день особое внимание. В публикациях активно обсуждаются случаи ЦПМ у беременных и родильниц, оценивается риск развития ЦПМ при наличии электролитных нарушений, таких как, например, гипо- и гипернатриемия. Большая часть наблюдений связаны с развитием ЦПМ у беременных в I триместре, в частности в контексте hyperemesis gravidarum («неукротимая рвота беременных»), когда помимо симптома утренней тошноты в организме женщины происходят выраженные нарушения, включая значительное обезвоживание, резкую потерю массы тела, что сопровождается колебаниями осмолярности крови из-за острой гипонатриемии и/или ее быстрой коррекции. Безусловно, важный вклад вносит и изменение образа жизни женщины в период беременности, когда происходит смена характера питания, включая необходимость снижения уровня употребления соли вплоть до ее полного исключения из рациона [12].

При этом необходимо отметить, что на сегодняшний день описаны и случаи ЦПМ у беременных и родильниц с острой гипернатриемией. G. Choudhary и соавт. [13] представили данные о пациентке в раннем послеродовом периоде с ЭМ при гипернатриемии 182 ммоль/л. S. Bhatia и соавт. [14] сообщили о случае послеродового ЦПМ, связанного с гипернатриемией до 200 ммоль/л.

В более ранних публикациях K.R. Naik и A.O. Saroja [15] представили результаты наблюдения группы пациенток с развитием ЦПМ, включавшей 11 беременных с гипернатриемией в диапазоне от 158 до 199 ммоль/л, изменением уровня сознания от спутанности до глубокой комы. У девяти пациенток был тетрапарез, у восьми — бульбарные нарушения, у шести — атаксия, у четырех — судорожные приступы. При проведении МРТ головного мозга во всех случаях были выявлены симметричные очаги поражения во внутренней капсуле, лучистом венце, ножках мозжечка и гиппокампе.

В литературе имеются случаи наблюдения развития СОД у беременных и при нормальных показателях натриемии. Кроме того, нарушения обмена натрия часто сочетаются с гипокалиемией, связанной с рвотой, также, как правило, в I триместре. S.V. Patel и соавт. [16] описали случай развития СОД у 20-летней афроамериканки, госпитализированной по поводу hyperemesis gravidarum, с гипокалиемией при нормонатриемии.

Представленные публикации демонстрируют, что электролитные нарушения, которые могут сопровождать особый физиологический период для организма женщины, связанный с беременностью, родоразрешением, грудным вскармливанием, вызывают развитие СОД. При этом все большее число экспертов в мире приходят к мнению, что беременность и роды следует рассматривать как самостоятельный значимый фактор риска возможного развития СОД. S.U. Khan и соавт. [11], представляя случай у 25-летней женщины через 12 дней после родов без каких-либо предшествующих патологических изменений, при отсутствии явных провокаций, задаются вопросом о «прямом влиянии» беременности и прошедших родов на его генез. T.D. Gosavi и S.J. See [12] в своей публикации приводят описание случая беременной на сроке 38 нед, у которой на протяжении всего периода наблюдения до родов не было отмечено каких-либо осложнений. Авторы также высказывают мнение о том, что развитию ЦПМ способствовала сама беременность в силу изменений в организме, свойственных данному периоду в жизни женщины.

Мы приводим собственное клиническое наблюдение пациентки, проходившей лечение в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Пациентка О., 36 лет, находилась на лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом: G37.2 Понтинный и экстрапонтинный миелолиз. Смешанный тетрапарез до уровня плечи в нижних конечностях. Осложнения: Препрекламсия тяжелой степени. Гематома мягких тканей передней брюшной стенки в области послеоперационной раны. Сопутствующий: 16-е сутки после третьих преждевременных оперативных родов на сроке 34 нед беременности в головном предлежании. Гипертоническая болезнь II ст., медикаментозно неконтролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. ХБП С2 (СКФ 88,35 мл/мин/1,73 м²). Операция: 08.10.2022. Лапаротомия по Пфанненистилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

Из анамнеза заболевания: согласно медицинской документации, пациентка поступила в ГБУЗ «Московский областной перинатальный центр» 08.10.2022 с жалобами на повышение показателей артериального давления (АД) до 200/130 мм рт. ст. Диагноз при поступлении: беременность 34 нед, головное предлежание, тяжелая преэклампсия на фоне артериальной гипертензии. Хронический пиелонефрит, ремиссия. 08.10.2022 проведено экстренное родоразрешение, родилась живая недоношенная девочка массой 950 г, длиной 39 см. По шкале Апгар 5/6 баллов. Общий объем кровопотери составлял 2500 мл. В послеродовом периоде состояние пациентки было оценено как тяжелое, сонор, дизартрия, отмечалось нарушение зрения в виде нечеткости видения предметов, был выявлен центральный тетрапарез до уровня плечи в ногах. МРТ головного мозга: множественные диффузные изменения в веществе головного мозга, структурах мозжечка, стволовых

структурах — ЦПМ и ЭМ. Переведена в реанимационное отделение №2 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на 2-е сутки после оперативного родоразрешения. Информационное согласие было подписано законным представителем пациентки.

Объективно: при поступлении общее состояние тяжелое. Вербальному контакту была доступна, простые команды выполняла. В сознании, эйфорична, раздражительна, на вопросы отвечала односложно, после паузы, требовалось повторение вопроса. Была правильно ориентирована в месте, времени, собственной личности, находясь на самостоятельном дыхании. Однако тяжесть состояния больная не осознавала, была эмоционально лабильна, считая себя «здоровой», не была настроена на лечение, требуя срочной выписки домой, считая, что дома «и стены помогут восстановиться». При этом она сообщала, что ее совершенно не беспокоит отсутствие активных движений в ногах, утверждая, что «дома все сразу будет хорошо».

Пациентка была не активна в пределах кровати, не могла самостоятельно повернуться на бок. Дыхание через нос свободное. Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвовала. Аускультативно дыхание проводилось с обеих сторон, в нижних отделах несколько ослабленно. Хрипов не было. ЧДД — 16 в 1 мин. Тоны сердца были приглушены, ритмичны. АД при поступлении составляло 145/95 мм рт. ст., пульс — 60 в 1 мин. Язык был чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, не вздут. Перитонеальных симптомов не было. Отмечались перистальтические единичные шумы. Послеоперационный рубец был без особенностей, асептическая повязка сухая. Стул контролировался, проводилась очистительная клизма 1 раз в 3 дня. Мочеиспускание по катетеру.

Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов не было. Глазные щели D=S, движения глазных яблок в полном объеме, зрачки округлые, D=S. Нистагма нет. Фотореакции прямая и содружественная D=S, живые. Реакция на конвергенцию и аккомодацию сохранена. Болезненность точек выхода тройничного нерва на лице отсутствует. Чувствительные расстройства на лице не выявлены. Лицо симметрично. Мягкое небо фонировало, глотание не нарушено, uvula по средней линии. Рефлекс с мягкого неба и задней стенки глотки сохранен, D=S. Язык по средней линии, движение языка не ограничено. Речь дизартрична. Рефлекторно-двигательная сфера: объем пассивных движений в конечностях полный, объем активных движений в конечностях снижен (сила мышц в дистальных отделах в руках — 3 балла, в проксимальных отделах — 3 балла, в ногах — 0 баллов). Тонус мышц конечностей диффузно низкий. Атрофий, фасцикуляций не было. Гиперкинезы не выявлены. Периостальные и сухожильные рефлексы: с рук D=S, снижены, на ногах (коленные, ахилловы) — отсутствовали. Патологические рефлексы: симптом Бабинского с обеих сторон. Оценить координационные расстройства не представлялось возможным в связи с тяжестью состояния. Нарушений чувствительности не выявлено.

Результаты обследования: Hb — 88 г/л, эритроциты — $3,02 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты — $29,12 \cdot 10^9/л$; общий белок — 49 г/л, альбумин — 28 г/л; глюкоза — 4,6 ммоль/л; калий — 4,2 ммоль/л (норма 3,5–5,0 ммоль/л); аланинаминотрансфераза — 24 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза — 29 ммоль/л; щелочная фосфатаза — 81 ммоль/л; гамма-глутамилтранспептидаза — 21 ммоль/л. Повышение уровня креатинина в крови до

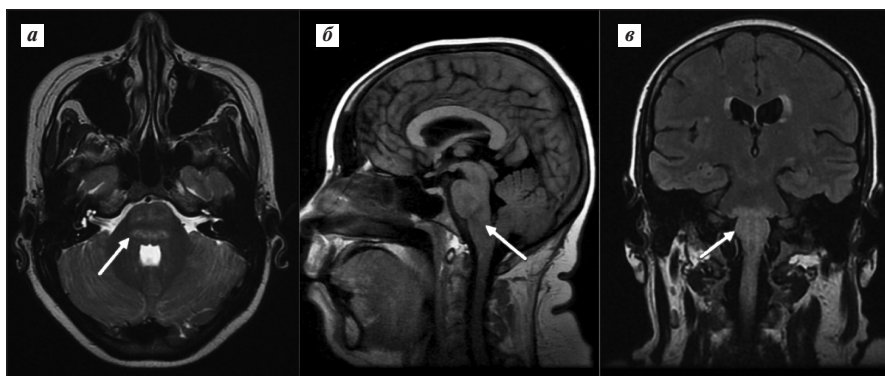


Рис. 1. Результат МРТ-исследования головного мозга пациентки О. в аксиальной проекции в режиме T2 (а), в сагиттальной проекции в режиме T1 (б) и в коронарной проекции в режиме Flair (в).

В центральных отделах моста и продолговатого мозга стрелками указана характерная для ЦПМ зона в форме «свиного пяточка» на аксиальных срезах, имеющая повышенный сигнал в режимах T2 и Flair и слабо сниженный — в режиме T1

Fig. 1. The result of an MRI scan of the brain of patient O.

in the axial section in T2 mode (a), in the sagittal section in T1 mode (b), and in the coronal projection in FLAIR mode (c).

In the central parts of the pons and medulla oblongata, the arrows indicate a “pig nose”-shaped area characteristic of central pontine myelinolysis on axial sections, with increased signal in the T2 and FLAIR modes and slightly reduced signal in the T1 mode

151 мкмоль/л, мочевины — до 17 ммоль/л, мочевой кислоты — до 781 мкмоль/л, С-реактивного белка — до 65 мг/л. Снижение уровня натрия в крови при поступлении до 128 ммоль/л (норма 136,0–146,0 ммоль/л). Проведено обследование: УЗИ плевральной полости, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерная томография грудной клетки, МРТ головного мозга. Цветное дуплексное сканирование с цветным картированием вен нижних конечностей, сосудов почек, электрокардиография, эхокардиография, суточ-

ное мониторирование АД, в динамике консультирована кардиологом, акушером-гинекологом.

МРТ-исследование головного мозга от 09.10.2022 продемонстрировало типичную картину симметричных признаков асептического воспаления (и астроглиоза): диффузная аномалия сигнала от моста и довольно симметричные пятнистые гиперинтенсивные изменения T2-сигнала с обеих сторон экстрапонтинно (рис. 1, 2).

При контрольном МРТ-исследовании головного мозга отмечен регресс изменений сигнала от мозжечка, моста и продолговатого мозга. Симметричные зоны в островковых долях сохранялись в меньшем объеме. На ДВИ очагов ишемии нет. После внутривенного контрастирования очагов патологического МР-сигнала в гемисферах головного мозга, в мозжечке и стволе не выявлено. Контрастирование мозговых оболочек было равномерное, без утолщения. Венозные синусы контрастировались без дефектов заполнения (рис. 3, 4).

Проведено лечение: магния сульфат 25% 4 мл/ч (через инфузомат), метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно №5, антигипертензивная, антибактериальная терапия, плазмозамещающие препараты, регидратационная и дезинтоксикационная терапия. С целью предупреждения прогрессирования СОД при коррекции гипонатриемии соблюдались терапевтические ограничения, согласно европейским рекомендациям, включая предел коррекции натрия на уровне 8 ммоль/л в течение каждые последующих 24 ч [17, 18]. Медикаментозная терапия дополнялась программой медицинской реабилитации: физиотерапия, ингаляции. Проводился индивидуальный комплекс лечебной гимнастики в сочетании с дыхательными упражнениями.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика. Пациентка стала критична, ориентирована, адекватна. Отмечалось увеличение объема активных движений в нижних конечностях, с двусторонней опорой способна передвигаться в пределах палаты, тазовые функции контролирует. Отмечены динамика лабораторных показателей, достижение уровня натрия в пределах референсных значений; уровень мочевой кислоты снизился до 208,9 мкмоль/л, креатинина — до 63 мкмоль/л, нормализовались показатели лейкоцитарной формулы в общеклиническом анализе крови, уровни эритроцитов, гемоглобина, альбумина.

На 16-е сутки после оперативного родоразрешения пациентка в удовлетворительном состоянии переведена под наблюдение невролога, гинеколога, терапевта по месту жительства.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у пациентки с беременностью 34 нед, преэклампсией, артериальной гипертензией, хроническим пиелонефритом, проведенным экстренным родоразрешением путем кесарева сечения, об-

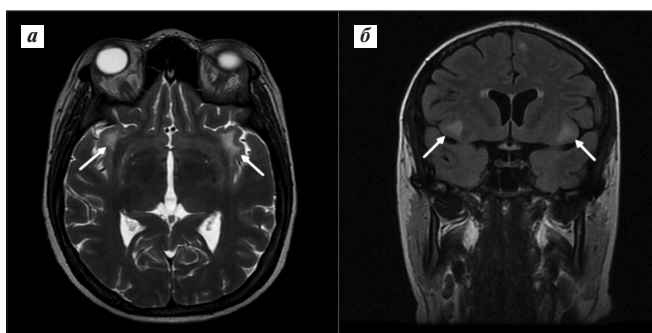


Рис. 2. Результат МРТ-исследования головного мозга пациентки О. в аксиальной проекции в режиме T2 (а) и в коронарной проекции в режиме Flair (б).

Стрелками указаны симметричные участки повышенного сигнала на уровне островковых зон с обеих сторон, специфичные для ЭМ

Fig. 2. The result of an MRI scan of the brain of patient O. in the axial projection in T2 mode (a) and in the coronal projection in FLAIR mode (b).

The arrows indicate symmetrical areas of increased signal at the level of the insular regions on both sides, specific for extrapontine myelinolysis

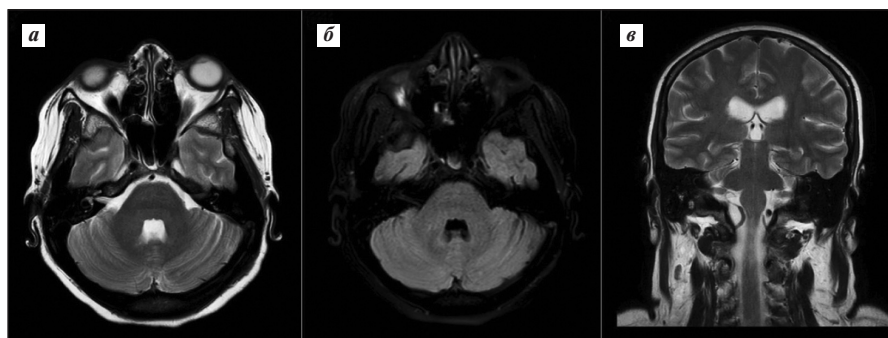


Рис. 3. Результат МРТ-исследования головного мозга пациентки О. в аксиальной проекции в режимах T2 и Flair (а, б) и в коронарной проекции в режиме T2 (в) через 8 дней.

При контрольном исследовании после проведенного лечения отмечен полный регресс ранее описанной патологической зоны в мосту и продолговатом мозге

Fig. 3. The result of an MRI scan of the brain of patient O. in the axial projection in T2 and FLAIR mode (a, б) and in the coronal projection in T2 mode (в) after 8 days.

In a control examination after treatment, complete regression of the previously described pathological zone in the pons and medulla oblongata was observed

шей кровопотерей в родах до 2500 мл отмечено развитие ЦПМ и ЭМ, проявляющегося неврологической симптоматикой в виде сопора, дизартрии, нарушения зрения, центрального тетрапареза с преимущественным поражением нижних конечностей до уровня плегии и характерными изменениями, отмеченными при проведении МРТ головного мозга.

В сопроводительной медицинской документации из лечебно-профилактического учреждения по месту жительства — изменения лабораторных показателей в виде анемии, повышения уровня креатинина и мочевины, снижения показателей содержания в крови общего белка и альбумина, повышения уровня мочевой кислоты, С-реактивного белка, выраженных воспалительных изменений в общеклиническом анализе крови. Показатели электролитного баланса у пациентки были в пределах референсных значений.

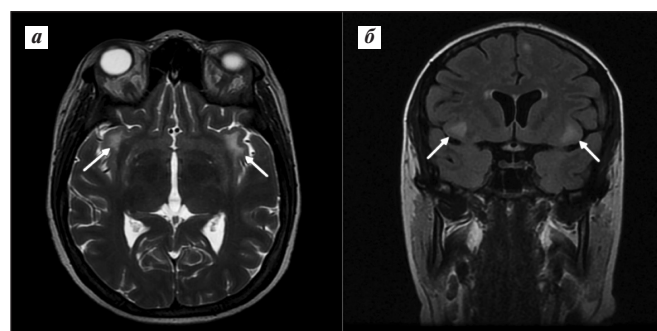


Рис. 4. Результат МРТ-исследования головного мозга пациентки О. в аксиальной проекции в режимах T2 (а) и Flair (б) через 8 дней.

При контрольном исследовании отмечен частичный регресс изменений в островковых зонах (стрелки)

Fig. 4. The result of an MRI scan of the brain of patient O. in the axial projection in T2 (a) and FLAIR (b) mode after 8 days.

The control examination showed partial regression of the changes in the insular zones (arrows)

При поступлении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского при оценке лабораторных показателей обращало на себя внимание небольшое снижение уровня натрия в крови до 128 ммоль/л (норма лаборатории — 136,0–146,0 ммоль/л), при этом показатели уровней калия и глюкозы были в пределах референсных значений.

Таким образом, все вышеперечисленное представляло собой комплекс факторов значительного риска для развития СОД в ходе течения беременности и после родоразрешения. В литературе описаны многочисленные заболевания и состояния, приводящие к развитию СОД, перечень которых может значительно варьировать от пациента к пациенту; на наш взгляд, у данной больной определяющим фактором была беременность

с отягощенным фоном соматических заболеваний, развитием преэклампсии, электролитных расстройств.

Связь между беременностью и СОД подчеркивают в своих работах многие исследователи [11, 12]. Беременность и родовой процесс являются нагрузкой для организма женщины, при которой вступают в силу сложные физиологические механизмы, определяющие значительные изменения гомеостаза, направленные на сохранение и развитие плода: выраженной гормональной активностью обладает плацента, вырабатывающая анаболические гормоны; в яичниках экскретируются эстроген и прогестерон, способствуя развитию децидуальной оболочки матки, гиперплазии мышц, снижая сократительную функцию матки и обеспечивая благоприятные условия для развития ребенка.

Характеристики минерального обмена в этот период также отличаются тенденцией к задержке солей натрия, калия, хлоридов, меняются концентрации солей магния. Стероидные гормоны, в свою очередь, влияют на содержание электролитов в плазме крови. Наблюдается снижение экскреции и клиренса электролитов, как веществ, обладающих выраженной осмотической активностью, что важно в условиях падения общего уровня осмолярности в результате увеличения объема циркулирующей крови. При этом даже незначительные колебания показателей могут быть чувствительными, запуская каскад сложных патологических реакций. Как показывают результаты исследований, опасна не только гипонатриемия в I триместре беременности, но и гипернатриемия, возникновение которой связывают с возможным развитием рабдомиолиза, осмотической демиелинизацией [12, 15]. Гипернатриемия, формирующаяся у беременных, связана с активным метаболическим клиренсом аргинин-вазопрессина, определяя не только повышение осмолярности плазмы и перемещение жидкости во внеклеточное пространство, но и нарушение соотношения между внутри- и внеклеточным содержанием натрия с изменением мембранного потенциала, стимуляцией симпатической активности, повышением чувствительности клеток к катехоламинам и другим вазопрессорным медиаторам.

В представленном нами наблюдении, безусловно, обращает на себя внимание хороший лечебный эффект, который можно определить как «драматическое улучшение», достигнутое в короткие сроки у больной с наличием нескольких коморбидных факторов риска, вызвавших развитие процесса, что в любой другой ситуации могло бы быть предиктором тяжелого, затяжного течения заболевания с возможным фатальным исходом. При этом в данном случае менее чем через 2 нед у пациентки восстановился уровень сознания, она была активизирована, смогла самостоятельно с двусторонней опорой перемещаться в пределах палаты в результате регресса двигательных нарушений в ногах, достигавших в дебюте заболевания степени пlegии; у нее отмечалось полное восстановление тазовых функций.

На наш взгляд, не исключено, что именно особенности состояния пациентки, связанные с беременностью, родами, лактацией, с имеющимися в этот период сложными гуморальными и клеточными иммунологическими реакциями, определяли исход заболевания в данном клиническом случае. Например, широко известен факт «иммунологической толерантности» материнского организма к антигенам плода, когда организм беременной не только перестает отвечать на антигенную стимуляцию плода, но и продуцирует антитела, связывающие антигены отцовского происхождения, определяя зону биологической защиты фетоплацентарного комплекса от действия компонентов иммунной системы.

В настоящее время появляется все больше работ, направленных на изучение процессов развития демиелинизации при СОД, а также последующей ремиелинизации, где уделяется внимание особой роли белковых молекул, продуцируемых астроцитами, таких как аквапорин-1 и аквапорин-4 (AQP1 и AQP4). Как «ключевые игроки» в миелинизации, олигодендроциты находятся в тесном контакте с другими глиальными клетками, в частности с астроцитами. Осмотические нарушения в организме связаны с первичной потерей астроцитов, что приводит к СОД, и поражение головного мозга при СОД определяется на сегодняшний день как астроцитопатия.

Предполагается, что в патогенезе СОД, помимо осмотических нарушений, немаловажная роль отводится сложным аутоиммунным механизмам, сопровождающимся потерей астроцитами белков-аквапоринов, что приводит к развитию СОД. Все процессы, необходимые для миелинизации, такие как рекрутирование, пролиферация, дифференцировка и созревание олигодендроцитов, регулируются факторами, секретируемыми астроцитами. Астроциты, которых в центральной нервной системе в пять раз больше, чем нейронов, участвуют в поддержании гематоэнцефалического барьера. При развитии СОД отмечено снижение уровня экспрессии AQP1 и AQP4, являющихся «ключевыми регуляторами» поддержания необходимого для нормально-

го функционирования гомеостаза мозга. Была проведена оценка иммунореактивности AQP1, AQP4 и связанной с ними патологии, выявляемой на микроскопических поперечных срезах аутопсийных тканей головного мозга у пациентов с патологоанатомически подтвержденным СОД. Потеря как AQP1, так и AQP4 была очевидна при демиелинизирующем поражении. Авторы свидетельствуют о том, что потеря аквапоринов, наблюдаемая при СОД, не только нарушает двунаправленный поток воды в астроцитах, но также может нарушить транспорт ионов и органических осмолитов и, возможно, усугубить осмотический стресс и глутаматную эксайтотоксичность. Более того, показано, что белковые молекулы, секретируемые астроцитами, влияют на клетки-предшественники олигодендроцитов, способные дифференцироваться в новые олигодендроциты, тем самым «покрывая аксоны миелином», что определяет последующую возможность ремиелинизации.

На сегодняшний день также получены данные, свидетельствующие о том, что половые гормоны в условиях осмотического стресса могут оказывать разнонаправленное влияние на экспрессию AQP1 и AQP4, тем самым повышая или снижая адаптацию мозга к гипонатриемии. Есть факты, свидетельствующие о повышенной иммунореактивности AQP1 и AQP4 у представительниц женской популяции, в отличие от пациентов мужского пола, у которых, наоборот, наблюдалась потеря иммунореактивности AQP1 и AQP4. Продолжается изучение данного вопроса; необходимо уточнить, происходит ли это вторично по отношению к деструктивному процессу заболевания или представляет собой компенсаторный механизм, защищающий астроцит от апоптоза [19]. Кроме того, все еще очень мало известно о ремиелинизации при осмолит-индуцированном демиелинизирующем процессе с первичной потерей астроцитов. Есть единичные исследования, где представлены обнаруженные в очаге поражения гистологические признаки ремиелинизации. Поэтому активно протекающие восстановительные процессы, которые мы наблюдали у пациентки на фоне развившегося СОД, подчиняются, вероятно, своим определенным законам, изучение которых требует проведения дальнейших исследований, наблюдений и будущего глубокого анализа.

Заключение

Необходимо отметить, что развитие СОД возможно у любой беременной и родильницы, поэтому клиницистам необходимо помнить об этой патологии. Развитие СОД у данной категории имеет свои особенности, клинические признаки СОД у беременных и родильниц могут проявляться не столь остро, как при других заболеваниях и состояниях, характеризующихся постепенным началом. Для эффективного ведения таких пациенток необходимы мониторинг уровня электролитов, своевременная диагностика на основе МРТ и необходимое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959 Feb;81(2):154-72.

2. Tiwari R, Kumari A. Central Pontine Myelinolysis: A Case Report. *Indian J Crit Care Med*. 2022 Sep;26(9):1049-51. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24311

3. Lambek J, Hieber M, Dressing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinolysis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Sep 2;116(35-36):600-6. doi: 10.3238/arztebl.2019.0600

4. Sarigecili E, Taner S, Ucar HK, Pekoz BC. A rare case of pontine and extrapontine myelinolysis in a pediatric patient with chronic renal failure. *Childs Nerv Syst.* 2021 Mar;37(3):1025-7. doi: 10.1007/s00381-020-04720-5. Epub 2020 Jun 6.
5. Rao PB, Azim A, Singh N, et al. Osmotic demyelination syndrome in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2015 Mar;19(3):166-9. doi: 10.4103/0972-5229.152760
6. Danyalian A, Heller D. Central Pontine Myelinolysis. 2023 Feb 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31869161
7. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Sep;75 Suppl 3(Suppl 3):iii22-8. doi: 10.1136/jnnp.2004.045906
8. Joseph A, Sayeed T, Patel DK, et al. Central Pontine Myelinolysis With Carbamazepine-Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone and Its Management: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2023 Mar 6;15(3):e35816. doi: 10.7759/cureus.35816. eCollection 2023 Mar.
9. Wijayabandara M, Appuhamy S, Weerathunga P, Chang T. Effective treatment of osmotic demyelination syndrome with plasmapheresis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2021 Jan 11;15(1):6. doi: 10.1186/s13256-020-02573-9
10. Beraldo DO, Duarte SB, Santos RB, et al. Pontine Myelinolysis Caused by Hypovolemic Hyponatremia. *Case Rep Nephrol.* 2020 Sep 7;2020:4079098. doi: 10.1155/2020/4079098
11. Khan SU, Saeed MS, Misbah D, et al. Central Pontine Myelinolysis in Pregnancy: A Case of Rare Occurrence. *Cureus.* 2021 Dec 8;13(12):e20281. doi: 10.7759/cureus.20281
12. Gosavi TD, See SJ. Central pontine myelinolysis presenting as isolated sixth nerve palsy in third trimester of pregnancy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015 Jan-Mar;18(1):84-6. doi: 10.4103/0972-2327.144291
13. Choudhary G, Qureshi F, Arora A, et al. Postpartum Hyponatremia with Extrapontine Rhabdomyolysis: A Case Report. *Qatar Med J.* 2022 Oct 17;2022(4):45. doi: 10.5339/qmj.2022.45. eCollection 2022.
14. Bhatia S, Kapoor AK, Sharma A, et al. Cerebral encephalopathy with extrapontine myelinolysis in a case of postpartum hyponatremia. *Indian J Radiol Imaging.* 2014 Jan;24(1):57-60. doi: 10.4103/0971-3026.130697
15. Naik KR, Saroja AO. Seasonal postpartum hyponatremic encephalopathy with osmotic extrapontine myelinolysis and rhabdomyolysis. *J Neurol Sci.* 2010 Apr 15;291(1-2):5-11. doi: 10.1016/j.jns.2010.01.014
16. Patel SV, Parish DC, Patel RM, Grimsley EW. Resolution of MRI findings in central pontine myelinolysis associated with hypokalemia. *Am J Med Sci.* 2007 Dec;334(6):490-2. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318068b224
17. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Apr;29 Suppl 2:i1-i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040
18. Воскресенская ОН, Коваленко АА, Надбитова ЕБ и др. Центральный pontинный миелинолиз на фоне инфекции SARS-CoV-2 (клинические наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):91-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-91-96 [Voskresenskaya ON, Kovalenko AA, Nadbitova EB, et al. Central pontine myelinolysis in the presence of SARS-CoV-2 infection (clinical observations). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):91-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-91-96 (In Russ.)]
19. Lohrberg M, Winkler A, Franz J, et al. Lack of astrocytes hinders parenchymal oligodendrocyte precursor cells from reaching a myelinating state in osmolyte-induced demyelination. *Acta Neuropathol Commun.* 2020 Dec 24;8(1):224. doi: 10.1186/s40478-020-01105-2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.07.2023/03.10.2023/04.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исакова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Степанова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Белова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-1509-9608>

Метаморфоз грыжи межпозвоночного поясничного диска



Исайкин А.И., Ахмеджанова Л.Т., Федосеев С.Р., Заграничная В.Д.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Компрессия нервного корешка грыжей межпозвоночного диска (МПД) является основной причиной пояснично-крестцовой радикулопатии и часто вызывает проблемы при ведении пациентов. Представлено наблюдение пациентки, у которой боль в дебюте носила аксиальный дискогенный характер, вероятно, вследствие трещины фиброзного кольца, а в последующем развилась радикулопатия L_{III–IV}. Был зафиксирован момент образования секвестрированной грыжи МПД по данным МРТ. Не наблюдалось стадийности образования грыжи МПД (выбухание, трещина, протрузия, экструзия/секвестрация), пролонгированного во времени, — произошло острое образование грыжи диска. Консервативное лечение, включающее немедикаментозные (гимнастика МакКензи, образовательная программа) и медикаментозное лечение (нестероидные противовоспалительные препараты, антиконвульсанты), а также малоинвазивные мероприятия (эпидуральное введение местных анестетиков с глюкокортикоидами), позволило достичь быстрого регресса клинических симптомов, улучшения функционального и эмоционального статуса. При МРТ поясничного отдела позвоночника, выполненной через полгода от дебюта заболевания, выявлена полная резорбция грыжи МПД. Пациентка соблюдает рекомендации по эргономике, выполняет лечебную гимнастику в виде скандинавской ходьбы; в течение 9 мес не наблюдается обострений.

Ключевые слова: грыжа диска; дискогенная радикулопатия; дискогенная боль; возникновение грыжи диска; регресс грыжи диска; патогенез грыжи диска; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; консервативное лечение грыжи диска.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ, Федосеев СР, Заграничная ВД. Метаморфоз грыжи межпозвоночного поясничного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):46–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-46-53

Metamorphosis of a herniated lumbar disc

Isaykin A.I., Akhmedzhanova L.T., Fedoseev S.R., Zagranichnaya V.D.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Compression of nerve roots by herniated intervertebral discs (IVD) is a major cause of lumbosacral radiculopathy and often causes problems in patient management. We present a case report of a patient whose initial pain was axial discogenic in nature, probably due to a fissure of the annulus fibrosus, and who later developed L_{III–IV} radiculopathy. The timing of formation of a sequestered IVD hernia was recorded on MRI. There was no prolonged gradual formation of IVD hernia (bulging, fissure, protrusion, extrusion/sequestration), an acute formation of disc herniation occurred. Conservative treatment, including nonpharmacological (McKenzie gymnastics, educational program) and drug treatment (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anticonvulsants), as well as minimally invasive measures (epidural administration of local anesthetics and glucocorticoids), allowed rapid regression of clinical symptoms and improvement of functional and emotional status. MRI of the lumbar spine performed six months after onset showed complete resorption of the IVD hernia. The patient follows ergonomic recommendations and performs therapeutic exercises (Nordic walking); no deterioration was observed within 9 months.

Keywords: disc herniation; discogenic radiculopathy; discogenic pain; incidence of disc herniation; regression of disc herniation; pathogenesis of disc herniation; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; conservative treatment of disc herniation.

Contact: Alexey Ivanovich Isaykin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaykin AI, Akhmedzhanova LT, Fedoseev SR, Zagranichnaya VD. Metamorphosis of a herniated lumbar disc. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):46–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-46-53

Дискогенная патология, в основе которой лежит дегенерация межпозвоночного диска (МПД), является одной из главных причин развития поясничной боли и может проявляться в виде двух вариантов: собственно дискогенной (аксиальной) боли, когда ее источником является сам диск, и дискогенной радикулопатии с компрессией нервного ко-

решка грыжей диска. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР) проявляется болевым синдромом и/или чувствительными расстройствами в соответствующих дерматоммах, а также слабостью в соответствующих миотомах (индикаторных мышцах), снижением или утратой коленного или ахиллова рефлекса [1]. В большинстве случаев

состояние пациентов улучшается со временем независимо от применяемой тактики лечения, грыжи диска часто регрессируют, однако в ряде случаев уменьшения размеров диска и улучшения клинической симптоматики не наблюдается [2].

Распространенность ДПКР, по данным разным исследований, составляет от 1,2 до 42% [3]. Значительные колебания могут быть связаны с различиями в диагностике, методах сбора данных и особенностями изучаемых популяций [4]. Ежегодная заболеваемость в среднем оценивается в 2,2%. В структуре поясничных болей доля ДПКР составляет 5–10%. Пик заболеваемости приходится на 4–6-е десятилетия жизни; мужчины и женщины страдают в равной степени [5]. Согласно данным исследования SPORT (Spine Patient Outcomes Research), средний возраст пациентов, оперированных по поводу грыжи диска, составил 41 год [6].

В 85–90% случаев причиной пояснично-крестцовой радикулопатии является компрессия нервного корешка грыжей диска. Термин «грыжа МПД» обозначает смещение материала диска (локализованное смещение ядра, хряща, фрагментированной апофизарной кости или фрагментированной кольцевой ткани) за пределы межпозвонкового дискового пространства [7]. Факторами риска дискогенной патологии являются: 1) возраст (пик заболеваемости — 40–50 лет); 2) избыточная физическая нагрузка (работа, связанная с подъемом тяжестей, сгибательными и ротационными движениями, вождением транспортных средств с высокой вибрацией и т. п.); 3) высокий рост; 4) ожирение; 5) курение; 6) гиподинамия; 7) наличие тревоги и депрессии. В настоящее время особое значение придается генетическому фактору. Обнаружена ассоциация дискогенной патологии со множеством генов. Конкретный ген, ответственный за дискогенную патологию, вряд ли будет обнаружен; считается, что это многофакторное заболевание [8, 9].

Традиционные представления об образовании грыжи МПД, основанные на морфологических и экспериментальных данных, предполагают пролонгированный во времени процесс с определенной стадийностью: выбухание, трещина, протрузия, экструзия/секвестрация. Острые грыжи диска считаются следствием травмы или избыточной нагрузки [10]. В настоящем сообщении мы приводим клинический случай острого возникновения грыжи МПД с компрессией нервного корешка без явной травмы и предшествующих значительных изменений, выявляемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), с последующим регрессом как клинической симптоматики, так и МРТ-изменений.

Пациентка Е., 65 лет, 07.11.2022 поступила в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета с жалобами на высокоинтенсивную (до 9 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале — ВАШ) простреливающую боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, иррадиирующую в правую яго-

дичную область, переднелатеральную поверхность правого бедра, медиальную поверхность стопы, усиливающуюся при движении, кашле; онемение в зоне боли, слабость мышц правого бедра, неустойчивость при ходьбе из-за слабости в правой ноге (были падения).

Из анамнеза: 20.10.2022 пациентка отметила появление локальных болей средней интенсивности (до 4–5 баллов по ВАШ) в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, которые возникли после выполнения умеренных привычных упражнений (в виде «скручивания» при занятии йогой). Лечилась амбулаторно без выраженного эффекта. 05.11.2022 (через 16 дней) была проведена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (рис. 1).

На МРТ были выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений дисков III–IV степени по классификации Pfirrmann [11]. Грыж диска, изменений типа Модик, зон высокоинтенсивного сигнала в задних отделах фиброзного кольца (ФК), значительного снижения высоты МПД не обнаружено.

Сразу после проведения МРТ, без каких-либо явных провоцирующих факторов пациентка отметила появление острой высокоинтенсивной боли (до 8–9 баллов по ВАШ) в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, больше справа, с иррадиацией в виде прострела в правую ягодицу и по переднелатеральной поверхности правого бедра. Боль усиливалась при физической нагрузке, кашле. Отмечалось повышение температуры тела до 37,5 °С на высоте боли. Боль не купировалась приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); врачами скорой медицинской помощи введен трамадол с незначительным эффектом.

На следующий день утром пациентка отметила усиление боли до 9–10 баллов по ВАШ, а также онемение в правой ягодичной области, по переднелатеральной поверхности бедра, голени и медиальной поверхности стопы справа, слабость в проксимальных отделах правой ноги. С учетом результатов недавно проведенной МРТ (отсутствие признаков грыжи диска), проводились исследования, направленные на поиск других причин боли, а именно — компьютерная томография области таза и тазобедренных суставов. Были обнаружены умеренные признаки артрита тазобедренных суставов, умеренно выраженные дегенеративно-дистрофические изменения крестцо-

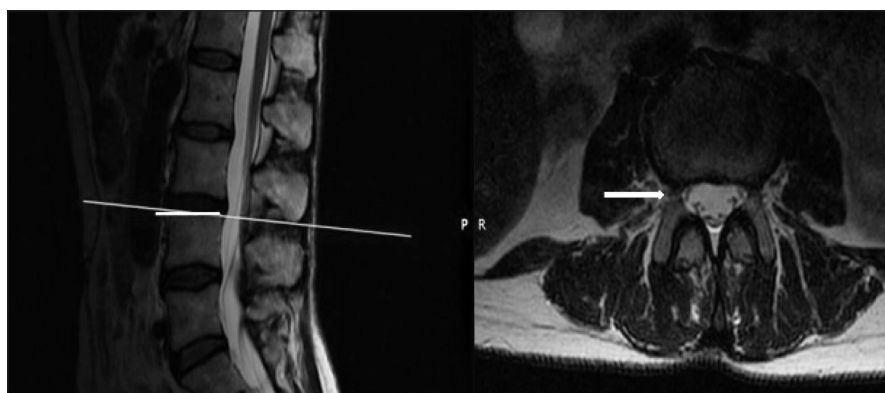


Рис. 1. МРТ пояснично-крестцового отдела от 05.11.2022, T2-режим (сагиттальный и аксиальный срезы). Отсутствие грыжи диска на уровне L_{III–IV} (стрелки)
Fig. 1. MRI of the lumbosacral region dated November 5, 2022, T2-mode (sagittal and axial sections). No disc herniation at L_{III–IV} level (arrows)

во-подвздошных сочленений. В связи с выраженным болевым синдромом, развитием слабости и онемения в ноге была госпитализирована в 3-е неврологическое отделение Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова.

Известно, что пациентка ведет здоровый образ жизни, занимается фитнесом, йогой. По профессии врач-невролог, в настоящее время на пенсии. Рост — 160 см, масса тела — 56 кг. Нормостенического телосложения, нормального питания. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Возбуждена, мечется из-за сильных болей. Черепные нервы без патологии. Парез четырехглавой мышцы и приводящих мышц бедра справа до 3 баллов, гипотония этих групп мышц, Глубокие рефлексы с рук средней живости, симметричны, с ног — коленный справа не вызывается, слева — средней живости, ахиллов — вызывается с двух сторон, патологических знаков нет. Ослаблена болевая и температурная чувствительность в дерматомах, иннервируемых корешками L_{III}, L_{IV} справа, Положительные симптомы натяжения Вассермана и Мацкевича справа. Тазовые функции не нарушены.

Сглажен поясничный лордоз, значительное ограничение движений в поясничном отделе позвоночника из-за болей, болезненность при пальпации межостистой связки между L_{III} и L_{IV}. Выявлены субклиническая тревога и депрессия, выраженное снижение жизнедеятельности по шкале Освестри, на-

личие невропатического компонента боли (DN4 — 5 баллов; см. таблицу).

08.11.2022 проведена повторная МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: спинной мозг на протяжении видимых отделов имеет правильную структуру, нормальный диаметр; эпиконус на уровне L₆; дуга поясничного лордоза сглажена, пояснично-крестцовый угол выражен; МПД L_{III-IV} образует правостороннюю парамедианную подсвязочную грыжу, секвестр смещен медиально, с утолщенной задней продольной связкой в комплексе выступает в сторону позвоночного канала до 7,8 мм; частично оккупирован правый латеральный карман; деформирован дуральный мешок; межпозвонковые отверстия нормальных размеров и формы; в дугоотростчатых сочленениях суставные щели равномерны, суставные замыкательные пластины утолщены. Заключение: секвестрированная грыжа МПД L_{III-IV}, оккупация правого латерального кармана (рис. 2).

Был установлен диагноз: «Острая вертеброгенная люмбоишалгия справа, компрессионно-ишемическая дискогенная радикулопатия L_{III-IV} справа».

Пациентке разъяснена причина болевого синдрома, обсуждены тактика лечения и благоприятный прогноз заболевания. Рекомендовано воздержание от длительного постельного режима, назначена щадящая гимнастика в виде разгибатель-

ных упражнений МакКензи с постепенным расширением двигательного диапазона, объяснены основы эргономики. Медикаментозная терапия включала: Аэртал® 100 мг 2 раза в день, учитывая заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе — омепразол 20 мг 1 раз в день; Тебантин® 300 мг 3 раза в день, высокодозные витамины группы В. Также проведены две лечебные инъекции анестетиков и глюкокортикоидов (ГК; Sol. Novocaini 0,5% 10 ml + Sol. Dexamethasoni 8 mg) трансламинарно эпидурально на уровне промежутка L_{III-IV}. Динамика лечения отражена в таблице.

В результате лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома до 75% в спине и до 90% в ноге, увеличения мышечной силы в разгибателях правого колена до 4 баллов. Сохранились онемение и нарушение поверхностной чувствительности в дерматомах, иннервируемых нервными корешками L_{III}, L_{IV}, и выпадение коленного рефлекса. При выписке были даны рекомендации по эргономике, ограничению подъема тяжестей, сгибательных и ротационных нагрузок поясничного отдела; лечебных упражнений (предложен вариант скандинавской ходьбы).

Через 6 мес отмечен полный регресс боли, слабости в ноге, чувствительных нарушений, сохранялось выпадение коленного рефлекса. На МРТ наблюдался регресс грыжи МПД (рис. 3).

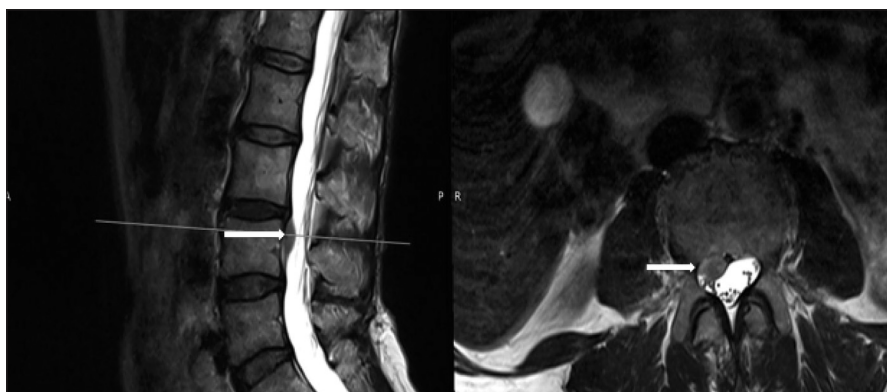


Рис. 2. МРТ пояснично-крестцового отдела от 08.11.2022, T2-режим (сагиттальный и аксиальный срезы). Появление секвестрированной грыжи диска L_{III-IV} (стрелки)

Fig. 2. MRI of the lumbosacral region dated November 8, 2022, T2-mode (sagittal and axial sections). Appearance of sequestered disc herniation L_{III-IV} (arrows)

Динамика показателей боли в процессе лечения Dynamics of pain indicators during treatment

Показатель	При поступлении	Через 7 дней	Через 14 дней
Интенсивность боли в спине по ВАШ, баллы	8	3	2
Интенсивность боли в ноге по ВАШ, баллы	9	3	1
Нарушение функционального статуса, индекс Освестри, %	60	40	25
Тревога по HADS, баллы	8	3	3
Депрессия по HADS, баллы	9	4	2
DN-4, баллы	5		

Примечание. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — Госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Обсуждение

В представленном клиническом случае в дебюте заболевания отмечалась аксиальная поясничная боль, возникшая после небольшой привычной физической нагрузки в виде ротации. С учетом последующих событий, наиболее вероятным источником боли была трещина ФК, которая возникает вследствие снижения амортизирующих свойств диска с перераспределением нагрузки на задние отделы ФК. Нагрузка на структуры МПД максимально увеличивается в положении сгибания и ротации. Дегенеративно-дистрофические изменения были подтверждены данными МРТ с максимальной выраженностью в МПД L_{III-IV} (4-я степень по Pfirrmann), который в последующем и явился местом возникновения грыжи. Характерным МР-признаком трещины ФК считается наличие зоны высокоинтенсивного сигнала в T2-режиме в задних отделах ФК, которая, однако, не была обнаружена. Отсутствовали и другие МР-изменения, которые могут быть ассоциированы с дискогенной болью, — изменения в субхондральных отделах кости (типа Modic 1, 2), протрузии и экстррузии.

Дегенерация МПД является сложным, многофакторным состоянием, при котором нарушаются его биомеханические и биохимические свойства. В развитии клинической симптоматики при ДПКР огромное, а возможно, и определяющее значение имеет фактор воспаления. МПД является крупнейшим «иммуноприлегирированным» органом, который в норме не контактирует с иммунной системой организма. При разрыве ФК пульпозное ядро подвергается воздействию иммунной системы, которая воспринимает его как инородное тело. Аутоиммунные реакции протекают с активацией В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к сложному каскаду иммунологических реакций с выделением большого количества цитокинов (наиболее изучена роль фактора некроза опухоли α — ФНО α) и хемокинов собственными клетками диска, которые поддерживают воспаление, отек и боль. Это приводит к усилению катаболизма, что вместе с аномальной механической нагрузкой может привести к еще большему разрыву ФК [12].

В последующем у пациентки произошел окончательный разрыв ФК с развитием ДПКР L_{III-IV} в виде иррадиирующей по ходу нервного корешка невропатической боли, двигательных и чувствительных нарушений. Вопреки укоренившемуся мнению о возникновении грыжи МПК в результате травм или неадекватной нагрузки, в представленном клиническом случае данные провоцирующие факторы отсутствовали. Это согласуется с результатами исследования P. Suri и соавт. [13], в котором было показано возникновение дискогенных болей в 62% случаев спонтанно и в 26% — после привычной для пациента нагрузки. Вероятно, большее значение имеет «эффект накопления» при микротравматизации. Описанная нами пациентка не отмечала факторов риска в виде ожирения, курения, вибрации, гиподинамии. Согласно статистическим сведениям, более 95% ДПКР обусловлены компрессией нижнепоясничных корешков (L_V—S_I), однако с возрастом частота поражения

верхнепоясничных корешков увеличивается. Поражение корешков L_{III-IV} у представленной пациентки 65 лет согласуется с этими данными [9, 14].

При повторном МРТ, выполненном через 2 сут после первого, была обнаружена секвестрированная грыжа диска, соответствующая уровню клинической симптоматики. Секвестрированная грыжа является подтипом экстррузии, при котором материал диска теряет связь с основанием [7].

Вопреки традиционным представлениям о медленном процессе формирования грыжи диска, которая должна иметь определенную стадийность (выбухание, протрузия, экстррузия), в представленном клиническом случае мы наблюдали острое возникновение секвестрированной грыжи диска. Фактически нами зафиксирован момент «рождения» грыжи диска. Имеется точка зрения, что для возникновения грыжи диска необходима сохранность гидратации пульпозного ядра, которая определяет внутридисковое давление, необходимое для разрыва ФК [15]. Однако обнаружение у нашей пациентки изменений в диске, соответствующих 4-й степени по классификации Pfirrmann, свидетельствует о снижении содержания в нем протеогликанов. Формирование грыжи диска произошло преимущественно за счет неполноценности структур ФК.

Пациентка получала консервативную терапию согласно экспертным рекомендациям по ведению ДПКР [16, 17]. Ей были разъяснены благоприятный исход заболевания и возможности консервативной терапии [1]. Были даны рекомендации по образу жизни с ограничением постельного режима, избыточных нагрузок при сохранении повседневной активности. В соответствии с международными рекомендациями была проведена оценка психосоциальных факторов с применением скрининговых шкал (HADS), выявившая субклиническую тревогу и депрессию, которые в большей степени были обусловлены интенсивным болевым синдромом. Психотерапевтические мероприятия в виде эффективной коммуникации, обучения ожиданию выздоровления, стратегиям самоконтроля, вовлечения пациента в процесс принятия решения, образовательной программы, а также адекватное обезболивание уменьшили проявление тревожных нарушений [16–18].

В качестве обезболивающего средства первой линии в лечении ДПКР рекомендовано применение НПВП [1, 19, 20]. По данным Кокрейновского обзора (2017) [21], НПВП показали достоверную эффективность в улучшении функ-



Рис. 3. МРТ пояснично-крестцового отдела через 6 мес, T2-режим (сагиттальная и аксиальная проекции). Полный регресс секвестрированной грыжи диска L_{III-IV} (стрелки)

Fig. 3. MRI of the lumbosacral region at 6 months, T2-mode (sagittal and axial projections). Complete regression of sequestered disc herniation L_{III-IV} (arrows)

ционального статуса, превосходящую эффект плацебо. Учитывая значительную роль воспаления в генезе ДПКР, назначение НПВП имеет патогенетическое обоснование.

В представленном клиническом случае мы назначили оригинальный ацеклофенак (Аэртал®, «Гедеон Рихтер»), который характеризуется высокой эффективностью и подходит для длительного применения. Более 20 лет Аэртал® с успехом применяется в России для купирования как острой, так и хронической боли. В России Аэртал® представлен на рынке в виде трех лекарственных форм: таблеток, порошка для приготовления суспензии и крема [22]. Ацеклофенак, наряду с основным механизмом действия — ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), — обладает целым рядом дополнительных свойств, таких как ингибирование синтеза простагландинов в синовиальной жидкости и лейкоцитах периферической крови, снижение экспрессии ФНО α и интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), антиоксидантный эффект, уменьшение адгезии лимфоцитов [23]. Заслуживающими внимания представляются результаты исследования японских ученых [24], которые показали, что метаболит ацеклофенака 4-гидроксияцеклофенак при остеоартрите и ревматоидном артрите уменьшает разрушение коллагена путем блокирования выработки металлопротеиназы. Как известно, матриксные металлопротеиназы (ММП) — большая группа протеолитических ферментов, играющих главную роль во внеклеточном матриксном обмене из-за способности разрушать все компоненты внеклеточного матрикса. ММП вырабатываются в ответ на действие провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИЛ1). В исследовании сравнивалось влияние 4-гидроксияцеклофенака, диклофенака и 4-гидроксидиклофенака на выработку ММП клетками синовиальной оболочки при ревматоидном артрите. Было показано, что 4-гидроксияцеклофенак подавляет продукцию проколлагеназы-1 (проММП-1) и проколлагеназы-3 (проММП-3) клетками синовиальной оболочки у человека в достаточной степени для подавления выработки простагландинов без влияния на уровни проколлагеназы-2 (проММП-2) или тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1).

Основными факторами, определяющими выбор НПВП, являются эффективность и безопасность препарата. Ацеклофенак более селективен в отношении ЦОГ-2 в сравнении с другими неселективными НПВП, что обуславливает меньший риск развития осложнений со стороны ЖКТ. В многоцентровом РКИ были оценены эффективность и безопасность ацеклофенака у пациентов с острой неспецифической поясничной болью в сравнении с диклофенаком. Выявлены преимущества ацеклофенака в скорости достижения эффекта и переносимости, при сходной степени обезболивания [25, 26]. Безопасность и благоприятный профиль переносимости ацеклофенака при различных болевых синдромах были продемонстрированы и во многих мультицентровых клинических исследованиях [27–29]. В сравнительных исследованиях с другими НПВП было показано, что ацеклофенак реже вызывает острые сердечно-сосудистые эпизоды и осложнения со стороны ЖКТ [30].

В России также было проведено несколько исследований по оценке эффективности и безопасности ацеклофенака. Так, в исследовании с использованием двухнедельного курса лечения различными НПВП в группе из 3604 пациентов с остеоартритом и неспецифической поясничной болью в реальной клинической практике была показана большая эффективность (полное облегчение боли наблюдалось

у 59,9% пациентов) и безопасность ацеклофенака (Аэртал®): нежелательные явления при применении ацеклофенака отмечены у 2,3% пациентов, при использовании других НПВП — у 2,4–14,1% пациентов [31].

Согласно рекомендациям Североамериканского общества вертебрологов (North American Spine Society, NASS), ограниченный курс упражнений и мануальная терапия могут рассматриваться в рамках комплексной терапии у пациентов с ДПКР [2, 18, 32]. Однако есть сообщения и о нецелесообразности проведения гимнастики в остром периоде поясничной боли [33, 34]. В то же время в других исследованиях было показано, что раннее использование лечебных упражнений при острой боли в спине значительно снижает общие затраты на лечение, необходимость в назначении опиоидов, блокад и нейрохирургических манипуляций [35]. Проведенное недавно сравнительное исследование по оценке эффективности кинезиотерапии у пациентов после микродискэктомии также продемонстрировало достоверно более значимое снижение боли по ВАШ, а также улучшение жизнедеятельности по Шкале Роланда–Морриса в группе кинезиотерапии в сравнении с группой без кинезиотерапии ($p=0,003$) [36]. Гимнастика МакКензи предполагает щадящие разгибательные упражнения для минимизации нагрузки на диск. Выполнение пациенткой рекомендаций по эргономике и гимнастика в виде варианта скандинавской ходьбы оказались эффективными и ускорили процесс восстановления.

В литературе активно обсуждается целесообразность назначения высокодозных витаминов группы В как ко-анальгетиков в лечении острой боли в спине [37–39]. При наличии компрессии нервного корешка и развитии клинической картины ДПКР назначение витаминов группы В оправданно для более быстрого восстановления двигательных и чувствительных функций поврежденного нервного корешка.

Учитывая невропатический компонент боли, пациентке был назначен габапентин (Тебантин®, «Гедеон Рихтер») [1]. Проведение эпидуральных инъекций с местными анестетиками и ГК обладает высоким уровнем доказательности (А) для быстрого достижения эффекта при ДПКР [2]. По данным системного обзора с метаанализом, при сравнительной оценке всех стратегий консервативного лечения ДПКР эпидуральные инъекции были эффективнее, чем внутримышечные инъекции, эндоскопическая дискэктомия, вытяжение, радиочастотная денервация и хемонуклеолиз [40]. Согласно сравнительным исследованиям, трансламинарный и трансфораминальный доступы имеют одинаковый уровень доказательности при поясничных грыжах диска [41]. Учитывая, что в основе резорбции грыжи диска лежит воспаление, имелись опасения о негативном эффекте блокад с ГК и НПВП на этот процесс. Однако проведенное исследование не выявило отрицательного влияния эпидурального применения ГК на спонтанное рассасывание грыжи МПД. [42]. Наше клиническое наблюдение подтверждает эти данные.

Результаты нашего наблюдения о благоприятном естественном течении ДПКР подтверждают данные литературы, согласно которым у 87% пациентов, получавших только пероральные НПВП, через 3 мес полностью регрессировал болевой синдром, а при наблюдении в течение 1 года восстановление мышечной силы без хирургического вмеша-

тельства отмечено у 81% пациентов с начальным парезом в мышцах соответствующего миотома. Сенсорный дефицит был более стойким — восстановление отмечалось только у 50% пациентов [14]. По данным метаанализа, частота спонтанной резорбции грыж МПД на поясничном уровне в среднем составила 67% (в Великобритании — 83%, в Японии — 63%) [43]. Сроки морфологического регресса грыжи очень вариабельны. В крупном наблюдательном исследовании среди 189 пациентов с резорбцией грыж самый короткий интервал составил 1 мес, а самый длинный — 8 лет. При этом наиболее часто (в 41% случаев) резорбция наступила в течение 6 мес, в 27% — в течение 6–12 мес [44]. Динамика клинических симптомов значительно опережает морфологические изменения грыжи МПД, оцениваемые по данным МРТ. Клинические симптомы улучшаются в среднем через 1,3 мес после начала заболевания, а регресс грыжи по данным МРТ наблюдается в среднем через 9,3 мес [45]. В нашем случае через 9 мес отмечен полный регресс клинической симптоматики, кроме восстановления коленного рефлекса, а исчезновение грыжи диска по данным МРТ наблюдалось через 6 мес. Этот феномен можно объяснить фактором воспаления в МПД, которое уменьшается быстрее, чем регрессирует грыжа [46].

Регресс грыжи диска является хорошо известным фактом [47]. Механизм резорбции грыжи МПД — это сложный каскад воспалительных реакций. Воспалительные цитокины (такие как ФНО α) стимулируют выработку хемокинов, факторов неоваскулогенеза (фактора роста эндотелия сосудов), которые индуцируют неоваскуляризацию грыжи и инфильтрацию макрофагами (фагоцитами). В настоящее время инфильтрация и активация макрофагов считаются основными этапами процесса реабсорбции. Регресс грыж зависит от сложных взаимодействий макрофагов М1- и М2-типа, которые сосуществуют при воспалительных процессах. Макрофаги М1-типа характеризуются высокой продукцией провоспалительных цитокинов (ФНО α , TNFR1, ИЛ6, ИЛ8 и интерферон γ), вызывают воспалительную реакцию, усиливают дегенерацию диска и развитие клинических проявлений радикулопатии. Макрофаги М2-типа секретируют

ИЛ4 и ИЛ10, оказывают противовоспалительное действие, уменьшают боль, способствуют процессам заживления и фиброза [48]. При этом чрезмерная активация макрофагов М1-типа может привести к серьезному повреждению тканей и плохому восстановлению, а с другой стороны, чрезмерная поляризация макрофагов М2-типа может привести к недостаточной воспалительной реакции и неполному удалению патогенов, клеточного детрита, фрагментов грыжи и фиброзу [49]. Наиболее доказанным феноменом является растворение элементов грыжи ММП 3-го и 7-го типа, вырабатываемых макрофагами [9].

Биопсийные образцы поясничной грыжи МПД содержат различные популяции студенистого ядра, ФК, хрящевых концевых пластинок и даже костных тканей. Гистологический состав фрагментов грыжи диска влияет на боль и клинические симптомы. При наличии фрагментов хрящевой замыкательной пластинки в экструдированном материале диска неоваскуляризация и инфильтрация макрофагами выражены слабее, чем при других вариантах грыж, и прогноз в отношении спонтанной ремиссии хуже [50]. Частицы хряща отмечаются у 63% пациентов с изменениями типа Modic [51], поэтому некоторые авторы сообщают о худшем прогнозе у таких пациентов [52]. Имеются данные о том, что регрессия более вероятна при больших экструзиях, секвестрированных грыжах и при наличии краевого накопления контрастного вещества. Эти изменения могут быть связаны с более выраженной воспалительной реакцией [9, 44, 53]. В представленном нами клиническом наблюдении отмечался полный регресс большой секвестрированной грыжи МПД без изменений типа Modic по данным МРТ, что согласуется с данными других авторов.

Заключение

Представлено зафиксированное по данным МРТ острое возникновение секвестрированной грыжи МПД, которое не имело длительной стадийности. При МРТ через полгода обнаружена резорбция грыжи диска. Применение ацеклофенака (Аэртал®) и эпидуральных инъекций с ГК не оказало негативного влияния на процесс регресса грыжи диска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-2 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-2 (In Russ.)].
- Kreiner DS. An evidence-based clinical guideline for diagnosis and treatment to lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014 Jan;14(1):180–91. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.003
- Peng B-G. Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Discogenic Low Back Pain. *World J Orthop*. 2013;4:42–52. doi: 10.5312/wjo.v4.i2.42
- Konstantinou K, Dunn KM. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Oct 15;33(22):2464–72. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183a4a2
- Davis D, Maini K, Vasudevan A. Sciatica. 2022 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507908>
- Carlson BB, Albert TJ. Lumbar disc herniation: what has the Spine Patient Outcomes Research Trial taught us? *Int Orthop*. 2019 Apr;43(4):853–9. doi: 10.1007/s00264-019-04309-x. Epub 2019 Feb 15.
- Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J*. 2014 Nov 1;14(11):2525–45. doi: 10.1016/j.spinee.2014.04.022. Epub 2014 Apr 24.
- Battie MC, Videman T. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Apr;88 Suppl 2:3–9. doi: 10.2106/JBJS.E.01313
- Haro H, Ebata S, Inoue G, et al. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of lumbar disc herniation, third edition — secondary publication. *J Orthop Sci*. 2022 Jan;27(1):31–78. doi: 10.1016/j.jos.2021.07.028. Epub 2021 Dec 2.

10. Bono CM, Wisneski R, Garfin SR. Lumbar disc herniations. In: Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, et al, editors. *The Spine*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2006. doi: 10.2147/ijgm.s12270
11. Pfirrmann CW, Metzendorf A, Zanetti M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Sep 1;26(17):1873-8. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011
12. Bermudez-Lekerika P, Crump KB, Tseranidou S, et al. Immuno-Modulatory Effects of Intervertebral Disc Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Jun 29;10:924692. doi: 10.3389/fcell.2022.924692
13. Suri P, Hunter DJ, Jouve C, et al. Inciting events associated with lumbar disc herniation. *Spine J*. 2010 May;10(5):388-95. doi: 10.1016/j.spinee.2010.02.003. Epub 2010 Mar 29.
14. Deyo RA, Mirza SK. CLINICAL PRACTICE. Herniated Lumbar Intervertebral Disk. *N Engl J Med*. 2016 May 5;374(18):1763-72. doi: 10.1056/NEJMcpr1512658
15. Adams MA, Dolan P. Intervertebral disc degeneration: evidence for two distinct phenotypes. *J Anat*. 2012 Dec;221(6):497-506. doi: 10.1111/j.1469-7580.2012.01551x
16. Lin I, Wiles L, Waller R, et al. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *Br J Sports Med*. 2020 Jan;54(2):79-86. doi: 10.1136/bjsports-2018-099878. Epub 2019 Mar 2.
17. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline, No. 59. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec;11. ISBN-13: 978-1-4731-2186-7
18. Парфенов ВА, Парфенова ЕВ. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;(11):48-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53 [Parfenov VA, Parfenova EV. A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(11):48-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53 (In Russ.)].
19. Zaina F, Cote P, Cancelliere C, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Persons With Non-specific Low Back Pain With and Without Radiculopathy: Identification of Best Evidence for Rehabilitation to Develop the WHO's Package of Interventions for Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023 Mar 23:S0003-9993(23)00160-0. doi: 10.1016/j.apmr.2023.02.022. Epub ahead of print.
20. Thoomes E, Falla D, Cleland JA, et al. Conservative management for lumbar radiculopathy based on the stage of the disorder: a Delphi study. *Disabil Rehabil*. 2022 Oct 7;1-10. doi: 10.1080/09638288.2022.2130448
21. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJA, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Sciatica: An Updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Apr 15;42(8):586-94. doi: 10.1097/BRS.0000000000002092
22. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Леонтьева МС, Мандра ЕВ. Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):54-61. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-54-61 [Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Leont'eva MS, Mandra EV. Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):54-61. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 (In Russ.)].
23. Исайкина МА, Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ. Эффективность и безопасность ацеклофенака при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):114-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119 [Isaikina MA, Isaikin AI, Akhmedzhanova LT. Efficacy and safety of aceclofenac in diseases of the musculoskeletal system. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):114-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119 (In Russ.)].
24. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res*. 2000 Mar;49(3):133-8. doi: 10.1007/s000110050571
25. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
26. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinater in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):127-35. doi: 10.1007/s10067-003-0710-9
27. Iolascon G, Gimenez S, Mogyrosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101
28. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
29. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в пояснице: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 [Tabeeva GR, Golovacheva AA. Nonspecific low back pain: rationale and algorithms for successful management of patients in clinical practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.)].
30. Каратеев АЕ. Оценка популяционной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 [Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the Pan-European SOS program: focus on aceclofenac. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 (In Russ.)].
31. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕА и др. Факторы, влияющие на результаты обезболивающей терапии. Результаты российского многоцентрового исследования NOTE (NSAID: открытие исследования эффективности). *Терапевтический архив*. 2018;90(6):65-73. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova EA, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(6):65-73. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 (In Russ.)].
32. Chou R, Wagner J, Ahmed AY, et al. Treatments for Acute Pain: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Dec. Report No.: 20(21)-EHC006. PMID: 33411426
33. Karlsson M, Bergenheim A, Larsson MEH, et al. Effects of exercise therapy in patients with acute low back pain: a systematic review of systematic reviews. *Syst Rev*. 2020 Aug 14;9(1):182. doi: 10.1186/s13643-020-01412-8
34. Gianola S, Barger S, Del Castillo G, et al. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022 Jan;56(1):41-50. doi: 10.1136/bjsports-2020-103596
35. Arnold E, La Barrie J, DaSilva L. The Impact of Timing of Physical Therapy for Acute Low Back Pain on Health Services Utilization: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Jul;100(7):1324-38. doi: 10.1016/j.apmr.2018.11.025. Epub 2019 Jan 24.
36. Прокопович ВС, Парфенов ВА. Реабилитация больных после поясничной микро-дискэктомии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):46-53

- психосоматика. 2021;13(4):60-5. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-60-65 [Prokopovich VS, Parfenov VA. Rehabilitation of patients after lumbar microdiscectomy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):60-5. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-60-65 (In Russ.)].
37. Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):98-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102 [Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):98-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102 (In Russ.)].
38. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в пояснице. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Clinical causes, diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-107-112 (In Russ.)].
39. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 (In Russ.)].
40. Lewis RA, Williams NH, Sutton AJ, et al. Comparative clinical effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and network meta-analyses. *Spine J*. 2015 Jun 1;15(6):1461-77. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.049. Epub 2013 Oct 4.
41. Manchikanti L, Knezevic E, Knezevic NN, et al. A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis of 3 Routes of Administration of Epidural Injections in Lumbar Disc Herniation. *Pain Physician*. 2021 Sep;24(6):425-40.
42. Autio RA, Karppinen J, Kurunlahti M, et al. Effect of periradicular methylprednisolone on spontaneous resorption of intervertebral disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Aug 1;29(15):1601-7. doi: 10.1097/01.brs.0000132511.46818.67
43. Zhong M, Liu JT, Jiang H, et al. Incidence of Spontaneous Resorption of Lumbar Disc Herniation: A Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2017 Jan-Feb;20(1):E45-E52.
44. Ma Z, Yu P, Jiang H, et al. Conservative Treatment for Giant Lumbar Disc Herniation: Clinical Study in 409 Cases. *Pain Physician*. 2021 Aug;24(5):E639-E648.
45. Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 May;120:136-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.013
46. Иванова МА, Парфенов ВА, Исайкин АИ. Консервативное лечение больных дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией: результаты проспективного наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):59-65. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65 [Ivanova MA, Parfenov VA, Isaikin AI. Conservative treatment of patients with discogenic lumbosacral radiculopathy: results of a prospective follow-up. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):59-65. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65 (In Russ.)].
47. Евзиков ГЮ, Исайкин АИ, Кавелина АВ и др. Регресс грыжи диска поясничного отдела позвоночника. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):61-5. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-61-65 [Evzikov GYu, Isaikin AI, Kavelina AV, et al. Regression of a herniated disc in the lumbar spine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):61-5. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-61-65 (In Russ.)].
48. Djuric N, Lafeber GCM, Vleggeert-Lankamp CLA. The contradictory effect of macrophage-related cytokine expression in lumbar disc herniations: a systematic review. *Eur Spine J*. 2020 Jul;29(7):1649-59. doi: 10.1007/s00586-019-06220-w
49. Yu P, Mao F, Chen J, et al. Characteristics and mechanisms of resorption in lumbar disc herniation. *Arthritis Res Ther*. 2022 Aug 23;24(1):205. doi: 10.1186/s13075-022-02894-8
50. Kawaguchi K, Harimaya K, Matsumoto Y, et al. Effect of cartilaginous endplates on extruded disc resorption in lumbar disc herniation. *PLoS One*. 2018 Apr 17;13(4):e0195946. doi: 10.1371/journal.pone.0195946
51. Schmid G, Wittler A, Willburger R, et al. Lumbar disk herniation: correlation of histologic findings with marrow signal intensity changes in vertebral endplates at MRI imaging. *Radiology*. 2004;231:352-8. doi: 10.1148/radiol.2312021708
52. Shan Z, Fan S, Xie Q, et al. Spontaneous resorption of lumbar disc herniation is less likely when modic changes are present. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 20;39(9):736-44. doi: 10.1097/BRS.0000000000000259
53. Hornung AL, Baker JD, Mallow GM, et al. Resorption of Lumbar Disk Herniation: Mechanisms, Clinical Predictors, and Future Directions. *JBJS Rev*. 2023 Jan 4;11(1). doi: 10.2106/JBJS.RVW.22.00148

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.05.2023/22.08.2023/24.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Федосеев С.Р. <https://orcid.org/0009-0007-9194-200X>

Заграничная В.Д. <https://orcid.org/0009-0000-8461-1084>

Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике



Мосолов С.Н.^{1,2}, Парфенов В.А.³, Амелин А.В.⁴, Медведев В.Э.⁵, Менделевич В.Д.⁶,
Усов Г.М.⁷, Сиволап Ю.П.⁵, Боголепова А.Н.^{8,9}, Мхитарян Э.А.¹⁰, Петелин Д.С.^{11,12}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; ⁶ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁷ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск; ⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ¹⁰Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹¹кафедра психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ¹²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия
¹Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁴Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁵Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁷Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; ⁸Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ¹⁰Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ¹¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹²Россия, 115552, Москва, Каширское шоссе, 34

Депрессия является одной из ведущих медицинских причин инвалидизации и смертности среди пациентов всех возрастных групп. Депрессивные расстройства могут встречаться в практике врачей разных специальностей, как психиатров, так и неврологов и терапевтов. В настоящей работе приведен краткий обзор литературы, посвященной современным представлениям об эпидемиологии, классификации, клинической картине депрессии. Рассматриваются актуальные подходы к диагностике и терапии депрессивных расстройств в неврологической и психиатрической практике. Детально излагаются современные фармакотерапевтические стратегии лечения депрессий у различных групп пациентов. Текущая клиническая практика указывает на высокую значимость междисциплинарного подхода в диагностике и ведении пациентов с симптомами депрессии в России. В публикации предложены организационные и образовательные стратегии, которые могут быть рекомендованы для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: депрессия; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; депрессия с нарушениями сна; депрессия с когнитивными нарушениями.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Мосолов СН, Парфенов ВА, Амелин АВ, Медведев ВЭ, Менделевич ВД, Усов ГМ, Сиволап ЮП, Боголепова АН, Мхитарян ЭА, Петелин ДС. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):54–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64

Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice

Mosolov S.N.^{1,2}, Parfenov V.A.³, Amelin A.V.⁴, Medvedev V.E.⁵, Mendeleevich V.D.⁶,
Usov G.M.⁷, Sivolap Yu.P.⁵, Bogolepova A.N.^{8,9}, Mkhitarayan E.A.¹⁰, Petelin D.S.^{11,12}

¹V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow;
²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁵Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁷Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk; ⁸N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ¹⁰Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹¹Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹²Mental Health Research Center, Moscow; ¹³23, Kropotkinskiy Lane, Moscow 119034, Russia; ¹⁴2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ¹⁵11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ¹⁶6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ¹⁷6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ¹⁸49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ¹⁹12, Lenina St., Omsk 644099, Russia; ²⁰1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²¹21, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ²²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia; ²³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²⁴34, Kashirskoe Sh., Moscow 115522, Russia

Depression is one of the most common medical causes of disability and mortality in patients of all ages. Depressive disorders are common in the practice of physicians of a variety of specialties, including psychiatrists, neurologists, and physicians. This paper provides a summary review of the literature on modern ideas about the epidemiology, classification, and clinical picture of depression. Current approaches to the diagnosis and treatment of depressive disorders in neurological and psychiatric practice are discussed. Modern pharmacotherapeutic strategies for the treatment of depression in various patient populations are described in detail. Current clinical practice indicates the high importance of an interdisciplinary approach in the diagnosis and management of patients with depressive symptoms in Russia. The paper suggests organizational and educational strategies that can be recommended to improve the effectiveness of medical care for patients with depressive disorders.

Keywords: depression; antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; depression with sleep disorders; depression with cognitive impairment.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Mosolov SN, Parfenov VA, Amelin AV, Medvedev VE, Mendelevich VD, Usov GM, Sivolap YuP, Bogolepova AN, Mkhitarayan EA, Petelin DS. Depressive disorders and their pharmacotherapy in routine clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):54–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64

Депрессия и депрессивные расстройства представляют собой серьезную проблему для глобального здравоохранения и национальных служб охраны здоровья. Согласно данным исследования глобального бремени заболеваний (Global Burden of Disease, GBD), в 2019 г. в мире было зарегистрировано около 280 млн пациентов с депрессией; таким образом, заболеванием страдает 3,8% людей в общей популяции, 5% взрослых и около 6% пожилых людей [1]. При этом ежегодно регистрируется не менее 700 тыс. смертей, ассоциированных с депрессией [1], и депрессия является одной из ведущих причин утраты трудоспособности [2]. Важно отметить, что глобальные данные по эпидемиологии депрессии не вполне отражают реальную ситуацию. Согласно результатам опроса, проведенного в США, в течение года до 10% взрослых могут испытывать симптомы депрессии, а в течение жизни распространенность депрессивных симптомов превышает 20% [3]. Бремя депрессивных расстройств остается крайне высоким [1]. При этом до трети пациентов, получающих терапию антидепрессантами, не могут достигнуть желаемого клинического эффекта, а у половины пациентов после достижения ремиссии отмечается рецидив симптомов заболевания [4].

Кроме того, по данным GBD, в период пандемии новой коронавирусной инфекции (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) наблюдалось повышение риска развития депрессии, особенно среди женщин, при этом период пандемии был ассоциирован с выявлением дополнительных 53,2 млн случаев депрессии в 2020 г., ставших причиной 44,5 млн лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-adjusted life years, DALY) [5]. Нельзя исклю-

чить, что депрессия может развиваться отсроченно и быть длительным последствием COVID-19 [6].

В России, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, в течение жизни с симптомами депрессивного расстройства сталкивается 25,6% взрослого населения [7], и этот показатель значительно выше, чем в других странах — как с высоким уровнем доходов (США, Италия, Франция, Бельгия), так и со средним/низким уровнем доходов (Бразилия, Индия, Мексика) [8]. Для России в настоящее время характерна низкая осведомленность пациентов и специалистов здравоохранения о депрессивных расстройствах. А.В. Голенков и соавт. [9] в 2021 г. опубликовали результаты опроса среди населения в возрасте от 18 до 83 лет, согласно которым осведомленными о симптомах и признаках депрессии оказались лишь 39% респондентов. При этом участники опроса чаще предлагали пациентам с симптомами депрессии получение психологической помощи (45%), нежели обращение к врачам (34%). Кроме того, часто опрошенные указывали на возможную эффективность народных методов лечения. Сходные данные приводят и зарубежные авторы. Так, V.L. Patel и соавт. [10] указывали, что лишь 50% опрошенных людей без медицинского образования и без депрессии в анамнезе были способны в точности установить диагноз депрессии для простых клинических случаев и 38% — для сложных случаев.

Важно отметить, что затруднения пациента в распознавании признаков депрессии далеко не всегда вызваны низкой осведомленностью о заболевании, особенно о соматических симптомах, которые встречаются приблизительно у 70% пациентов [11]. J. Dunne и соавт. [12] установили, что

как тяжелые, так и более легкие формы депрессии ассоциированы с нарушением interoцепции, связи внутренних органов, кровеносных и лимфатических сосудов, скелетных мышц с центральной нервной системой, проявляющимся в сниженном внимании к своему организму и эмоциональному состоянию.

К барьерам в выявлении депрессии также стоит отнести неосведомленность врачебного сообщества о заболевании. А.Д. Таборко и соавт. [13] установили, что 41% студентов-медиков считали, что такого заболевания, как депрессия, не существует. Среди практикующих врачей осведомленность о депрессии также может быть недостаточной. J. Ishigooka и соавт. [14] по результатам онлайн-опроса пациентов и врачей установили, что когнитивные симптомы депрессии способны распознать только 82% врачей в случае тяжелой депрессии и 54% — при легких формах. Среди врачей 15% не были осведомлены о возможных соматических проявлениях депрессии.

Непростой путь пациента с депрессией к получению адекватного лечения в России часто является следствием как низкой осведомленности больных и специалистов здравоохранения о проблеме и возможных клинических проявлениях заболевания, так и опасения врачей неврологов и терапевтов, касающиеся формулировки определенных психиатрических диагнозов и стигматизации пациентов. Пациенты, получившие сведения о возможном наличии психического расстройства из альтернативных источников, могут обращаться за психологической помощью, что не гарантирует получения надлежащего и качественного лечения, поскольку психологи и психотерапевты также далеко не всегда имеют соответствующую профессиональную подготовку и недостаточно хорошо ориентированы в вопросах диагностики депрессии и выявления возможных настораживающих признаков, не умеют или опасаются задавать правильные диагностические вопросы и не всегда имеют возможность направить пациента к психиатру.

Одним из основных и наиболее доступных маршрутов для пациента с депрессией остается обращение к специалистам первичного звена здравоохранения. Учитывая низкую осведомленность терапевтов о депрессивных расстройствах, жалобы пациентов при отсутствии выраженных клинических признаков депрессии расцениваются как проявления

«астеновегетативного синдрома», «невроза», «дисциркуляторной энцефалопатии», «хронической головной боли напряжения», «хронической боли в спине», «хронического суставного болевого синдрома», «инсомнии» и т. п., и пациент направляется на консультацию к неврологу.

Высокий уровень стигматизации психических расстройств в России, в свою очередь, приводит к тому, что многие пациенты с депрессией стараются избегать каких-либо обсуждений своего состояния, вследствие чего получение ими квалифицированной помощи откладывается в некоторых случаях до момента развития тяжелых депрессивных состояний с суицидальными попытками.

Пациенты, как правило, склонны скрывать симптомы депрессии по ряду причин: страх диагноза психического расстройства, представление о том, что депрессия не является настоящим заболеванием и, возможно, будет осуждаться окружающими, а также страх раскрытия персональных данных о заболевании из медицинской документации [15]. По этой причине большинство пациентов готовы к обсуждению симптомов депрессии только в случае прямых вопросов о настроении и при условии доверительного контакта с медицинским специалистом.

Таким образом, диагностика депрессии требует от невролога и врача общей практики междисциплинарного подхода, тщательного сбора анамнеза, высокого уровня внимания к выявлению симптомов заболевания. При подозрении о наличии у пациента расстройства депрессивного спектра основная задача врача на первичном приеме — активное выявление симптомов и оценка степени их тяжести. Дальнейшие действия определяются порядком оказания медицинской помощи [16].

Влияние депрессии на трудоспособность

Наличие у пациента депрессии часто становится причиной снижения трудоспособности или временной нетрудоспособности. Депрессивные расстройства приводят в среднем к 20 дополнительным дням временной нетрудоспособности в год, при этом на депрессию может приходиться до 8% всех дней нетрудоспособности [17]. Согласно результатам опроса по оценке влияния депрессии на работу в Европе (The Impact of Depression at work in Europe Audit, IDEA), большинство пациентов не сообщают работодателю о причинах нетрудоспособности в случае депрессии (рис. 1) [18].

Среди респондентов с депрессией каждый четвертый не дал работодателю никакой информации о причинах нетрудоспособности; из 25% респондентов, которые не сообщили работодателю ни о каких причинах нетрудоспособности, половина пациентов посчитали причины личной информацией, каждый третий пациент сообщил, что «чувствовал, что его не поймут», или посчитал причину нетрудоспособности угрозой для сохранения работы [18]. Результаты опроса указывают на высокую степень стигматизации депрессии в обществе, в том числе среди самих пациентов [15].

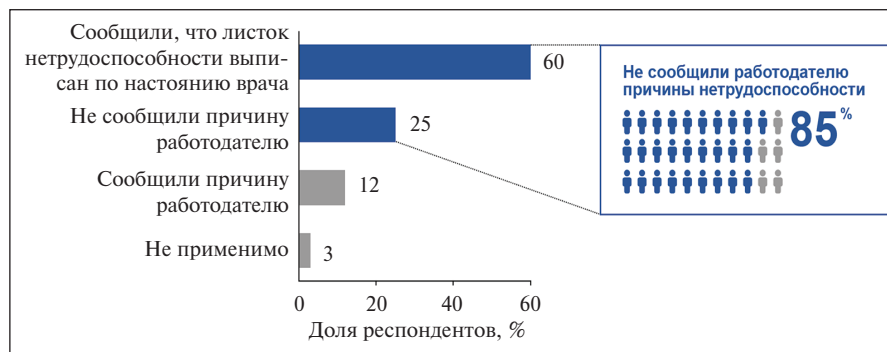


Рис. 1. Частота раскрытия работодателю причин нетрудоспособности со стороны пациентов с депрессией [18]

Fig. 1. Frequency of disclosure of reasons of disability to employer by patients with depression [18]

Классификация депрессии и трудности ее диагностики в общей практике

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения, основной клинической категорией при описании депрессии является депрессивный эпизод (ДЭ), который характеризуется как аффективное расстройство со снижением настроения, утратой интересов и удовольствия, снижением уровня энергии и активности, ассоциированным с повышенной утомляемостью. Наряду с основными признаками наблюдаются нарушение концентрации внимания, ухудшение самооценки и уверенности в себе, нарушение сна и аппетита, чувство вины и уничижения, а также другие признаки [16].

Значительная часть пациентов с депрессией переносят только один ДЭ, однако возможно рецидивирующее течение заболевания без значительного улучшения состояния, в таком случае говорят о рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) [16]. В амбулаторной клинической практике, как правило, наблюдаются ДЭ легкой степени тяжести.

Важно отметить, что у 6–7% пациентов с депрессией отмечается так называемое «маскированное», или «скрытое», течение, при котором пациент предъявляет жалобы преимущественно соматического характера, однако органической и функциональной причины симптомов установить не удается [19]. Вместе с тем при активном расспросе пациента удается выявить подверженный суточным колебаниям патологический аффект в виде преобладающей по утрам нетипичной грусти, уныния, тревоги или безразличия с чрезмерной фиксацией на своих телесных ощущениях [20]. Дополнительной сложностью в диагностике соматизированных депрессий в неврологической практике является высокая коморбидность данной популяции пациентов. Симптомы, которые могут считаться «масками», нередко оказываются проявлениями имеющихся у больных соматических заболеваний и патологических состояний (дорсопатия, артериальная гипертензия, ожирение и др.) [21]. Соматизированные депрессии часто не распознаются на этапе оказания помощи в рамках первичного звена здравоохранения [22]. Ряд формальных клинических признаков и симптомов ассоциированы с депрессией и должны настораживать врача в отношении этого заболевания. В перечень таких признаков входят инсомния, слабость, хроническая боль, недавние значительные изменения в жизни или стресс, оценка собственного здоровья как удовлетворительного или плохого, соматические симптомы без видимых причин. Выявление одного из перечисленных симптомов и признаков повышает вероятность диагноза ДЭ в 1,5–3,5 раза относительно общей популяции [23, 24].

Помимо очевидных трудностей диагностики депрессивных расстройств в общей клинической практике, остро стоит вопрос правомерности ведения пациента с депрессией неврологами и врачами общей практики. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) кодировка диагноза ДЭ (F32) и РДР (F33) происходит только с использованием психиатрических кодов, которые не могут применять специалисты первичного звена здравоохранения, а также неврологи. При этом именно неврологам и специалистам первичного звена зачастую отводится важная роль в ведении пациентов с депрессивными расстройствами. Ведущим фактором для этого является острый дефицит кадров врачей-психиатров, в особенности спе-

циалистов, имеющих опыт работы в условиях поликлиник и соматических стационаров. Из работающих в России 16,5 тыс. психиатров и 2 тыс. психотерапевтов в первичной медицинской помощи задействовано только 3,3 тыс. человек. Кроме того, большинство данных специалистов работают в психоневрологических диспансерах, и только незначительная часть — в поликлиниках и многопрофильных больницах [25]. В сложившейся ситуации для врача-невролога единственным возможным выходом остается постановка синдромального диагноза. Так, для пациентов с депрессией используется формулировка «депрессивный синдром», а у пациентов с тревогой — «тревожный синдром» или «тревожно-депрессивный синдром». Врачи неврологи и терапевты могут назначать антидепрессанты в рамках установленных показаний, соблюдая требования к оформлению рецептов на препараты, содержащие психотропные вещества [26].

Профессиональный стандарт «врач-невролог» допускает получение дополнительного профессионального образования и профессиональную переподготовку для повышения квалификации [27]. При этом в доступном профессиональном стандарте «специалист в области психиатрии» от 2015 г. отражено, что медицинскую помощь по профилю «психиатрия» могут оказывать специалисты здравоохранения, которые прошли профессиональную переподготовку [28].

Таким образом, на сегодняшний день врачи-неврологи наделены правом проводить лечение пациентов с сопутствующим основному неврологическому расстройству «депрессивным синдромом», однако не имеют права постановки диагноза «Депрессивный эпизод» (F32), «Рекуррентное депрессивное расстройство» (F33) и других диагнозов с кодом «F» без консультации психиатра; если даже они прошли профессиональную переподготовку и указывают данный диагноз, то медицинские услуги не будут оплачены страховой компанией. Учитывая, что пациенты в первичном звене здравоохранения с симптомами и соматическими проявлениями депрессии часто обращаются к неврологу, в настоящее время существует дисбаланс между запросом пациентов и правами неврологов в отношении оказания медицинской помощи при ДЭ.

Подходы невролога к диагностике и терапии депрессии

Как и врачам других специальностей, неврологам следует опираться на действующие порядки оказания медицинской помощи в случае выявления у пациента признаков депрессии. При опросе пациента необходимо стараться активно выявить «симптомы тревоги» в отношении депрессии. К неврологу часто обращаются пациенты с соматическими симптомами, у которых депрессия представляет собой коморбидное расстройство, что осложняет выбор эффективной фармакотерапии для таких групп пациентов. Учитывая, что в практике невролога не используются коды группы F для психиатрических диагнозов, на первичном этапе возможна постановка синдромального диагноза. При этом пациенту с подозрением на депрессию необходимо рекомендовать консультацию профильного специалиста для уточнения диагноза и совместного определения эффективного подхода к лечению. В случае необходимости назначения терапии депрессии невролог должен руководствоваться действующими клиническими рекомендациями по

лечению ДЭ и РДР [16], а также утвержденными Минздравом России инструкциями по медицинскому применению соответствующих лекарственных средств.

Основой эффективной фармакотерапии депрессии является использование антидепрессантов. Назначение данных препаратов необходимо проводить с учетом сопутствующей соматической и неврологической патологии, преимущественной выраженности тех или иных симптомов депрессии и другой проводимой терапии для достижения оптимального эффекта и предотвращения лекарственных взаимодействий [29]. Препараты должны назначаться в дозах, указанных в инструкции по медицинскому применению, и в течение достаточно длительного времени.

Диагностика и терапия депрессии с точки зрения психиатра

Действия врача-психиатра при диагностике и ведении пациента с ДЭ и РДР регламентированы Клиническими рекомендациями [16]. Процесс диагностики депрессивных расстройств является клиническим и основывается на критериях МКБ-10. Кроме того, в реальной практике часто встречается синдромальная диагностика. Согласно действующим Клиническим рекомендациям, для оценки тяжести депрессивного эпизода и терапевтической динамики состояния пациента используются рейтинговые шкалы Гамильтона для оценки депрессии и Монтгомери–Асберг для оценки депрессии [30–32].

Основные симптомы и признаки депрессии представлены в таблице.

Первыми признаками возможной депрессии для врача-психиатра являются подавленное настроение больного, двигательная и идеаторная заторможенность; пациент отмечает снижение энергии, физической и социальной активности. Неуверенность в себе, снижение концентрации внимания, самооценки и самоуничижение регистрируются даже у пациентов с легкими ДЭ. Настроение может несколько улучшаться к вечеру [16]. Для уточнения диагноза и назначения конкретной терапии важно выяснение сопутствующих симптомов. Так, у пациентов с субсиндромальными

Обязательные и дополнительные симптомы/признаки депрессии Core and additional symptoms/signs of depression

Обязательные/ типичные симптомы	Прочие распространенные симптомы
- Подавленное настроение - Потеря интереса или чувства удовольствия - Снижение энергии и повышенная утомляемость	- Значительная потеря или набор массы тела - Возбуждение или заторможенность - Инсомния или гиперсомния - Чувство вины и самоуничижение - Мысли о суициде - Сниженная самооценка - Снижение способности размышлять и концентрироваться

маниакальными симптомами в анамнезе возможно заподозрить наличие биполярного аффективного расстройства второго типа [33, 34].

Первичный выбор терапии во многом определяется тяжестью заболевания. Легкая депрессия сочетает два-три из основных симптомов и два и более дополнительных, минимальная длительность ДЭ составляет 2 нед, а симптомы слабо выражены. Для депрессии средней тяжести число дополнительных симптомов составляет три и более. У пациента с тяжелой депрессией без психотического компонента наблюдаются три основных и четыре и более дополнительных признака. Наличие любого числа признаков депрессии в сочетании с бредом, галлюцинациями и депрессивным ступором указывает на тяжелую депрессию с психотическими симптомами. Для оценки тяжести ДЭ и мониторинга состояния в процессе терапии возможно использование клинических шкал Гамильтона или Монтгомери–Асберг [16].

Терапия депрессии

План лечения должен учитывать анамнез пациента, включая эффективность и переносимость предшествующей терапии, а также злоупотребление психоактивными веществами. При выборе тактики лечения необходимо оценить особенности состояния пациента, например наличие тревоги и нарушений сна, тяжесть болезни и риск суицида [16].

Стандартом стартовой терапии депрессии является использование антидепрессантов. Выбранный препарат назначают в минимальной эффективной дозе; таким образом, для пациента подбор дозы проводится методом эскалации. Как правило, развитие терапевтического эффекта занимает от 3 до 8 нед. Для пациентов с легкими формами ДЭ рекомендовано амбулаторное использование антидепрессантов, предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) [16].

Рекомендация по использованию СИОЗС в качестве терапии первого выбора у пациентов с легким ДЭ основана прежде всего на том, что они переносятся значительно лучше трициклических антидепрессантов и, таким образом, ассоциированы с лучшей приверженностью лечению [16]. Кроме того, одной из ведущих гипотез причин развития депрессии является серотониновая теория [35], которая основывается на снижении концентрации серотонина в центральной нервной системе и других нарушениях в активности данного нейромедиатора [36]. Другим преимуществом использования СИОЗС в лечении депрессии является их эффективность при ДЭ различного генеза и степени тяжести, включая психотические депрессии [37, 38].

Результаты клинических исследований и метаанализов указывают на сопоставимую клиническую эффективность СИОЗС при терапии ДЭ, однако не существует прямых сравнительных исследований, которые позволили бы говорить о преимуществе одного представителя класса СИОЗС над другим; таким образом, выбор СИОЗС для старта или продолжения терапии основан, в частности, на данных о возможных лекарственных взаимодействиях и вторичных фармакологических эффектах (рис. 2) [39].

Одним из часто назначаемых представителей класса СИОЗС, который сочетает в себе оптимальный баланс эффективности и переносимости в связи с высокоселективным серотонинергическим действием и дополнительными фармакологическими эффектами, является флувоксамин.

В сравнении с другими антидепрессантами, препарат может реже вызывать сексуальную дисфункцию и нарушение архитектуры сна, реже вызывает увеличение массы тела и синдром отмены [40–42]. Согласно данным ряда клинических исследований, прием СИОЗС не ассоциирован с кардиотоксическими эффектами и безопасен у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе у пожилых [43, 44]. Меньший риск побочных эффектов может способствовать формированию приверженности пациентов длительной противорецидивной антидепрессивной терапии [45].

При депрессивных расстройствах зачастую выявляются разнообразные когнитивные нарушения, связанные чаще всего со снижением памяти, внимания и исполнительных функций. Когнитивная дисфункция может длительно персистировать после купирования аффективной симптоматики при РДР, нарушая повседневное функционирование пациентов, поэтому одной из важных целей современной антидепрессивной терапии является достижение когнитивной ремиссии [46, 47]. Вместе с тем известные способы терапевтического воздействия на депрессию направлены преимущественно на устранение собственно аффективного компонента. Согласно данным многочисленных клинических исследований и метаанализов, СИОЗС, СИОЗСН и вортиоксетин способствуют улучшению когнитивных показателей у пациентов с депрессией [48–51]. Результаты нескольких открытых исследований указывают на положительное влияние флувоксамина на когнитивные функции при терапии депрессии, связанное с его высоким аффинитетом к сигма-1-рецепторам [52–55], тогда как применение трициклических антидепрессантов может приводить к ухудшению когнитивных показателей в связи с наличием у них антихолинергического действия [56]. Требуется дополнительные крупные исследования для сравнения степени влияния различных видов психофармакотерапии на когнитивные симптомы.

Нарушения сна при депрессии

Нарушения сна часто сопутствуют депрессивным расстройствам. Согласно МКБ-10, инсомния (F51.0) определяется наличием нарушения засыпания, сна или качества сна в целом, беспокойством по поводу негативных последствий инсомнии, в особенности в ночное время, а также нарушением активности в дневное время [57]. Среди пациентов с депрессией симптомы инсомнии отмечаются в 93% случаев, при этом у 64% больных нарушения выявляются на всех стадиях сна [58]. Кроме того, наличие инсомнии может быть фактором риска возникновения депрессии или же являться одним из ранних симптомов ее развития. По данным метаанализа, у пациентов с инсомнией риск ДЭ был в 2,3–2,6 раза выше, чем у людей без

нарушений сна [59, 60]. Также важно отметить, что при депрессии эффективное лечение инсомнии способствует редукции основных симптомов заболевания [61]. У пациентов с депрессией отмечаются три основные группы нарушений сна: нарушения засыпания и непрерывности сна, нарушение архитектуры медленного сна и усиление парадоксальной фазы сна или фазы быстрого движения глаз [61, 62].

Одним из механизмов нарушения сна при депрессии является изменение метаболизма мелатонина. У пациентов с депрессией отмечается понижение плазменной концентрации мелатонина в ночное время, когда она физиологически высокая, а также наблюдается аномальный ритм секреции мелатонина [63, 64].

Большинство антидепрессантов, в том числе СИОЗС, обладают выраженным влиянием на архитектуру сна, особенно на REM-сон, а также на медленноволновой сон и субъективное восприятие качества сна, поскольку их основные и вторичные фармакологические свойства реализуются посредством воздействия на нейромедиаторные системы. Некоторые антидепрессанты также вызывают дневную сонливость. Таким образом, в большинстве случаев назначение антидепрессанта не улучшает сон у пациента с депрессией, а усугубляет имеющиеся инсомнические нарушения [62, 65].

Наибольший интерес для практикующих врачей представляют антидепрессанты, оказывающие положительное влияние на сон, т. е. способствующие облегчению засыпания, поддержанию непрерывности сна и восстановлению

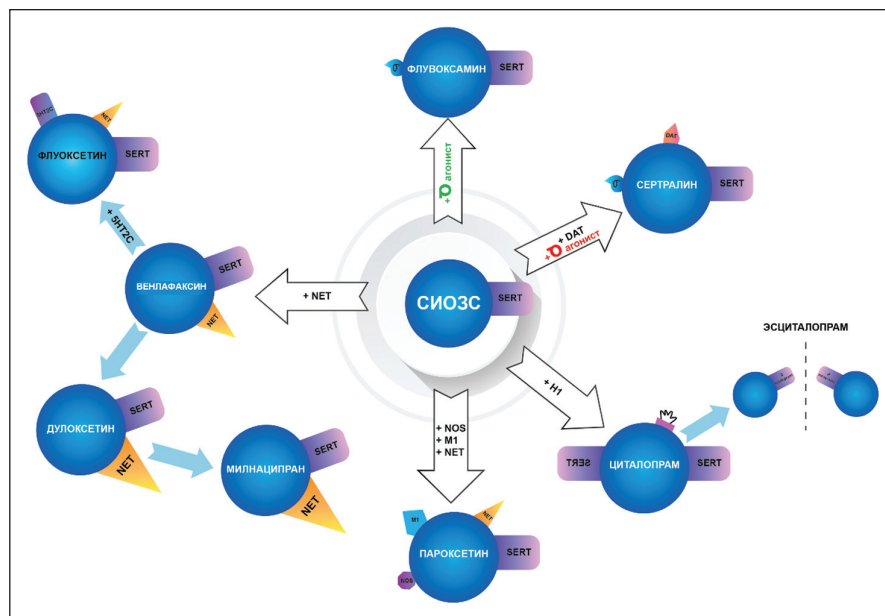


Рис. 2. Вторичные фармакологические эффекты СИОЗС и СИОЗСН [39].

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; SERT – транспортер серотонина; σ – сигма-рецепторы;

DAT – транспортер дофамина; NET – транспортер норадреналина;

NOS – синтаза оксида азота; H1 – гистаминовые рецепторы 1-го типа;

M1 – M-холинорецепторы 1-го типа; 5-HT_{2C} – серотониновые рецепторы типа 2C

Fig. 2. Secondary pharmacological effects of selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors [39]

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

его нормальной архитектуры. Среди препаратов, зарегистрированных в России, такими свойствами обладают флувоксамин, агомелатин, мirtазапин и тразодон. Снотворное действие флувоксамина, тразодона и мirtазапина связано с их вторичными фармакологическими свойствами, агомелатин реализует снотворный эффект за счет агонизма к мелатониновым (MT1- и MT2-) и антагонизма к серотониновым 5-HT_{2C}-рецепторам [62, 65, 66]. Однако, например, тразодон имеет достаточно длительный период полувыведения, поэтому часто пациенты предъявляют жалобы на дневную сонливость на фоне приема препарата [62, 67]. Среди СИОЗС особое место занимает флувоксамин, который улучшает архитектуру сна у пациентов с депрессией. Данный эффект антидепрессанта обусловлен его способностью блокировать процесс биотрансформации мелатонина в печени путем мощного ингибирования цитохрома P450 1A2 (CYP1A2). Такой эффект приводит к повышению ночной концентрации эндогенного мелатонина в крови и улучшению сна у пациентов с депрессией [62, 65, 66, 68–70]. В клиническом исследовании было показано, что на фоне приема флувоксамина концентрация мелатонина в плазме крови значительно увеличивалась с первой недели терапии [68]. При этом в другом исследовании установили, что у пациентов с депрессией и инсомнией прием флувоксамина в течение 8 нед значительно повышает продолжительность и эффективность сна, а также снижает частоту ночных пробуждений [69].

Пожилые пациенты

Инсомния является также одним из ведущих факторов риска возникновения депрессии у пожилых. К другим факторам риска относят женский пол, социальную изоляцию (к примеру, проживание в доме престарелых), наличие сопутствующих заболеваний, в том числе ассоциированных с болевым синдромом, функциональные и когнитивные нарушения [71]. При этом депрессия у пожилого человека является значимым фактором риска суицида: в США на популяцию пожилых людей (13% жителей страны) приходится 24% попыток суицида, завершившихся смертью пациента [72].

Терапия депрессии у людей старшего возраста и пожилых представляет собой сложную клиническую задачу [73]. В целом отмечают сопоставимую эффективность разных классов антидепрессантов у пациентов старше 55 лет [74]. В то же время для пожилых людей более актуальны вопросы безопасности терапии, ее переносимости и лекарственных взаимодействий. СИОЗС, по данным двух метаанализов клинических исследований, являются более безопасным вариантом терапии депрессии у лиц старшего возраста, чем трициклические антидепрессанты [75, 76]. В то же время использование флуоксетина чаще всего не рекомендуют у пожилых людей в связи с длительным периодом полувыведения и возможным продолжительным присутствием побочных эффектов [77]. У пациентов в возрасте старше 60 лет, принимающих циталопрам, доза препарата должна быть ограничена 20 мг/сут в связи с повышением риска удлинения интервала Q–T [78]. Важным аспектом выбора антидепрессанта у пожилых является отсутствие адреналинотического действия, ответственного за развитие ортостатической гипотензии и падений с серьезными травматическими последствиями [79].

У пожилых пациентов стартовые дозы антидепрессантов, как правило, вдвое ниже, чем у людей среднего возраста, однако врачу необходимо сверяться с инструкцией по применению для оценки необходимого алгоритма действий по подбору дозы у пожилых пациентов [77, 80].

Другим аспектом выбора препарата для терапии депрессии в пожилом возрасте является риск лекарственных взаимодействий. До половины препаратов в целом и около 80% психотропных лекарственных средств являются субстратами метаболизма с участием CYP2D6 [29, 81, 82]. Среди СИОЗС флуоксетин и пароксетин являются сильными ингибиторами CYP2D6, сертралин – умеренным ингибитором [83]. В то же время флувоксамин, циталопрам и эсциталопрам оказывают минимальное влияние на данную изоформу CYP [84, 85]. Флувоксамин при этом оказывает выраженное ингибирующее воздействие на CYP1A2, CYP2C19 и умеренное – на CYP2C9 и CYP3A4 [84, 85]. Кроме того, при сочетании нескольких антидепрессантов возрастает риск развития серотонинового синдрома [86].

Заключение

Текущая клиническая практика указывает на высокую значимость междисциплинарного подхода в диагностике и ведении пациентов с депрессивными расстройствами в России. Для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с депрессивными расстройствами могут быть рекомендованы следующие организационные и образовательные стратегии:

- Создание циклов дополнительного профессионального образования и программ усовершенствования для врачей неврологов и терапевтов по диагностике и терапии депрессии.
- Возможное внесение изменений в нормативно-правовую основу оказания помощи при симптомах депрессии врачами-неврологами (обновить порядок оказания неврологической помощи – дополнить возможностью диагностики некоторых форм депрессий и назначения антидепрессантов).
- Создание междисциплинарных профессиональных сообществ по изучению и лечению депрессий с привлечением психиатров, неврологов и других специалистов.
- Организация кабинетов психического и ментального здоровья на базе амбулаторных медицинских учреждений с дополнительным обучением психиатров, ведущих прием в таких кабинетах.
- Создание клинических рекомендаций по ведению пациентов с различными неврологическими расстройствами и симптомами депрессии (совместно обществами неврологов и психиатров).
- Дополнительное обучение специалистов помогающих профессий (психологов и др.) основам диагностики депрессии и других психических расстройств для своевременной маршрутизации пациентов.
- Психосообразование пациентов с обеспечением их доступной информацией о депрессии и возможностью получения более доступной квалифицированной помощи на амбулаторном этапе и привлечение внимания к проблеме ментального здоровья трудоспособного населения как социально значимой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Depression. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed 07.12.2022).
2. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
3. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr 1;75(4):336-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4602
4. Cuijpers P. The Challenges of Improving Treatments for Depression. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2529-30. doi: 10.1001/jama.2018.17824
5. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8.
6. Мосолов СН. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):2-23. doi: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 [Mosolov SN. Long-term mental disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(3):2-23. doi: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 (In Russ.)].
7. Шальнова СА, Евстифеева СЕ, Деев АД и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):53-60. doi: 10.17116/terarkh2014861253-60 [Shal'nova SA, Evstifeeva ES, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskii arkhiv*. 2014 Dec 15;86(12):53-60. doi: 10.17116/terarkh2014861253-60 (In Russ.)].
8. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011 Jul 26;9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90
9. Голеньков АВ, Бонкало ТИ, Камынина НН, Шмелева СВ. Осведомленность населения о депрессии и методах ее лечения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(5):425-31. [Golenkov AV, Bonkalo TI, Kamynina NN, Shmeleva SV. Population awareness of depression and treatment methods. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2021;65(5):425-31 (In Russ.)].
10. Patel VL, Branch T, Mottur-Pilson C, Pinard G. Public awareness about depression: The effectiveness of a patient guideline. *Int J Psychiatry Med*. 2004;34(1):1-20. doi: 10.2190/YN2K-THQ1-33VA-HQMQ
11. Tylee A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):167-76. doi: 10.4088/pcc.v07n0405
12. Dunne J, Flores M, Gawande R, Schuman-Olivier Z. Losing trust in body sensations: Interoceptive awareness and depression symptom severity among primary care patients. *J Affect Disord*. 2021 Mar 1;282:1210-9. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.092. Epub 2020 Dec 31.
13. Таборко АД, Доманцевич ПН. Осведомленность студентов-медиков о проблеме депрессии. 2019. Доступно по ссылке: <http://elbib.gsmu.by:80/handle/GomSMU/5287> (дата обращения 08.12.2022). [Taborko AD, Domantsevich PN. *Osvedomlennost' studentov-medikov o probleme depressii* [Awareness of medical students about the problem of depression]. 2019. Available from: <http://elbib.gsmu.by:80/handle/GomSMU/5287> (accessed 08.12.2022) (In Russ.)].
14. Ishigooka J, Hoshino T, Imai T, et al. Patient and Physician Perspectives of Depressive Symptoms and Expectations for Treatment Outcome: Results from a Web-Based Survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Sep 10;17:2915-24. doi: 10.2147/NDT.S324968
15. Bell RA, Franks P, Duberstein PR, et al. Suffering in silence: reasons for not disclosing depression in primary care. *Ann Fam Med*. 2011 Sep-Oct;9(5):439-46. doi: 10.1370/afm.1277
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2 (дата обращения 08.12.2022). [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. *Depressivnyy epizod, Rekurrentnoe depressivnoe rasstroystvo. Klinicheskie rekomendatsii* [Ministry of Health of the Russian Federation. Depressive episode, Recurrent depressive disorder. Clinical guidelines]. 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2 (accessed 08.12.2022) (In Russ.)].
17. De Graaf R, Tuithof M, van Dorsselaar S, ten Have M. Comparing the effects on work performance of mental and physical disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012 Nov;47(11):1873-83. doi: 10.1007/s00127-012-0496-7. Epub 2012 Mar 21.
18. Volz HP, Bartecku E, Bartova L, et al. Sick leave duration as a potential marker of functionality and disease severity in depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Nov;26(4):406-16. doi: 10.1080/13651501.2022.2054350. Epub 2022 Apr 2.
19. Miodek A, Szemraj P, Kocur J, Rys A. [Masked depression – history and present days]. *Pol Merkur Lekarski*. 2007 Jul;23(133):78-80.
20. Смуглевич АБ. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2007. 252 с. [Smulevich AB. *Depressii v obshchey meditsine: Rukovodstvo dlya vrachey* [Depression in General Medicine: A Guide for Physicians]. Moscow: MIA; 2007. 252 p. (In Russ.)].
21. Дробижев МЮ, Федотова АВ, Кикта СВ. Маскированные депрессии в неврологической практике. Попытка беспристрастного анализа. *Фарматека*. 2014;10(3):53-7. [Drobizhev MYu, Fedotova AV, Kikta SV. Masked depression in neurological practice. An attempt at an unbiased analysis. *Farmateka = Pharmateka*. 2014;10(3):53-7 (In Russ.)].
22. Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *J Psychosom Res*. 1985;29(6):563-9. doi: 10.1016/0022-3999(85)90064-9
23. Callahan CM, Hendrie HC, Dittus RS, et al. Depression in late life: the use of clinical characteristics to focus screening efforts. *J Gerontol*. 1994 Jan;49(1):M9-14. doi: 10.1093/geronj/49.1.m9
24. Conde MV, Williams JW, Mulrow CD. Targeting depression interviewing: an exercise in diagnostic reasoning. *J Gen Intern Med*. 1998 Apr;13(4):262-5. doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00077.x
25. Гурович ИЯ. Реформирование психиатрической помощи: организационно-методический уровень. В сб.: Материалы XIV съезда психиатров России 15–18 ноября 2005. Москва: Медпрактика-М; 2005. С. 49-50. [Gurovich IYa. Reforming psychiatric care: organizational and methodological level. In: *Materialy XIV s'ezda psikhiatrov Rossii 15–18 noyabrya 2005* [Proceedings of the XIV Congress of Psychiatrists of Russia November 15–18, 2005]. Moscow: Medpraktika-M; 2005. P. 49-50 (In Russ.)].
26. Закон РФ от 02.07.1992 N 3185-1 (ред. от 30.12.2021) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». [Law of the Russian Federation of July 2, 1992 N 3185-1 (as amended on December 30, 2021) "On psychiatric care and guarantees of the rights of citizens in its provision" (In Russ.)].

27. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29.01.2019 № 51н «Об утверждении профессионального стандарта “Врач-невролог”». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of January 29, 2019 N 51n “On approval of the professional standard “Neurologist” (In Russ.)].
28. Проект Приказа Министерства труда и социальной защиты РФ «Об утверждении профессионального стандарта “Специалист в области психиатрии”» (подготовлен Минтрудом России 14.12.2015). [Draft Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation “On approval of the professional standard “Specialist in the field of psychiatry” (prepared by the Ministry of Labor of Russia on December 14, 2015) (In Russ.)].
29. Мосолов СН, Малин ДИ, Рывкин ПВ, Сычов ДА. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(S1):2-33. doi: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 [Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychov DA. Psychotropic drugs interaction. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;(S1):2-33. doi: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 (In Russ.)].
30. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967 Dec;6(4):278-96. doi: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x
31. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Aug;45(8):742-7. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800320058007
32. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
33. Mosolov S, Ushkalova A, Kostukova E, Shafarenko A, et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord*. 2014 Jun;16(4):389-99. doi: 10.1111/bdi.12192. Epub 2014 Mar 1.
34. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostukova EG, Shafarenko AA, et al. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *J Affect Disord*. 2014 Feb;155:90-5. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.029. Epub 2013 Oct 30.
35. Мосолов СН. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11-2):29-40. [Mosolov SN. Current biological hypotheses of recurrent depression (review). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11-2):29-40 (In Russ.)].
36. Левчук ЛА. Динамика содержания кортизола и серотонина в процессе фармакотерапии аффективных расстройств. Казань; 2015. [Levchuk LA. *Dinamika soderzhaniya kortizola i serotonina v protsesse farmakoterapii affektivnykh rasstroystv* [Dynamics of the content of cortisol and serotonin in the process of pharmacotherapy of affective disorders]. Kazan; 2015 (In Russ.)].
37. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Dec;49(12):1087-206. doi: 10.1177/0004867415617657
38. Петрова НН, Маркин АВ. Открытые вопросы психотической депрессии. *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(2):31-6. doi: 10.21265/PSYPH.2023.67.97.004 [Petrova NN, Markin AV. Open questions of psychotic depression. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(2):31-6. doi: 10.21265/PSYPH.2023.67.97.004 (In Russ.)].
39. Andrade C. Stahl’s Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. *Mens Sana Monogr*. 2010;8(1):146-50.
40. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):259-66. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f
41. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010 Oct;71(10):1259-72. doi: 10.4088/JCP.09r05346blu
42. Хасанова АК, Мосолов СН. Синдром отмены приема антидепрессантов (алгоритм профилактики и коррекции). *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(2):37-47. doi: 10.21265/PSYPH.2023.15.79.005 [Khasanova AK, Mosolov SN. Antidepressant withdrawal syndrome (algorithm for the prevention and management). *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(2):37-47. doi: 10.21265/PSYPH.2023.15.79.005 (In Russ.)].
43. Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants: tolerability and safety of fluvoxamine. *Int J Clin Pract*. 2006 Apr;60(4):482-91. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00865.x
44. Малин ДИ, Рывкин ПВ, Булатова ДР. Синдром удлинённого интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(2):48-56. doi: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 [Malin DI, Ryvkin PV, Bulatova DR. QT prolongation syndrome with Antipsychotic and Antidepressant Drugs. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(2):48-56. doi: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 (In Russ.)].
45. Костюкова ЕГ. Современные подходы к противорецидивной терапии рекуррентной депрессии. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):47-56. doi: 10.21265/PSYPH.2021.92.95.005 [Kostukova EG. Modern approaches to the relapse prevention therapy of recurrent depression. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(3):47-56. doi: 10.21265/PSYPH.2021.92.95.005 (In Russ.)].
46. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med*. 2016 Jan 22;14:9. doi: 10.1186/s12916-016-0560-3
47. Chakrabarty T, Hadjipavlou G, Lam RW. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Assessment, Impact, and Management. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016 Apr;14(2):194-206. doi: 10.1176/appi.focus.20150043. Epub 2016 Apr 7.
48. Российское общество психиатров. Проект Клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство». 2023. Доступно по ссылке: <https://psychiatr.ru/> (дата обращения 01.08.2023). [Russian Society of Psychiatrists. Draft clinical guidelines “Depressive episode, recurrent depressive disorder”. 2023. Available from: <https://psychiatr.ru/> (accessed 01.08.2023) (In Russ.)].
49. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev*. 2018 Mar;28(1):32-72. doi: 10.1007/s11065-018-9369-5. Epub 2018 Feb 14.
50. Blumberg MJ, Vaccarino SR, McInerney SJ. Pro-cognitive Effects of Antidepressants and Other Therapeutic Agents in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2020 Jul 21;81(4):19r13200. doi: 10.4088/JCP.19r13200
51. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Feb 1;21(2):97-107. doi: 10.1093/ijnp/pyx070
52. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010 Apr;25(3):193-200. doi: 10.1002/hup.1106

53. Bobrov A, Krasnoslobodtseva L, Mutnykh E. Effects of Fluvoxamine on Cognitive Function in Outpatients with Depression in Remission: Results of an Open-Label Pilot Study. *J Psychiatry [Internet]*. 2017;20(5). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/effects-of-fluvoxamine-on-cognitive-function-in-outpatients-with-depression-in-remission-results-of-an-open-label-pilot-study-2378-5756-1000417.php?aid=94034> (accessed 12.08.2023).
54. Mandelli L, Serretti A, Colombo C, et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: An exploratory analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Oct;60(5):598-604. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01564.x
55. Khade A, Mohamemed Bashir MS, Kale AS, Turankar A. Study of the Effect of Nortriptyline and Fluvoxamine on Psychomotor Functions in Healthy Volunteers. *Indian J Psychol Med*. 2010 Jul;32(2):104-7. doi: 10.4103/0253-7176.78506
56. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;403:17-25. doi: 10.1111/j.1600-0447.2000.tb10944.x
57. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594. Epub 2017 Sep 5.
58. Park SC, Kim JM, Jun TY, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Insomnia in Depressive Disorders: The CRESCEND Study. *Psychiatry Investig*. 2013 Dec;10(4):373-81. doi: 10.4306/pi.2013.10.4.373. Epub 2013 Dec 16.
59. Li L, Wu C, Gan Y, et al. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2016 Nov 5;16(1):375. doi: 10.1186/s12888-016-1075-3
60. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1-3):10-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.011. Epub 2011 Feb 5.
61. Gebara MA, Siripong N, DiNapoli EA, et al. Effect of insomnia treatments on depression: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018 Aug;35(8):717-31. doi: 10.1002/da.22776. Epub 2018 May 21.
62. Мосолов СН, редактор. Хронобиологическая теория аффективных расстройств. Москва: Аванпорт; 2014. 352 с. [Mosolov SN, editor. *Khronobiologicheskaya teoriya affektivnykh rasstroystv* [Chronobiological theory of affective disorders]. Moscow: Avaport; 2014. 352 p. (In Russ.)].
63. Васильев АН, Кокин ИВ, Комарова НО. Уровень мелатонина и депрессивные расстройства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(3):24-9. [Vasiliev AN, Kokin IV, Komarova NO. Melatonin levels and depressive disorders. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin. 2014;(3):24-9 (In Russ.)].
64. Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiatr Res*. 1990;24(2):129-37. doi: 10.1016/0022-3956(90)90053-s
65. Usov GM, Kolomytsev DY, Lomiashvili LM. Impact of different classes of antidepressants on sleep and wakefulness regulation in depression. *RJTAO*. 2022 Feb 26;14(1):82-8.
66. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 4th ed. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2013. 608 p.
67. Никитина АЮ, Левин ОС. Применение trazodona при нейropsychиатрических расстройствах у пожилых. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(4):43-8. doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006 [Nikitina AY, Levin OS. The Use of Trazodone in neuropsychiatric Disorders in the Elderly. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv* = Current Therapy of Mental Disorders. 2022;(4):43-8. doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006 (In Russ.)].
68. Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, et al. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction. *Intern Med*. 2012;51(10):1187-93. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6699. Epub 2012 May 15.
69. Hao Y, Hu Y, Wang H, et al. The Effect of Fluvoxamine on Sleep Architecture of Depressed Patients With Insomnia: An 8-Week, Open-Label, Baseline-Controlled Study. *Nat Sci Sleep*. 2019 Nov 4;11:291-300. doi: 10.2147/NSS.S220947. eCollection 2019.
70. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Apr;21(2):167-74. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
71. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003 Jun;160(6):1147-56. doi: 10.1176/appi.ajp.160.6.1147
72. Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: final data for 1997. *Natl Vital Stat Rep*. 1999 Jun 30;47(19):1-104.
73. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. Санкт-Петербург: Медицинское информационное агентство; 1995. 568 с.
- [Mosolov SN. *Klinicheskoye primeneniye sovremennykh antidepressantov* [Clinical use of modern antidepressants]. St. Petersburg: Medical Information Agency; 1995. 568 p. (In Russ.)].
74. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;2006(1):CD003491. doi: 10.1002/14651858.CD003491.pub2
75. Wilson K, Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Aug;19(8):754-62. doi: 10.1002/gps.1156
76. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000 May 2;132(9):743-56. doi: 10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00011
77. Wiese B. Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly. *BCM J*. 2011;53(47):341-7.
78. Center for Drug Evaluation and FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). FDA [Internet]. 2021 Jan 7. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram> (accessed 08.12.2022).
79. Хасанова АК. Применение антидепрессантов и риск падения у пациентов старшего возраста. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(4):25-33. doi: 10.21265/PSYPH.2022.74.75.004 [Khasanova AK. Antidepressant use and risk of falls in elderly patients. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv* = Current Therapy of Mental Disorders. 2022;(4):25-33. doi: 10.21265/PSYPH.2022.74.75.004 (In Russ.)].
80. Agüera-Ortiz L, Claver-Martin MD, Franco-Fernández MD, et al. Depression in the Elderly. Consensus Statement of the Spanish Psychogeriatric Association. *Front Psychiatry*. 2020 May 20;11:380. doi: 10.3389/fpsy.2020.00380. eCollection 2020.
81. Maier W, Zobel A. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Mar;258 Suppl 1:12-20. doi: 10.1007/s00406-007-1004-z
82. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000
83. Чучалин АГ, Яснецов ВВ, редакторы. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIII. Москва; 2012.

[Chuchalin AG, Yasnetsov VV, editors. *Federal'noye rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)* [Federal Guidelines for the Use of Medicines (formulary system)]. Is. XIII. Moscow; 2012 (In Russ.)].

84. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol.*

2008 Oct;82(10):667-715. doi: 10.1007/s00204-008-0332-8. Epub 2008 Jul 11.

85. Brown CM, Reisfeld B, Mayeno AN. Cytochromes P450: a structure-based summary of biotransformations using representative substrates. *Drug Metab Rev.* 2008;40(1):1-100. doi: 10.1080/03602530802309742

86. Михеенкова НМ, Рывкин ПВ, Мосолов СН. Серотониновый синдром:

клиника, патофизиология и терапия. *Современная терапия психических расстройств.* 2022;(2):53-63.

[Mikheenkova NM, Ryvkin PV, Mosolov SN. Serotonin syndrome: clinical aspects, pathophysiology and treatment. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv = Current Therapy of Mental Disorders.* 2022;(2):53-63. doi: 10.21265/PSYPH.2022.90.61.006 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.06.2023/06.09.2023/08.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Мосолов С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Менделевич В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-8476-6083>

Усов Г.М. <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>

Сиволап Ю.П. <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Мхитарян Э.А. <http://orcid.org/0000-0003-2597-981X>

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Синдром «визуального снега»: клинико-патофизиологические корреляции, дифференциальная диагностика и лечение (обзор литературы)



Камаева А.С.¹, Кирьянова Е.А.², Табеева Г.Р.²

¹Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Московская обл., Черноголовка; ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, просп. Академика Семенова, 1;

²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Синдром «визуального снега» (СВС) — расстройство зрительного восприятия, которое характеризуется персистирующими позитивными зрительными симптомами в виде «крошечных точек, пиксельного зрения, помех, как в телевизоре». На сегодняшний день распространенность СВС может составлять до 2,2–3,7% популяции, что значительно увеличивает интерес к нему не только практикующих врачей, но и врачей-исследователей. Кроме того, у пациентов с СВС чаще, чем в популяции, встречаются другие зрительные нарушения, а также шум в ушах, мигрень, головокружение, тремор, фибромиалгия, мигрирующая парестезия, деперсонализация, дереализация, тревожные и депрессивные расстройства. СВС может негативно влиять на качество жизни, образовательную, профессиональную и социальную активность. В статье обсуждаются диагностические критерии, патогенез, дифференциальная диагностика, клинические случаи и подходы к терапии СВС.

Ключевые слова: «визуальный снег»; «зрительный снег»; синдром «визуального снега»; мигрень; таламокортикальная дизритмия; эпилепсия; ишемический инсульт; пигментный ретинит.

Контакты: Гюзаль Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Камаева АС, Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Синдром «визуального снега»: клинико-патофизиологические корреляции, дифференциальная диагностика и лечение (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):65–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-65-71

The phenomenon of “visual snow”: clinical and pathophysiological correlations, differential diagnosis and treatment (literature review)

Kamaeva A.S.¹, Kiryanova E.A.², Tabeeva G.R.²

¹Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka;

²Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹1, Akademika Semenova Prosp., Chernogolovka 142432, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Visual snow syndrome (VSS) is a visual perception disorder characterized by persistent positive visual symptoms described by patients as “tiny dots, pixel vision, interference as on TV”. To date, the prevalence of VSS may be as high as 2.2–3.7% of the population, which significantly increases the interest not only of physicians but also of medical researchers. In addition, patients may have other visual symptoms as well as tinnitus, migraine, dizziness, tremor, fibromyalgia, paresthesias, depersonalization, derealization, anxiety, and depression. VSS may affect quality of life, educational, professional and social activities. The article discusses the criteria for diagnosis, pathogenesis, differential diagnosis, clinical cases, and approaches to the treatment of VSS.

Keywords: “visual snow”; “visual snow” syndrome; migraine; thalamocortical dysrhythmia; epilepsy; ischemic stroke; retinitis pigmentosa.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Kamaeva AS, Kiryanova EA, Tabeeva GR. The phenomenon of “visual snow”: clinical and pathophysiological correlations, differential diagnosis and treatment (literature review). *Neurologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):65–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-65-71

Синдром «визуального снега» (СВС) считается редкой патологией, однако недавние исследования показали, что им могут страдать до 2,2–3,7% населения [1–4]. На протяжении длительного времени феномен «визуального снега»

(ВС; син. «зрительный снег») рассматривался как персистирующая зрительная аура мигрени или как проявление психического расстройства. Только в 1995 г. G.T. Lui и соавт. [5] описали его как «персистирующие позитивные визуальные

феномены», а на основании публикаций с 2012 по 2014 г. впервые применен термин «синдром “визуального снега”» ввиду более распространенного нарушения обработки сенсорной информации по сравнению с мигренозной зрительной аурой [1].

В 2014 г. в неврологическом журнале «Brain» впервые предложены критерии СВС, которые впоследствии, в 2018 г., внедрены в 3-й пересмотр Международной классификации головной боли (МКГБ) для дифференциальной диагностики зрительных феноменов (в особенности при мигрени с аурой) [6].

Диагноз СВС основывается на наличии постоянного «телевизионного снега» или «пикселизации» в виде движущихся цветных или черно-белых точек по всему полю зрения в течение более чем 3 мес, при этом необходимо присутствие двух из четырех следующих симптомов: 1) светобоязнь, или фотофобия (ощущение дискомфорта или даже боли при восприятии нормального освещения); 2) усиленные энтоптические явления (восприятие зрительных феноменов внутри глазного яблока: феномен Ширера или синего поля, когда при взгляде на синий фон или небо в поле зрения появляются движущиеся белесоватые структуры; плавающие «мушки» перед глазами; фотопсии — подобные вспышкам зрительные явления; восприятие светлых или цветных «облаков» через закрытые глаза); 3) палинопсия (зрительная персеверация или зрительный след от объекта, уже не находящегося в поле зрения, визуальные следы за движущимися объектами); 4) никталопия (ухудшение зрения в темноте или «ночная слепота»), за исключением тех симптомов, которые соответствуют мигренозной ауре, или симптомов, возникающих вторично, например после употребления наркотических веществ [7–9].

Чаще всего у пациентов с СВС регистрируются палинопсия (94%), никталопия (72%), фотофобия (61%); из не визуальных симптомов — тиннитус (94%), тремор (50%), мигрень (39%) [8].

Степень тяжести СВС также определяется количеством сопутствующих симптомов и заболеваний. Кроме вышеуказанного, СВС могут сопутствовать головокружение, фибромиалгия, деперсонализация, дереализация, тревога и депрессия. Результаты исследования E.J. Solly и соавт. [10] (n=125), показали, что СВС значительно влияет на качество жизни пациентов, нарушение сна; усталость и тревога могут приводить к нарастанию СВС, в то время как улучшение сна, уменьшение стресса — к улучшению течения СВС. Отмечено, что сочетание СВС и мигрени сопряжено с более тяжелыми зрительными симптомами [10, 11].

Состояния и заболевания, ассоциированные с СВС

Вторичный СВС может быть связан с приемом лекарственных препаратов, употреблением наркотических веществ, затылочной эпилепсией, инсультом, черепно-мозговой травмой (с дебютом СВС сразу или в течение 3 мес после нее), рассеянным склерозом, опухолью, дегенеративными заболеваниями (например, задняя кортикальная атрофия), идиопатической внутричерепной гипертензией, синдромом ригидного человека и др. [12–15].

Мигрень с аурой и ВС. Клинические симптомы ВС отличаются от типичного содержания мигренозной ауры: ВС

распространяется на всё поле зрения, не характеризуется постепенным развитием симптома в зависимости от распространяющейся корковой депрессии (волны деполяризации), не имеет классических признаков мигрени, не поддается терапии многими противомигренозными препаратами. Тем не менее мигрень является распространенным сопутствующим заболеванием при СВС [5, 6, 11, 16–19]. Гипотеза, связанная с данным феноменом, состоит в том, что СВС и мигренозная аура связаны с повышенной возбудимостью определенных нейросетей головного мозга. I. Unal-Cevik и соавт. [18] описали необычный тип ВС — эпизодический (у большинства пациентов с СВС он постоянный), который связан с приступами мигрени и не проявляется другими дополнительными визуальными симптомами. В отличие от обычного СВС, эпизодический ВС соответствовал паттерну мигрени. Данный симптом встречается менее чем у 0,2% пациентов с мигренью [19].

Ишемический инсульт. T. Catarci [20] описал трансформацию эпизодического СВС в персистирующий у 74-летнего пациента после ишемического инсульта, вызванного окклюзией правой задней мозговой артерии с развитием левосторонней верхней квадрантной гемианопсии. F. Puledda и соавт. [2] опубликовали описание случая трансформации эпизодического ВС в постоянный у 44-летнего мужчины после развития инсульта в вертебробазилярном бассейне на фоне диссекции правой позвоночной артерии. И наоборот, имеются данные, согласно которым в течение недели после геморрагического инсульта в области левого таламуса последовало кратковременное разрешение СВС у 25-летней женщины [21].

Патология сетчатки. A. Tuekprakhon и соавт. [22] представили уникальное сочетание пигментного ретинита, сцепленного с X-хромосомой (p.Glu809GlyfsTer25), и симптома, который аналогичен ВС, у 8-летней пациентки. Девочка сообщала, что постоянно видела стойкие разноцветные точки и спирали во всем поле зрения (рис. 1), сколько себя помнила, симптом напоминал пульсирующий ВС, который она описывала как «мерцающие точки по всему полю зрения», причем в анамнезе не было ни мигрени, ни черепно-мозговой травмы, ни эпилепсии.

Согласно сообщению D.J. Mehta и соавт. [21], у 7 из 98 человек с вторичным СВС обнаружены атрофия желтого пятна, центральная серозная хориоретинопатия, отслоение стекловидного тела и мультифокальный хориоидит с поражением желтого пятна, а также атрофия зрительного нерва. Y.J. Yoo и соавт. [23] отметили, что у 8 из 28 пациентов с СВС имеется палочко-колбачковая дистрофия. Ими описан типичный случай данной патологии, ошибочно диагностированный как идиопатический СВС: 36-летняя женщина с мигренью без ауры в течение 6 мес страдала от СВС, при этом у нее были нормальные острота зрения, глазное дно; выявлен биназальный дефект поля зрения; при электроретинографии — резко снижена скотопическая реакция и относительно сохранна фотопическая. A.K. Bittner и соавт. [24] продемонстрировали, что СВС присутствовал у 22% пациентов с пигментным ретинитом. Предполагается, что ВС в данном случае возникает в результате спонтанных разрывов из ремоделированного внутреннего слоя нервных волокон сетчатки.

Задний увеит также может проявляться ВС. Например, описан ВС во время лечения стероидами при мульт-

тифокальном хориоидите с поражением желтого пятна. ВС также может появляться при дробьевидной хориоретинопатии (birdshot-хориоретинопатия), которая представляет собой редкий вариант заднего хронического двустороннего аутоиммунного увеита, тесно связанного с HLA-A29 [25].

Таким образом, клиницисты должны иметь возможность проводить тщательное офтальмологическое обследование, включая электроретинографию, и при необходимости направлять пациентов на генетическое тестирование.

Лекарственно-индуцированный ВС. ВС, вызванный синтетическими препаратами, включает длительное расстройство восприятия, вызванное употреблением галлюциногенов (англ. hallucinogen persisting perception disorder, HPPD), и эффекты лекарств, таких как ингибиторы протонной помпы, имиквимод, ципрофлоксацин, тамоксифен, амантадин, тестостерон, эсциталопрам, дулоксетин и бупропион, а также внутривенные глюкокортикоиды [14]. Например, О.Е. Егев и соавт. [26] сообщили о 31-летней женщине с эпизодической мигренью и появлением СВС после приема 20 мг циталопрама ежедневно в течение 2 нед, причем СВС сохранялся и после прекращения использования препарата.

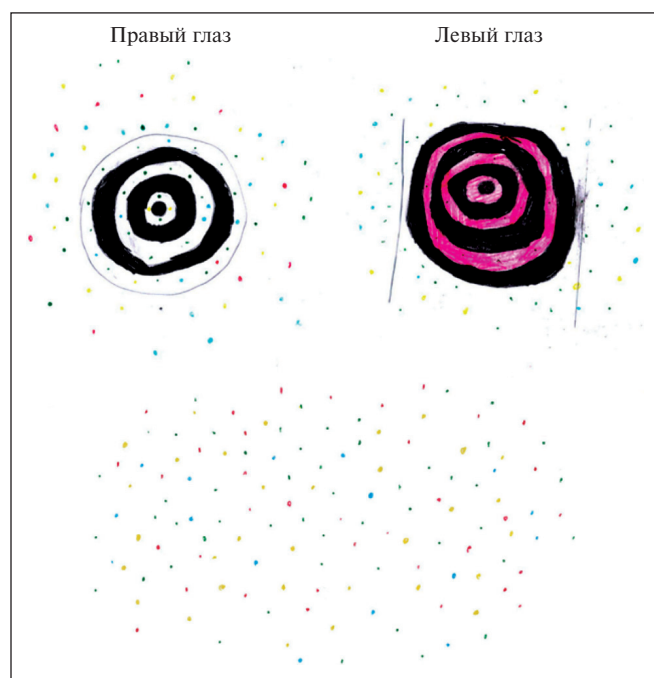


Рис. 1. Рисунок 8-летней пациентки с пигментным ретинитом, сцепленным с X-хромосомой, описывающий ее визуальные симптомы (из [22]).
вверху — черно-белые или цветные завитки с разноцветными точками; внизу — мерцающие разноцветные точки по всему полю зрения

Fig. 1. Drawing of an 8-year-old female patient with X-linked retinitis pigmentosa describing her visual symptoms (from [22]).
above — black-and-white or coloured swirls with colourful dots; below — colourful dots involving the entire visual field

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Длительное расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами, — это повторное переживание измененного сенсорного восприятия, похожего на симптомы, вызванные употреблением галлюциногена. В основном HPPD вызывают диэтиламид лизергиновой кислоты, каннабис, синтетические каннабиноиды, фенциклидин, экстази, псилоцибин, мескалин и метамфетамин. HPPD делится на два типа: I тип — краткосрочный, характеризуется доброкачественным течением, легкими непроизвольными рецидивирующими воспоминаниями, не приводящими к значительному беспокойству и трудностям в социальной сфере; II тип характеризуется тяжелыми нарушениями, длительным течением, необратимыми или медленно обратимыми симптомами, многие пациенты не способны адаптироваться к жизни без лекарственных препаратов [27]. При II типе HPPD, встречающемся у 0,002% людей, использовавших галлюциногены, появляются постоянный СВС, палинопсии, галос. Офтальмологическое и неврологическое обследования не выявляют каких-либо особенностей у данных пациентов. Н. Schatten и соавт. [28] описали 24-летнюю женщину с постоянным «снегоподобным» мерцанием перед глазами в течение 1,5 года после употребления коктейля из амфетаминов, галлюциногенов и алкоголя. Тщательное обследование не выявило аномалий, что подтвердило диагноз HPPD II типа.

Одной из возможных причин HPPD является эксайтотоксическое повреждение тормозных интернейронов [27]. На данный момент не разработаны единые клинические рекомендации, касающиеся терапии HPPD; имеются сообщения о применении пресинаптических α_2 -агонистов, бензодиазепинов, антиконвульсантов и низкодозированных нейрорептиков первого поколения [14].

Возможные механизмы патогенеза СВС

На данный момент накопленные результаты свидетельствуют о наличии нейросетевого зрительного расстройства, вовлекающего прекортикальные сети и сети внимания, где происходит «фильтрация» поступающей информации [8, 13, 29]. F. Puledda и соавт. [30] обнаружили при СВС изменения регионарного кровотока в верхней теменной дольке, нижней теменной дольке, угловой извилине, предклинье и клиновидном теле обоих полушарий, а также в затылочной коре. Как известно, теменная кора играет фундаментальную роль в интеграции различных сенсорных стимулов. В частности, по дорсальному зрительному пути зрительная информация идет из первичной зрительной коры в заднюю теменную долю и далее к другим интегративным областям мозга. В вышеуказанном исследовании в области дорсального зрительного пути, поля Бродмана 8 (анализ зрительной информации и проприоцепции) показано увеличение регионарного церебрального кровотока. Предклинье и задняя поясная кора составляют задние элементы сети пассивного режима работы мозга (организованного режима функционирования мозга, активного в состоянии покоя и «приостановленного» во время определенных целенаправленных действий, — сеть пассивного режима работы мозга). Учитывая, что в этих областях наблюдается билатеральное нарастание кровотока, потенциально это может означать повышенную функциональную активность в сети пассивного режима работы мозга у пациентов с СВС. Область переднего предклинья, угловая извилина, как прави-

ло, активируются при выполнении когнитивных задач, при контроле зрительно управляемых движений и при зрительно-проприоцептивной интеграции. Более медиальные отделы предклинья также являются элементом лобно-теменной сети, которая специализируется на внешнем внимании и зрительно-пространственном восприятии. Предполагается, что вовлечение указанных областей головного мозга при СВС приводит к «избыточному вниманию» в ответ на обычные сенсорные стимулы [30].

Также рассматривается генетическая предрасположенность к повышенной возбудимости нейронов. Повышенная активация серотонинергических рецепторов зарегистрирована при НРРД и мигрени. Эти рецепторы получают серотонинергические сигналы от аксонов нейронов ядер шва, которые идут к первичной зрительной коре (V_1). Нейроны, которые, возможно, участвуют в этиологии НРРД, представляют собой ингибирующие корковые интернейроны, которые экспрессируют 5-HT_{2A}-рецепторы и высвобождают ГАМК при активации. Предполагается, что при повреждении данных нейронов появляются различные симптомы, включая СВС, и внутренний шум передается как сигнал, который в нормальных условиях был бы подавлен. Таким образом, происходит дисбаланс между тормозным и возбуждающим входом зрительной обработки информации [31].

L. Michels и соавт. [32] при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружили изменения значения фракционной анизотропии в префронтальной, височной и затылочной областях и предположили, что атипичная зрительная обработка может быть важным механизмом СВС.

Случай СВС на фоне ишемического инсульта в гемисфере мозжечка, описанный F. Puledda и соавт. [2], указывает на вовлеченность мозжечка в патофизиологию СВС. Как известно, задняя часть мозжечка играет ключевую роль не только в двигательных функциях, но также в сенсомоторной и когнитивной интеграции.

У пациентов с СВС по сравнению с контрольной группой при транскраниальной магнитной стимуляции затылочной коры головного мозга наблюдались более низкий порог возбудимости и отсутствие привыкания к фосфенам [33, 34].

Другой областью, вовлеченной в патогенез СВС, вероятно, является дорсальная зрительная сеть или двигательная сеть, которая располагается от V_1 дорсально до теменной доли и включает область движения (V_5) в височно-теменно-затылочном соединении. Дисфункция при обработке визуального движения, возможно, играет роль в восприятии статических точек как движущихся. Данная область также может быть связана с видением «шлейфа» за движущимся объектом. В визуально активном состоянии дорсальная зрительная сеть и V_5 демонстрировали гиперинтеграцию с другими областями мозга у пациентов с СВС [35].

J.L. Hepschke и соавт. [36] предположили, что СВС может характеризоваться нарушением ритмической активности зрительной системы. При помощи магнитоэнцефалографии протестированы 18 пациентов с диагнозом СВС и 16 человек, составивших контрольную группу. Участникам предъявлялись визуальные решетчатые стимулы, которые вызывают ослабление альфа-ритма (8–13 Гц) и усиливают гамма-ритм (40–70 Гц). В обеих группах снижение

мощности альфа-ритма и увеличение мощности гамма-ритма были локализованы в первичной зрительной коре. Пациенты с СВС продемонстрировали значимое нарастание гамма-ритма в зоне первичной зрительной коры ($p=0,035$), что согласуется с предыдущими результатами МРТ и позитронно-эмиссионной томографии головного мозга при СВС. В группе СВС обнаружено значимое снижение сцепления альфа-гамма-ритма ($p<0,05$), что указывает на потенциальный дисбаланс возбуждения-торможения при СВС, а также на потенциальное нарушение нисходящего механизма «шумоподавления». В целом, данные результаты свидетельствуют о гиперактивности первичной зрительной коры при СВС.

Аномалии белого вещества головного мозга. В исследовании L. Michels и соавт. [32] наглядно показаны изменения белого вещества головного мозга в зрительной, лобной и височной долях. При сравнении полученных результатов с поправкой на мигрень и тиннитус и без таковых регистрировались изменения в нижнем лобно-затылочном пучке, сагиттальном слое и правом верхнем продольном пучке. Авторы предполагают, что именно эти аномалии могут быть связаны с атипичной визуальной обработкой поступающей информации и СВС. Сагиттальный слой представляет собой корково-подкорковый путь от теменной, затылочной, височной областей к таламусу, ядрам ствола головного мозга и, возможно, участвует в обработке зрительной информации на уровне латерального колленчатого тела (подкорковых структур).

F. Puledda и соавт. [30] провели МРТ-исследование изменения регионарного мозгового кровотока у 24 пациентов с СВС по сравнению со здоровыми испытуемыми. Обнаружено локальное увеличение регионарной церебральной перфузии у пациентов с СВС в обширной сети мозга, которая включает клин, предклинье, дополнительную моторную кору, премоторную кору и заднюю поясную кору, а также левую первичную слуховую кору, веретеновидную извилину и мозжечок.

Дисфункция таламуса. Характерным свойством таламокортикальной системы является колебательная сетевая активность (таламокортикальный резонанс), которая занимает центральное место в когнитивных процессах, таких как внимание и восприятие [19]. Изменения данных колебаний, в частности усиление низкочастотных дельта- и тета-ритмов в состоянии бодрствования, принято называть таламокортикальной дизритмией, которая, как считается, может вызывать ряд симптомов, связанных с нарушением сенсорной обработки. Следствием таламокортикальной дизритмии, например, считаются мигрень и тиннитус. Существует предположение, что СВС может быть формой таламокортикальной аритмии [37]. Аналогично дисфункция сетчатки может приводить к растормаживанию проекционных путей от таламуса к первичной и вторичной зрительной коре. Следует заметить, что ношение специальных цветных очков помогает некоторым пациентам с СВС. Кроме того, пациенты с СВС демонстрируют неприязнь к фиолетовым оттенкам, которые усиливают возбуждение S-колбочек. Просмотр визуального стимула через фильтр фиолетового оттенка значительно усугубляет симптомы ВС, поэтому предполагается, что сигналы S-колбочек, проходящие по кониоцеллюлярным путям, влияют на появление дисрегуляции в таламокортикальной системе [37].

Лечение

Терапия СВС остается камнем преткновения и в настоящее время. В целом, течение СВС чаще стабильное, хотя тяжесть его симптомов может значительно варьировать, снижая работоспособность пациентов. Длительный анамнез СВС обычно не приводит к каким-либо осложнениям. В случае вторичного ВС проводится лечение основного заболевания [21, 38–41].

В ряде исследований сообщается, что у некоторых пациентов наблюдался частичный регресс симптомов ВС при приеме бензодиазепинов, ламотриджина, топирамата и ацетазоламида. При обзоре статей, посвященных лечению СВС, из 44 препаратов только восемь иногда эффективны: ламотриджин, топирамат, вальпроевая кислота, пропранолол, верапамил, баклофен, напроксен и сертралин. Ламотриджин был эффективен в восьми из 36 случаев (22%), топирамат — в двух из 13 (15,4%) [28].

F. Puledda и соавт. [39] оценивали ответ на лечение и течение симптомов у 400 пациентов с СВС (пациенты указывали лекарственные препараты, которые им выписывал врач). Треть пациентов (35%; $n=139$) страдали персистирующим ВС с раннего детства.

Также F. Puledda и соавт. [39] собрали информацию о 154 различных фармацевтических и нутрицевтических препаратах, включая кофеин, наркотические вещества (16 случаев), алкоголь (рис. 2). Наиболее часто упоминаемыми лекарственными средствами, использовавшимися пациентами, были антидепрессанты, противоэпилептические средства, антибиотики, бензодиазепины, наркотические вещества и витамины. Самые высокие показатели терапевтического соотношения отмечены у витаминов и нутрицевтиков, хотя они, наоборот, не влияли на симптомы в 80% случаев, так же как бензодиазепины и снотворные препараты. Данное исследование показывает отсутствие эффекта в большинстве случаев терапии СВС. Необходимы рандомизированные контролируемые испытания, чтобы оценить эффективность таких лекарственных средств, как бензодиазепины, ламотриджин и топирамат, тем более что эффективность противоэпилептических препаратов соста-

вила практически 1:1 в отношении как улучшения, так и ухудшения СВС.

Получены противоречивые результаты относительно эффективности применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с мигренью [8, 33, 34].

Также несколько уменьшить СВС возможно с помощью тонированных линз с подбором индивидуальных параметров. При подборе фильтров сине-желтого спектра пациенты чаще сообщали о субъективном улучшении симптомов [8].

Учитывая, что у пациентов с СВС часто отмечаются психиатрические симптомы и связаны они с нарастанием тяжести зрительных симптомов и снижением качества жизни, лечение тревоги и депрессии может дать возможность улучшить качество жизни пациентов. Следует отметить возможное ухудшение зрительных симптомов при использовании антидепрессантов (особенно циталопрама), ингибирующих обратный захват серотонина, когда 8,9% пациентов сообщали о ВС, 10,5% — о палинопии, 15,3% — о светобоязни и 17,7% — о никталопии как побочном эффекте препарата. Амитриптилин также способен ухудшить течение СВС [8].

Для лечения НРРД, например, применялись тонированные линзы, психотерапия, СИОЗС (эсциталопрам), антиконвульсанты (ламотриджин), бензодиазепины (лоразепам и клоназепам), ингибиторы обратного захвата норадреналина. Полный регресс СВС зарегистрирован при использовании бензодиазепинов, частичный — СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина, комбинированной терапии: психотерапия + ламотриджин + лоразепам (2 года) и клоназепам + эсциталопрам [12, 42–44].

Заключение

Таким образом, СВС — это, вероятно, расстройство, связанное с дисфункцией нейросетей, которое проявляется нарушением взаимодействия между различными частями зрительной системы и связанных с ней структур, вызывает уменьшение тормозной модуляции / явления их гиперактивности. СВС часто не диагностируется, вызывает сложности при ведении пациентов, как и детские эквиваленты

мигрени [45], лекарственно-индуцированная головная боль [46, 47], вестибулярная мигрень [48]. Часто СВС имеет доброкачественный характер и не приводит к каким-либо осложнениям. Но несвоевременная диагностика вторичных причин ВС может привести к необратимым последствиям, поэтому необходимы сбор подробного анамнеза, соответствующие исследования (нейровизуализация, тщательное офтальмологическое обследование) для их исключения. В настоящее время подходы к терапии данного состояния не разработаны, многие препараты, используемые в лечении СВС, могут также и ухудшить его течение. Понимание топического распределения нейросети, вовлеченной в патогенез, может привести к разработке новых методов терапии СВС, например нейромодуляции.

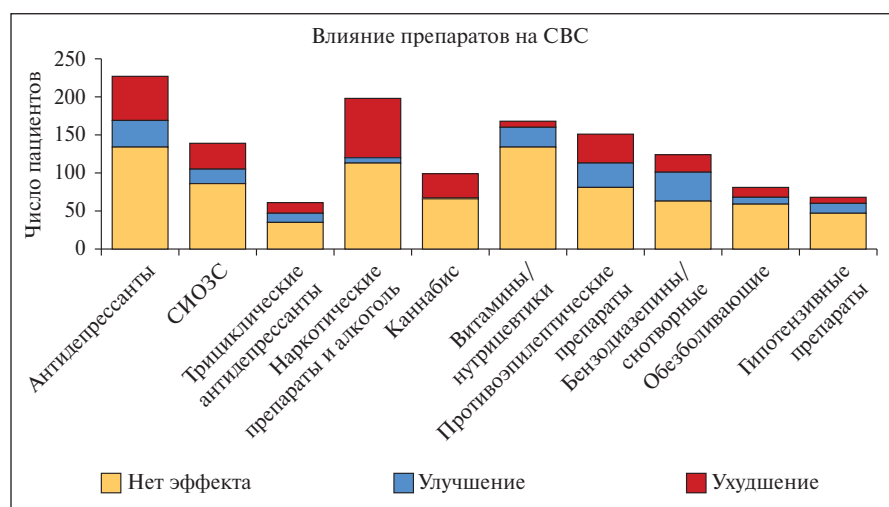


Рис. 2. Результаты анкетирования 380 пациентов с СВС (по [39], с изменениями).

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Fig. 2. Results of a survey of 380 patients with SHS (according to [39], with modifications)

1. White OB, Fielding J, Pelak VS, Schankin CJ. Editorial: Visual Snow: Old Problem, New Understanding. *Front Neurol*. 2022;13:884752. doi: 10.3389/fneur.2022.884752
2. Puledda F, Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Case Report: Transformation of Visual Snow Syndrome from Episodic to Chronic Associated With Acute Cerebellar Infarct. *Front Neurol*. 2022;13:811490. doi: 10.3389/fneur.2022.811490
3. Kondziella D, Olsen MH, Dreier JP. Prevalence of visual snow syndrome in the UK. *Eur J Neurol*. 2020 May;27(5):764-72. doi: 10.1111/ene.14150. Epub 2020 Feb 23.
4. Viana M, Puledda F, Goadsby PJ. Visual snow syndrome: a comparison between an Italian and British population. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):2099-101. doi: 10.1111/ene.14369. Epub 2020 Jul 23.
5. Liu GT, Schatz NJ, Galetta SL, et al. Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):664-8. doi: 10.1212/wnl.45.4.664
6. Schankin CJ, Maniyar FH, Digre KB, Goadsby PJ. "Visual snow" – a disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain*. 2014 May;137(Pt 5):1419-28. doi: 10.1093/brain/awu050. Epub 2014 Mar 18.
7. Eren OE, Ruscheweyh R, Straube A, Schankin CJ. Quantification of photophobia in visual snow syndrome: A case-control study. *Cephalalgia*. 2020 Apr;40(4):393-8. doi: 10.1177/0333102419896780. Epub 2019 Dec 22.
8. Fraser CL. Visual Snow: Updates on Pathology. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Mar;22(3):209-17. doi: 10.1007/s11910-022-01182-x. Epub 2022 Mar 2.
9. Latini F, Fahlström M, Marklund N, Feresiadou A. White matter abnormalities in a patient with visual snow syndrome: New evidence from a diffusion tensor imaging study. *Eur J Neurol*. 2021 Aug;28(8):2789-93. doi: 10.1111/ene.14903. Epub 2021 May 28.
10. Solly EJ, Clough M, Foletta P, et al. The Psychiatric Symptomology of Visual Snow Syndrome. *Front Neurol*. 2021 Jul 30;12:703006. doi: 10.3389/fneur.2021.703006
11. Klein A, Schankin CJ. Visual snow syndrome, the spectrum of perceptual disorders, and migraine as a common risk factor: A narrative review. *Headache*. 2021 Oct;61(9):1306-13. doi: 10.1111/head.14213. Epub 2021 Sep 27.
12. Ford H, Fraser CL, Solly E, et al. Hallucinogenic Persisting Perception Disorder: A Case Series and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2022 May 6;13:878609. doi: 10.3389/fneur.2022.878609
13. Klein A, Schankin CJ. Visual Snow Syndrome as a Network Disorder: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2021 Oct 4;12:724072. doi: 10.3389/fneur.2021.724072
14. Hang C, Leishangthem L, Yan Y. Not All Cases of Visual Snows are Benign: Mimics of Visual Snow Syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Nov 10;17:3293-300. doi: 10.2147/NDT.S338111
15. Ciuffreda KJ, Han ME, Tannen B, Rutner D. Visual snow syndrome: evolving neuro-optometric considerations in concussion/mild traumatic brain injury. *Concussion*. 2021 Apr 9;6(2):CNC89. doi: 10.2217/cnc-2021-0003
16. Barrachina-Esteve O, Hidalgo-Torrico I, Acero C, et al. Visual snow syndrome and its relationship with migraine. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Sep 11:S0213-4853(21)00112-2. doi: 10.1016/j.nrl.2021.05.012. Epub ahead of print.
17. Puledda F, Schankin C, Goadsby PJ. Visual snow syndrome: A clinical and phenotypical description of 1,100 cases. *Neurology*. 2020 Feb 11;94(6):e564-e574. doi: 10.1212/WNL.0000000000008909. Epub 2020 Jan 15.
18. Unal-Cevik I, Yildiz FG. Visual Snow in Migraine With Aura: Further Characterization by Brain Imaging, Electrophysiology, and Treatment – Case Report. *Headache*. 2015 Nov-Dec;55(10):1436-41. doi: 10.1111/head.12628. Epub 2015 Aug 26.
19. Hodak J, Fischer U, Bassetti CLA, Schankin CJ. Episodic Visual Snow Associated With Migraine Attacks. *JAMA Neurol*. 2020 Mar 1;77(3):392-3. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4050
20. Catarci T. Occipital ischaemic stroke after visual snow phenomenon – a case report. *Cephalalgia*. 2021 Jun;41(7):871-4. doi: 10.1177/0333102420985444. Epub 2021 Jan 12.
21. Mehta DG, Garza I, Robertson CE. Two hundred and forty-eight cases of visual snow: A review of potential inciting events and contributing comorbidities. *Cephalalgia*. 2021 Aug;41(9):1015-26. doi: 10.1177/0333102421996355. Epub 2021 Feb 20.
22. Tuekprakhon A, Pawestri AR, Suvannaboon R, et al. Rare Co-Occurrence of Visual Snow in a Female Carrier With RRGORF15-Associated Retinal Disorder. *Front Genet*. 2021 Oct 1;12:728085. doi: 10.3389/fgene.2021.728085
23. Yoo YJ, Yang HK, Choi JY, et al. Neuro-ophthalmologic Findings in Visual Snow Syndrome. *J Clin Neurol*. 2020 Oct;16(4):646-52. doi: 10.3988/jcn.2020.16.4.646
24. Bittner AK, Diener-West M, Dagnelie G. Characteristics and possible visual consequences of photopsias as vision measures are reduced in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug 11;52(9):6370-6. doi: 10.1167/jovs.11-7195
25. Minos E, Barry RJ, Southworth S, et al. Birdshot chorioretinopathy: current knowledge and new concepts in pathophysiology, diagnosis, monitoring and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 May 12;11(1):61. doi: 10.1186/s13023-016-0429-8
26. Eren OE, Schöberl F, Schankin CJ, Straube A. Visual snow syndrome after start of citalopram-novel insights into underlying pathophysiology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Feb;77(2):271-2. doi: 10.1007/s00228-020-02996-9. Epub 2020 Sep 16.
27. Martinotti G, Santacroce R, Pettorruso M, et al. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. 2018 Mar 16;8(3):47. doi: 10.3390/brainsci8030047
28. Schatten H, Eter N, Mihailovic N. "Visual snow" bei "Hallucinogen Persisting Perception Disorder" [Visual snow in hallucinogen-persisting perception disorder]. *Ophthalmologe*. 2020 Nov;117(11):1112-5. doi: 10.1007/s00347-020-01056-y (In Germ.).
29. Puledda F, O'Daly O, Schankin C, et al. Disrupted connectivity within visual, attentional and salience networks in the visual snow syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2021 May;42(7):2032-44. doi: 10.1002/hbm.25343. Epub 2021 Jan 15.
30. Puledda F, Schankin CJ, O'Daly O, et al. Localised increase in regional cerebral perfusion in patients with visual snow syndrome: a pseudo-continuous arterial spin labelling study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Sep;92(9):918-26. doi: 10.1136/jnnp-2020-325881. Epub 2021 Jul 14.
31. Litjens RP, Brunt TM, Alderlieste GJ, Westerink RH. Hallucinogen persisting perception disorder and the serotonergic system: a comprehensive review including new MDMA-related clinical cases. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Aug;24(8):1309-23. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.008. Epub 2014 May 20.
32. Michels L, Stämpfli P, Aldusary N, et al. Widespread White Matter Alterations in Patients With Visual Snow Syndrome. *Front Neurol*. 2021 Sep 21;12:723805. doi: 10.3389/fneur.2021.723805
33. Grey V, Klobusiakova P, Minks E. Can repetitive transcranial magnetic stimulation of the visual cortex ameliorate the state of patients with visual snow? *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(6):395-9. doi: 10.4149/BLL_2020_064
34. Grande M, Lattanzio L, Buard I, et al. A Study Protocol for an Open-Label Feasibility Treatment Trial of Visual Snow Syndrome With Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Neurol*. 2021 Sep 24;12:724081. doi: 10.3389/fneur.2021.724081
35. Puledda F, Bruchhage M, O'Daly O, et al. Occipital cortex and cerebellum gray matter changes in visual snow syndrome. *Neurology*.

2020 Sep 29;95(13):e1792-e1799.
doi: 10.1212/WNL.0000000000010530.
Epub 2020 Aug 5.

36. Hepschke JL, Seymour RA, He W, et al. Cortical oscillatory dysrhythmias in visual snow syndrome: a magnetoencephalography study. *Brain Commun.* 2021 Dec 18;4(1):fcab296. doi: 10.1093/braincomms/fcab296
37. Hepschke JL, Martin PR, Fraser CL. Short-Wave Sensitive ("Blue") Cone Activation Is an Aggravating Factor for Visual Snow Symptoms. *Front Neurol.* 2021 Aug 19;12:697923. doi: 10.3389/fneur.2021.697923
38. Eren O, Schankin CJ. Insights into pathophysiology and treatment of visual snow syndrome: A systematic review. *Prog Brain Res.* 2020;255:311-26. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.05.020. Epub 2020 Jun 15.
39. Puledda F, Vandenbussche N, Moreno-Ajona D, et al. Evaluation of treatment response and symptom progression in 400 patients with visual snow syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2022 Sep;106(9):1318-24. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318653. Epub 2021 Oct 16.
40. Traber GL, Piccirelli M, Michels L. Visual snow syndrome: a review on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2020 Feb;33(1):74-8. doi: 10.1097/WCO.0000000000000768
41. Sampatakakis SN, Lymperopoulos L, Mavridis T, et al. Visual snow: A systematic review and a case series. *Cephalalgia.* 2022 Nov;42(13):1409-19. doi: 10.1177/03331024221118917. Epub 2022 Aug 9.
42. Екушева ЕВ. Ламотриджин в терапии хронических болевых синдромов.

- Медицинский алфавит.* 2020;(22):5-8. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-5-8 [Ekusheva EV. Lamotrigine in treatment of chronic pain syndromes. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet.* 2020;(22):5-8. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-5-8 (In Russ.)].
43. Григорьева ВН, Машкович КА. Метаморфопсия в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-111-116 [Grigoryeva VN, Mashkovich KA. Metamorphopsia in neurological practice. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):111-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-111-116 (In Russ.)].
44. Шайдеггер ЮМ, Клименко ТВ. Персистирующее расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами (HPPD): обзор литературы. *Вопросы наркологии.* 2021;8(203):23-38. doi: 10.47877/0234-0623_2021_08_23 [Scheidegger YuM, Klimenko TV. Hallucinogen persistent perception disorder (HPPD): a literature review. *Voprosy narkologii = Journal of Addiction Problems.* 2021;8(203):23-38. doi: 10.47877/0234-0623_2021_08_23 (In Russ.)].
45. Жмылёва ПВ, Табеева ГР, Сергеев АВ. Детские эквиваленты мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-94-100 [Zhmylyova PV, Tabeeva GR, Sergeev AV. Pediatric migraine equivalents. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-94-100 (In Russ.)].

46. Табеева ГР, Кацарава З, Амелин АВ и др. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов — пользователей Web 2.0. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):73-84. [Tabeeva GR, Katsarava Z, Amelin AV, et al. New in understanding the burden of migraine: semantic analysis of the voice of Russian patients — users of Web 2.0. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):73-84. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84 (In Russ.)].
47. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
48. Кулеш АА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 [Kulesh AA, Parfenov VA. Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.05.2023/12.07.2023/14.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Камаева А.С. <https://orcid.org/0009-0006-5550-1277>
Кирьянова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств



Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Москва
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

В настоящее время известно, что воспалительные механизмы участвуют в нейрональном повреждении и формировании сопряженных психических нарушений, однако большинство работ было сосредоточено главным образом на цитокинах и других маркерах воспаления, являющихся трудно воспроизводимыми и мало экономически выгодными для использования в клинической практике. В то же время другими крайне важными показателями системного воспалительного процесса являются циркулирующие клетки крови и изменения их числа, состава и соотношения. В соматическом звене уже используются гематологические коэффициенты системного воспаления (ГКСВ): нейтрофильно-лимфоцитарное, моноцитарно-лимфоцитарное и тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления и системной воспалительной реакции. В рамках психопатологии ГКСВ требуют дополнительного изучения, что заставляет подробнее обратить внимание на возможные механизмы, лежащие в основе их изменений. В статье содержатся данные о вкладе каждого отдельного клеточного элемента в механизм нейровоспаления и нейродегенерации, а также их роли в формировании психопатологических процессов.

Ключевые слова: нейродегенерация; системное воспаление; гематологические коэффициенты; биомаркеры.

Контакты: Григорий Викторович Рукавишников; grigory_v_r@mail.ru

Для ссылки: Горбунова АП, Рукавишников ГВ, Касьянов ЕД, Мазо ГЭ. Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-72-78

The role of cellular immunity and systemic inflammation indices in the pathogenetic mechanisms of mental disorders

Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Mazo G.E.

*Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Moscow
10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990, Russia*

To date, inflammatory mechanisms are known to be involved in neuronal damage and increased risk of associated mental disorders, but most previous work has focused primarily on cytokines and other inflammatory markers that are difficult to replicate and not economically feasible for use in routine clinical practice. Other extremely important indicators of the systemic inflammatory process are circulating blood cells and changes in their number, composition, and ratio. Hematologic indices of systemic inflammation (HISI) are already used in somatic specialties: neutrophil-lymphocyte (NLR), monocyte-lymphocyte (MLR) and platelet-lymphocyte (PLR) ratios, as well as the Systemic Immune Inflammation Index (SII) and the System Inflammation Response Index (SIRI). In the context of psychopathology, the HISI require additional investigation, which makes it necessary to pay more attention to the possible mechanisms underlying their changes. The article provides data on the contribution of each cellular element to the mechanism of neuroinflammation and neurodegeneration and on their role in the development of psychopathological processes.

Keywords: neurodegeneration; systemic inflammation; hematological indices; biomarkers.

Contact: Grigory Viktorovich Rukavishnikov; grigory_v_r@mail.ru

For reference: Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of cellular immunity and systemic inflammation indices in the pathogenetic mechanisms of mental disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-72-78

В настоящее время растет число сведений о роли нейродегенеративного компонента и иммунной системы в механизмах развития психических расстройств [1]. Активное участие в этиопатогенезе различных форм психической патологии (шизофрения, аффективные расстройства, нейродегенеративные заболевания и др.) было установлено как для комплексных воспалительных процессов и пу-

тей в целом, так и для отдельных их элементов [2]. При этом воспаление в таких случаях носит системный характер, затрагивая не только центральную нервную систему (ЦНС), но и другие системы организма, и способствует самым разнообразным процессам нейронального повреждения (нейродегенерации, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера — ГЭБ, активации глияльных

клеток и пр.) [2]. Вне зависимости от характера вовлеченных механизмов поражения нервных клеток воспаление при психических расстройствах всегда сопряжено с комплексным каскадом биохимических реакций, проявления которых могут выражаться в изменении определенных лабораторных показателей. Так, при аффективных расстройствах зачастую отмечается повышение уровней белков острой фазы, провоспалительных хемокинов и цитокинов, молекул адгезии [3]. Несмотря на это, данные показатели пока не продемонстрировали достаточной специфичности и валидности при использовании в диагностике. В то же время другими крайне важными показателями системного воспалительного процесса являются циркулирующие клетки крови и изменения их числа, состава и соотношения [4].

К основным клеточным элементам иммунной системы относятся нейтрофилы, лимфоциты и моноциты, с учетом задействования в воспалении процессов свертывания важную роль также играет тромбоцитарное звено. При оценке их соотношений на сегодняшний день интерес в психиатрии вызывают такие показатели, как нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SII; количество тромбоцитов × количество нейтрофилов / количество лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI; количество нейтрофилов × количество моноцитов / количество лимфоцитов). Значимым является то, что при расчете указанных соотношений учитываются оба звена иммунитета — как неспецифический, врожденный, так и специфический, приобретенный в результате столкновения иммунных клеток с чужеродными антигенами.

Данные гематологические коэффициенты уже описаны и используются в соматическом звене [5], однако в рамках психопатологии требуют дополнительного изучения и более детального рассмотрения. Растущий интерес к возможности использования клеточных коэффициентов в психиатрической практике заставляет подробнее обратить внимание на возможные механизмы, лежащие в основе их изменений.

В связи с этим целью данного обзора было систематизировать сведения о роли клеточных элементов системного воспаления и их коэффициентов в механизмах формирования психических расстройств.

Роль иммунных клеток в развитии психических расстройств

В настоящее время известно, что каждый из клеточных элементов иммунной системы играет определенную роль в воспалительных механизмах, участвующих в нейрональном повреждении и формировании сопряженных психических нарушений.

Нейтрофилы

Нейтрофилы — клетки врожденного иммунитета, они неспецифичны и первыми реагируют на вторжение чужеродного агента и воспаление тканей [6]. Данный тип клеток выполняет фагоцитарную функцию и функцию апоптоза, а регуляция их выработки и взаимодействие подтипов происходят путем высвобождения цитокинов и других воспа-

лительных молекул. Нейтрофилия при воспалении обусловлена опосредованной цитокинами экспрессией лигандов для молекул клеточной адгезии нейтрофилов эндотелиальными клетками, их демаргинацией, антиапоптотической передачей сигналов и усиленной пролиферацией костного мозга эндогенными факторами роста (G-CSF), а также аутоактивацией путем выработки цитокинов, хемокинов, лейкотриенов и простагландинов [6]. Повышенное количество нейтрофилов отражает интенсивность воспалительной реакции [6].

При активации нейтрофилов и повышении уровня С-реактивного белка (СРБ) данные клетки могут воздействовать на плотные контакты, нарушая их герметичность, что способствует прохождению провоспалительных цитокинов, антинейрональных аутоантител или клеток периферической крови через ГЭБ и их непосредственному влиянию на функцию мозга. Вследствие этого нарушения серотонинергической, глутаматергической, норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии могут быть вызваны провоспалительными цитокинами либо непосредственно, либо путем модуляции кинуренинового пути метаболизма триптофана [7].

Активно участвуют нейтрофилы и в процессах нейродегенерации. Так, уровни определенных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), заметно повышены при болезни Альцгеймера (БА) и хорошо коррелируют с возникновением психоневрологических проявлений [8]. Более того, известно, что ФНО α оказывает эффект, способствующий длительному выживанию нейтрофилов, посредством высвобождения интерлейкина 9 (ИЛ9) через NF- κ B-зависимый путь [9]. Это может объяснить повышенное количество нейтрофилов у пациентов с БА.

Сами нейтрофилы также являются важными компонентами патогенеза БА. Они высвобождают повышенное количество активных форм кислорода, что, в свою очередь, снижает уровень тканевых ингибиторов металлопротеиназы (TIMP1), тем самым активируя матриксную металлопротеиназу 9 (ММП9) и повышая проницаемость ГЭБ за счет нарушения плотных контактов [10]. Поскольку нейродегенеративный компонент, пусть и в менее выраженной степени, выявлен и для остальных видов психических расстройств (аффективные расстройства, шизофрения) [11], справедливо будет предположить, что сходные процессы повреждения ГЭБ и нейронов при участии нейтрофилов характерны и для данных заболеваний тоже.

Лимфоциты

Лимфоциты являются важной частью приобретенного иммунитета, образуя ядро адаптивной иммунной системы. Не менее значимая функция лимфоцитов — участие их в формировании когнитивных функций, в том числе в нейрогенезе взрослого (сформированного) головного мозга: было обнаружено, что дисфункция активности иммунных клеток приводила к нарушению нейрогенеза гиппокампа, а затем — к возможному нарушению когнитивных способностей, связанных с ним [12]. Помимо этого, в опытах с лабораторными животными было продемонстрировано, что аутоиммунные Т-клетки, специфичные к основному белку миелина, могут защищать поврежденные нейроны ЦНС от вторичной дегенерации [13], а также определять исход повреждения ЦНС [14].

Несмотря на протективную роль иммуноцитов в гомеостазе ЦНС, показано, что именно дисфункция иммунной системы является одним из патогенетических факторов развития психической патологии [3]. Вероятным проявлением данного процесса выступает снижение относительно числа лимфоцитов, которое происходит за счет их маргинации и перераспределения в ретикулоэндотелиальной системе, печени и лимфатической системе, а также их ускоренного апоптоза [15]. Ответственной за это считается высокая концентрация в сыворотке катехоламинов, пролактина и кортизола, высвобождаемых в кровоток при стрессе [15].

Многие работы, касающиеся нарушения иммунного ответа при психических расстройствах [16], описывают явление ускоренного апоптоза лимфоцитов, в частности Т-клеток. Одним из возможных вариантов подобного нарушения жизненного цикла указанных иммуноцитов в рамках аффективной патологии считается истощение триптофана за счет чрезмерной активации цитокинами фермента индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO). Последний отвечает за расщепление триптофана до метаболита кинуренина, обладающего депрессогенными свойствами. Также немаловажна роль триптофана в качестве стимулятора пролиферации Т-клеток, в отсутствие которого происходит усиление апоптотических процессов. Помимо этого, значимым регулятором активности Т-лимфоцитов является 5-НТ, снижение уровня которого нарушает баланс между протективной и повреждающей функцией Т-лимфоцитов [17]. Кроме того, хроническое воздействие провоспалительных цитокинов (ФНО α) может способствовать нарушению регуляции генов апоптоза Т-клеток [18].

Как известно, депрессивное расстройство характеризуется гиперфункцией гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), вклад которой в нарушение иммунитета до сих пор является предметом обсуждения. Считается, что глюкокортикоиды обладают иммуносупрессивным действием, однако было отмечено отсутствие взаимосвязи между реакцией Т-клеток на стимуляцию фитогемагглютининовым (РНА), конканавалиновым А (ConA) митогенами и митогеном лаконоса (PWM) у пациентов с депрессией и измененным уровнем кортизола [19], а также продемонстрирована сниженная чувствительность данного типа лимфоцитов к действию гормонов ГГТ-оси: снижение реакции Т-лимфоцитов у больных (нарушение транспорта иммуноцитов из крови в ткани и лимфатические узлы) при сравнении пациентов с терапевтически резистентной депрессией и группы контроля [20].

Вероятно, нарушение реагирования Т-лимфоцитов на глюкокортикоиды связано со сниженной экспрессией GR-рецепторов, которая частично объясняется воздействием воспалительных цитокинов — ИЛ1 и интерферона α (ИФН α) [21].

Другим возможным механизмом снижения уровня лимфоцитов периферической сосудистой системы является высвобождение микроглией ФНО α , стимулирующего хемотаксацию (за счет усиления выработки ИЛ8 эндотелием головного мозга) и адгезию лимфоцитов (путем активации β -рецептора ИЛ8) [22]. За счет дальнейшего снижения целостности плотных соединений ГЭБ миграция лимфоцитов в ЦНС облегчается — указанные изменения были в первую очередь отмечены при нейродегенеративных процессах (в частности, той же БА) [23].

Не менее важным является и взаимодействие системы комплемента и Т-клеток: описано, что совместная активация рецептора комплемента CD46 и рецептора Т-клеток способствует секреции последними на начальных этапах иммунного ответа провоспалительного ИФН γ , а в последующем — противовоспалительного ИЛ10, что происходит лишь при высоких концентрациях ИЛ2 [24]. ИЛ2 стимулирует пролиферацию иммуноцитов, которые, в свою очередь, выделяют ИЛ2. Однако описано, что при депрессивном расстройстве выработка ИЛ2 снижается [25], что приводит к сохраняющемуся системному воспалению.

Стоит отметить, что значительной трудностью в изучении роли лимфоцитов в механизмах психических расстройств является принадлежность данных клеток к приобретенному иммунитету. В связи с этим их особенности могут очень выражено варьировать индивидуально в зависимости от триггеров иммунной системы, с которыми пересекается индивид в течение жизни.

Тромбоциты

Тромбоциты, являясь одними из основных компонентов процесса свертывания крови, также играют важную роль в процессе нейровоспаления. Они содержат различные провоспалительные молекулы: металлопротеиназы, нарушающие ГЭБ и способствующие образованию комплексов тромбоцит–нейтрофил, хемокины, цитокины и другие молекулы, модулирующие иммунную и воспалительную реакцию [26]. Клетки также регулируют проницаемость эндотелия и миграцию нейтрофилов и макрофагов в зону повреждения.

Помимо этого, тромбоциты содержат значительное количество серотонина (более 99% в организме), поглощение, хранение и метаболизм которого постоянно изменяются [27]. Стоит упомянуть, что тромбоциты характеризуются биохимическим сходством этих процессов с центральными серотонинергическими нейронами [28], а транспортер серотонина указанных форменных элементов кодируется тем же геном, что и транспортер в клетках головного мозга [29]. Серотонин же, в свою очередь, способен стимулировать лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, тем самым влияя на высвобождение цитокинов [30] и объединяя все основные клеточные элементы иммунитета в единую систему.

В рамках исследований функциональных свойств тромбоцитов у пациентов с депрессивным расстройством оценивались уровень серотонина, количество (плотность) и чувствительность серотониновых рецепторов, а также функции транспортера серотонина, однако результаты отличаются своей гетерогенностью [27]. В частности, в некоторых статьях говорится об увеличении плотности рецепторов серотонина на тромбоцитах пациентов с депрессией, но отмечено это было преимущественно для женщин и не во всех проведенных исследованиях.

Что касается чувствительности 5-НТ-рецепторов, было обнаружено, что в большинстве, но не во всех исследованиях серотонин действительно инициирует более выраженную реакцию агрегации или более надежную сигнальную реакцию в тромбоцитах у пациентов с депрессией, чем у контрольных субъектов [31].

Аналогичным образом можно оценить данные об исследовании транспортера серотонина (SERT) на тромбоцитах пациентов: новозеландский метаанализ [32] пока-

зал снижение связывания [^3H]-имипрамина у пациентов с депрессией, однако исследования с использованием [^3H]-пароксетина не показали значимых различий с контролем [33].

Относительно активности ГГТ-оси стоит упомянуть увеличение количества α_2 -адренорецепторов тромбоцитов у пациентов с депрессией [34], а также аномальную реактивность тромбоцитов в ответ на лиганды α_2 -адренергических рецепторов [35].

Моноциты

Вклад моноцитов в развитие патологий ЦНС изучен меньше всего, однако последние данные показывают, что циркулирующие макрофаги и дендритные клетки, образующиеся из моноцитов, могут мигрировать в ЦНС при хронических нейровоспалительных состояниях. Данные нескольких исследований связывают активацию моноцитов с патофизиологией различных психических расстройств, включая рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство (БАР) [36]. Также существуют работы, свидетельствующие об изменениях функционального состояния моноцитов при депрессивном расстройстве [37].

Моноциты также служат предшественниками для ряда клеток миелоидного происхождения — макрофагов, дендритных клеток и микроглии [38]. Классическим воспалительным фенотипом макрофагов является M1, формирующийся при стимуляции липополисахаридами и ИФН γ или ФНО α . Данный тип клеток вырабатывает провоспалительные цитокины (ИЛ1 β , ИЛ6 и ФНО α) и стимулирует Т-хелперные лимфоциты [38].

Уже упомянутый ИЛ6 в основном продуцируется моноцитами, макрофагами M1 и активированными тучными клетками. Нарушение регуляции ИЛ6 в головном мозге, вероятно, приводит к нарушению клеточной адгезии, миграции, а в результате — к дисфункциональному образованию синапсов, в также дисбалансу в возбуждающей (опосредованной глутаматом) и тормозящей (опосредованной гамма-аминомасляной кислотой — ГАМК) нейротрансмиссии [39]. Нарушение функционального равновесия между возбуждением и торможением может способствовать дисфункции ГАМК-ергической системы ЦНС, которая активно вовлечена в патофизиологию психических расстройств — шизофрении, депрессивного расстройства и тревоги [40].

Гематологические коэффициенты

Патологические процессы в организме зачастую сопряжены с изменением количественных показателей основных описанных выше клеточных линий. В связи с этим для оценки выраженности иммунного ответа и системного воспалительного процесса в клинической практике был введен ряд расчетных соотношений данных клеток в виде гематологических коэффициентов системного воспаления (ГКСВ): NLR, MLR, PLR, SII и SIRI.

За последние годы гематологические коэффициенты постепенно стали все чаще использоваться для клинической диагностики и прогнозирования течения соматических, в частности инфекционных, заболеваний, а NLR и PLR были предложены в качестве индикаторов системного воспаления и наличия инфекции [41]. В настоящее время известно, что NLR является важным показателем, отражающим активацию воспалительных клеток. Повышенный

NLR часто указывает на повышенную регуляцию нейтрофилов и усиление интенсивности их воздействия у пациентов. Так, при оценке инфекционных заболеваний исследования показали, что чем больше значение NLR, тем больше тяжесть пневмонии. Другие исследования показали, что PLR отражает степень активации тромбоцитов, связанную с инфекционными, гематологическими и иммунными заболеваниями. Чем выше PLR, тем выше степень активации тромбоцитов в данных случаях [42].

Также хорошо известно, что системная воспалительная реакция связана с изменениями в циркулирующих лейкоцитах, особенно с наличием нейтрофилии с относительной лимфоцитопенией [5]. Кроме того, гематологические тесты регулярно проводятся у онкологических больных в различных клинических ситуациях и в этом качестве представляют собой легко измеримый объективный параметр, способный выражать тяжесть системной воспалительной реакции у онкологических больных [43].

MPV является не только мерой активации тромбоцитов, но также предиктором состояния воспаления и будущего прогноза его течения [44]. Некоторые гормональные и иммунные агенты влияют на созревание тромбопоэтических клеток и высвобождение тромбоцитов в кровотоки. По-видимому, размер циркулирующих тромбоцитов зависит от интенсивности системного воспаления и курса противовоспалительного лечения. MPV является отражением как провоспалительных, так и протромботических состояний, при которых тромбопоэз регулируют тромбопоэтин и многочисленные воспалительные цитокины (например, ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α) [45].

Тромбоциты являются специфическим воспалительным маркером первой линии, который регулирует такие параметры, как проницаемость эндотелия и рекрутирование нейтрофилов и макрофагов, а PLR может прогнозировать воспалительную реакцию при расстройствах настроения [46]. Существует несколько исследований, изучающих уровни PLR у пациентов с биполярным расстройством, и их результаты противоречивы. В метаанализе сообщалось о более высоких значениях PLR у пациентов с БАР по сравнению с контрольной группой [46]. Однако в исследовании I. Inanli и соавт. [47] не было обнаружено различий между пациентами с БАР и контрольной группой по значениям PLR, что указывает на необходимость дальнейшей работы в заданном направлении.

Обсуждение

Долгое время ЦНС рассматривалась как обладающая иммунными привилегиями и существующая в изоляции от периферической иммунной системы. Данная гипотеза возникла, в первую очередь, в результате утверждения, что аллогенные трансплантаты в головном мозге не отторгаются (что, однако, было частично опровергнуто в том же опыте), а также экспериментов, демонстрирующих отсутствие классического иммунного ответа при введении липополисахаридов бактерий в ткань головного мозга [48, 49]. В дальнейшем, как подтверждение этой идеи, были обнаружены гистологически специфичный ГЭБ, отсутствие в ЦНС классических антигенпрезентирующих клеток и экспрессии главного комплекса гистосовместимости I и II на клетках паренхимы, а также отсутствие лимфатических сосудов [50].

Однако в настоящее время становится ясным, что данное представление о структуре ЦНС является чрезмерно упрощенным. Во-первых, существует связь между мозгом и центральными иммунными органами, а отток цереброспинальной жидкости происходит в том числе к дренажным лимфатическим узлам [51]. С другой стороны, ГЭБ обладает селективной проницаемостью, сосудистое сплетение мозга активно участвует в поддержании и восстановлении гомеостаза ЦНС, а адаптивный иммунитет играет роль в поддержании функции мозга на протяжении всей жизни [52, 53]. Интересным на сегодняшний день является и исследование возможных путей миграции иммунных клеток из костного мозга к твердой мозговой оболочке [54].

Появляется все больше данных о том, что периферическая иммунная система вовлечена в формирование психических заболеваний, а также результатов исследований, определяющих роль отдельных форменных элементов в механизмах нейровоспаления. В то же время растет число работ, подтверждающих наличие процесса нейродегенерации у больных с психическими расстройствами. В частности, у пациентов с БАР наблюдается большая атрофия в префронтальной, височной и затылочной коре [55]. Также большой интерес представляет вклад дендритных клеток, одних из ключевых участников процесса нейродегенерации, в механизм нейровоспаления при аффективных расстройствах [56], а начало БА и болезни Паркинсона с депрессивной симптоматикой [57, 58] может указывать на первые проявления активации микроглии уже при аффективных нарушениях [59, 60]. Это дает основания предполагать возможность разработки этиологически обоснованных маркеров психической патологии.

До недавнего времени большинство работ, оценивающих изменения в иммунном статусе пациентов с психическими расстройствами, было сосредоточено главным образом на цитокинах и других маркерах воспаления (на-

пример, СРБ, ФНО α , ИЛ1, ИЛ6 и т. д.). Несмотря на демонстрируемую валидность и специфичность данных лабораторных показателей, они являются с трудом воспроизводимыми и мало экономически выгодными для использования в рутинной практике, что вновь подчеркивает актуальность проблемы поиска биомаркеров психической патологии.

Как было рассмотрено выше, психические заболевания в большинстве случаев сопряжены с развитием процессов нейродегенерации и комплексного нейронального повреждения, которое обусловлено в том числе и хронически протекающими воспалительными процессами, носящими системный характер. На основании этого показатели клеточного иммунитета и их динамические изменения могут быть использованы как один из перспективных инструментов оценки механизмов формирования психической патологии и ее связи с процессами системного воспаления. ГКСВ — экономически доступный и простой метод оценки, который уже продемонстрировал свою эффективность в различных областях соматической медицины. Однако в области нейропсихиатрии количество работ по изучению данных коэффициентов пока весьма незначительно, хотя представленные данные указывают на то, что дальнейшее их изучение патогенетически обоснованно и может быть перспективным.

Заключение

Основываясь на приведенных в обзоре данных о роли механизмов нейродегенерации и иммунологических путях формирования психопатологии, а также опыте использования ГКСВ врачами других специальностей, можно предположить их положительные перспективы использования и в психиатрии. С этой целью целесообразно проведение дальнейших качественных исследований по применению ГКСВ в психиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williams JA, Burgess S, Suckling J, et al. Inflammation and Brain Structure in Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(5):498–507. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0407
- Bulut NS, Yorguner N, Carkaxhiu Bulut G. The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2021;75(8):624–32. doi: 10.1080/08039488.2021.1919201
- Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(9):1623–36. doi: 10.1007/s00213-016-4214-0
- Inaltekin A, Yagci I. Evaluation of Simple Markers of Inflammation and Systemic Immune Inflammation Index in Schizophrenia, Bipolar Disorder Patients and Healthy Controls. *Turk Psikiyatri Derg*. 2023 Spring;34(1):11–5 (In Engl., Turkish). doi: 10.5080/u26248
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
- Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1618–31. doi: 10.1093/rheumatology/keq045
- Singh D, Guest PC, Dobrowolny H, et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. *J Neuroinflammation*. 2022 Apr 4;19(1):74. doi: 10.1186/s12974-022-02429-7
- Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77(3):212–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225ae07
- Cowburn AS, Deighton J, Walmsley SR, Chilvers ER. The survival effect of TNF-alpha in human neutrophils is mediated via NF-kappa B-dependent IL-8 release. *Eur J Immunol*. 2004;34(6):1733–43. doi: 10.1002/eji.200425091
- Pun PB, Lu J, Mochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic Res*. 2009;43(4):348–64. doi: 10.1080/10715760902751902
- Ceylan MF, Tural Hesapcioglu S, Kanoglu Yükksekaya S, et al. Changes in neurofilament light chain protein (NEFL) in children and adolescents with Schizophrenia and Bipolar Disorder: Early period neurodegeneration. *J Psychiatr Res*. 2023;161:342–7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.03.027
- Ziv Y, Schwartz M. Immune-based regulation of adult neurogenesis: implications for learning and memory. *Brain Behav Immun*. 2008;22(2):167–76. doi: 10.1016/j.bbi.2007.08.006

13. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, et al. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med*. 1999;5(1):49-55. doi: 10.1038/4734
14. Yoles E, Hauben E, Palgi O, et al. Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma. *J Neurosci*. 2001;21(11):3740-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-11-03740.2001. Erratum in: *J Neurosci*. 2001 Aug 1;21(15):1a.
15. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1230-51. doi: 10.1097/00003246-199907000-00002
16. Szuster-Ciesielska A, Slotwinska M, Stachura A, et al. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(3):686-94. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.012
17. Toben C, Baune BT. An Act of Balance Between Adaptive and Maladaptive Immunity in Depression: a Role for T Lymphocytes. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(4):595-609. doi: 10.1007/s11481-015-9620-2
18. Hong S, Kim EJ, Lee EJ, et al. TNF- α confers resistance to Fas-mediated apoptosis in rheumatoid arthritis through the induction of soluble Fas. *Life Sci*. 2015;122:37-41. doi: 10.1016/j.lfs.2014.12.008
19. Cosyns P, Maes M, Vandewoude M, et al. Impaired mitogen-induced lymphocyte responses and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressive disorders. *J Affect Disord*. 1989;16(1):41-8. doi: 10.1016/0165-0327(89)90054-2
20. Bauer ME, Papadopoulos A, Poon L, et al. Dexamethasone-induced effects on lymphocyte distribution and expression of adhesion molecules in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res*. 2002;113(1-2):1-15. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00243-3
21. Pace TW, Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Oct;1179:86-105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04984.x
22. Liu YJ, Guo DW, Tian L, et al. Peripheral T cells derived from Alzheimer's disease patients overexpress CXCR2 contributing to its transendothelial migration, which is microglial TNF- α -dependent. *Neurobiol Aging*. 2010 Feb;31(2):175-88. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.024
23. Sayed A, Bahbah EI, Kamel S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: Current understanding and potential applications. *J Neuroimmunol*. 2020;349:577398. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577398
24. Cardone J, Le Fric G, Vantourout P, et al. Complement regulator CD46 temporally regulates cytokine production by conventional and unconventional T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(9):862-71. doi: 10.1038/ni.1917
25. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):182-8. doi: 10.1038/sj.mp.4000436
26. Horstman LL, Jy W, Ahn YS, et al. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J Neuroinflammation*. 2010 Feb 3;7:10. doi: 10.1186/1742-2094-7-10
27. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J*. 2009;39(1):38-43. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01794.x
28. Palmar M, Marciano A, Castejon O. Fine structural alterations of blood platelets in depression. *Biol Psychiatry*. 1997;42(10):965-8. doi: 10.1016/S0006-3223(97)00348-X
29. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem*. 1993;60(6):2319-22. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb03522.x
30. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med*. 2017 Jul 20;4:48. doi: 10.3389/fcvm.2017.00048. eCollection 2017.
31. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;113(3-4):322-7. doi: 10.1007/BF02245204
32. Ellis PM, Salmond C. Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 1994;36(5):292-9. doi: 10.1016/0006-3223(94)90626-2
33. D'haenen H, De Waele M, Leysen JE. Platelet 3H-paroxetine binding in depressed patients. *Psychiatry Res*. 1988;26(1):11-7. doi: 10.1016/0165-1781(88)90082-0
34. Garcia-Sevilla JA, Zis AP, Hollingsworth PJ, et al. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in major depressive disorder. Binding of tritiated clonidine before and after tricyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(12):1327-33. doi: 10.1001/archpsyc.1981.01780370029003
35. Garcia-Sevilla JA, Padro D, Giralt MT, et al. Alpha 2-adrenoceptor-mediated inhibition of platelet adenylate cyclase and induction of aggregation in major depression. Effect of long-term cyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(2):125-32. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810140025005
36. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2016 Jun 3;10:144. doi: 10.3389/fncel.2016.00144
37. Simon MS, Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, et al. Monocyte mitochondrial dysfunction, inflammaging, and inflammatory pyroptosis in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;111:110391. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110391
38. Italiani P, Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front Immunol*. 2014 Oct 17;5:514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514. eCollection 2014.
39. Lampiasi N, Bonaventura R, Deidda I, et al. Inflammation and the Potential Implication of Macrophage-Microglia Polarization in Human ASD: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 31;24(3):2703. doi: 10.3390/ijms24032703
40. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019 Apr 3;102(1):75-90. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.013
41. Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(9):513-6. doi: 10.4149/BLL_2017_099
42. Zheng HH, Xiang Y, Wang Y, et al. Clinical value of blood related indexes in the diagnosis of bacterial infectious pneumonia in children. *Transl Pediatr*. 2022;11(1):114-9. doi: 10.21037/tp-21-568
43. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010
44. Zhao CN, Mao YM, Wang P, et al. Lack of association between mean platelet volume and disease activity in systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(9):1635-41. doi: 10.1007/s00296-018-4065-6
45. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58. doi: 10.2174/138161211795049804
46. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt A):229-36. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.012
47. Inanli I, Aydin M, Caliskan AM, Eren I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2019;73(6):372-9. doi: 10.1080/08039488.2019.1640789
48. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol*. 1948;29(1):58-69.

49. Andersson PB, Perry VH, Gordon S. The acute inflammatory response to lipopolysaccharide in CNS parenchyma differs from that in other body tissues. *Neuroscience*. 1992;48(1):169-86. doi: 10.1016/0306-4522(92)90347-5
50. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol*. 2005;26(9):485-95. doi: 10.1016/j.it.2005.07.004
51. Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today*. 1992;13(12):507-12. doi: 10.1016/0167-5699(92)90027-5
52. Baruch K, Schwartz M. CNS-specific T cells shape brain function via the choroid plexus. *Brain Behav Immun*. 2013;34:11-6. doi: 10.1016/j.bbi.2013.04.002
53. Castro Dias M, Mapunda JA, Vladymyrov M, Engelhardt B. Structure and Junctional Complexes of Endothelial, Epithelial and Glial Brain Barriers. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 29;20(21):5372. doi: 10.3390/ijms20215372
54. Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. *Science*. 2021;373(6553):eabf7844. doi: 10.1126/science.abf7844
55. Degraff Z, Souza GS, Santos NA, et al. Brain atrophy and cognitive decline in bipolar disorder: Influence of medication use, symptomatology and illness duration. *J Psychiatr Res*. 2023;163:421-9. doi: 10.1016/j.jpsy-chires.2023.05.074
56. Leite Dantas R, Freff J, Ambree O, et al. Dendritic Cells: Neglected Modulators of Peripheral Immune Responses and Neuroinflammation in Mood Disorders? *Cells*. 2021 Apr 19;10(4):941. doi: 10.3390/cells10040941
57. Tan EYL, Köhler S, Hamel REG, et al. Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis of Clinical and Community-Based Studies. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(4):1319-29. doi: 10.3233/JAD-180513
58. Wang S, Mao S, Xiang D, Fang C. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;86:186-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.025
59. Hamelin L, Lagarde J, Dorothee G, et al. Distinct dynamic profiles of microglial activation are associated with progression of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(6):1855-70. doi: 10.1093/brain/awy079
60. Ghadery C, Koshimori Y, Christopher L, et al. The Interaction Between Neuroinflammation and β -Amyloid in Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. 2020;57(1):492-501. doi: 10.1007/s12035-019-01714-6

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.06.2023/29.08.2023/31.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Горбунова А.П. <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Рукавишников Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Касьянов Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Диагностика и терапия депрессий в парадигме восстановления социального функционирования



Усов Г.М.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

С момента появления первых антидепрессантов представления о целях долгосрочной терапии депрессий претерпели существенные изменения. Приоритет купирования актуальной депрессивной симптоматики с обрывом текущего эпизода, доминировавший в 1960–1980-е годы, был перенесен на достижение ремиссии в начале 1990-х, а затем на достижение функционального выздоровления в середине 2010-х. Проявлением всеобщего признания нового подхода к терапии депрессий стало включение нарушений функционирования в диагностические критерии депрессивного эпизода в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. В основе смены терапевтических парадигм лежали достижения в области психофармакологии, благодаря которым появились антидепрессанты с принципиально новым механизмом действия, обеспечивающим большую широту терапевтического эффекта в сочетании с более благоприятным профилем переносимости. Агомелатин обеспечивает гармоничную и полную редукцию симптомов депрессии, в том числе резистентных к действию других антидепрессантов, а также достижение стойкой клинической и функциональной ремиссии высокого качества, т. е. делает возможным достижение всех трех целей терапии.

Ключевые слова: депрессия; функциональное выздоровление; антидепрессанты; агомелатин.

Контакты: Григорий Михайлович Усов; usovgm@list.ru

Для ссылки: Усов ГМ. Диагностика и терапия депрессий в парадигме восстановления социального функционирования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):79–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-79-86

Diagnosis and treatment of depression according to the functional recovery paradigm

Usov G.M.

Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Omsk
12, Lenina St., Omsk 644099, Russia

Since the appearance of the first antidepressants, ideas about the goals of long-term treatment of depression have changed considerably. The prevailing priority in the 1960s to 1980s of relieving current depressive symptoms and ending the current episode — shifted to achieving remission in the early 1990s and functional recovery in the mid-2010s. The general recognition of a new approach to the treatment of depression is reflected in the inclusion of functional disorder in the ICD-11 diagnostic criteria for a depressive episode. The paradigm shift in therapy has been driven by advances in the field of psychopharmacology that have led to the development of antidepressants with a fundamentally new mechanism of action that provides a broader therapeutic effect combined with a more favorable tolerability profile. Agomelatine provides a harmonious and complete reduction of depression symptoms, including those resistant to other antidepressants, and a stable clinical and functional remission of high quality, i.e., it allows the achievement of all three therapeutic goals.

Keywords: depression; functional recovery; antidepressants; agomelatine.

Contact: Grigory Mikhailovich Usov; usovgm@list.ru

For reference: Usov GM. Diagnosis and treatment of depression according to the functional recovery paradigm. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):79–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-79-86

Создание концепции «маниакально-депрессивного помешательства» и выделение его из общей группы психозов связано с именем Е. Краепелин [1]. В шестом издании своего руководства он отграничил маниакально-депрессивный психоз от группы состояний, позже названных шизофренией, опираясь на особенности клинических проявлений, закономерности течения и отдаленные исходы заболеваний. Основными признаками маниакально-депрессивного помешательства Краепелин называл периодическое течение, проявляющееся преимущественно расстройствами настроения и не приводящее к слабоумию даже у людей с тяжёлыми формами и длительным течением [2, 3].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):79–86

Несмотря на первостепенное значение благоприятного исхода для отграничения аффективных психозов от шизофренических, Е. Краепелин отмечал, что «...длительность меланхолии обычно превышает несколько месяцев и даже лет. Среди моих пациентов в большинстве случаев излечение наступало через 9–12 мес; однако практически у каждого третьего больного заболевание длилось более 1 года» [4]. Учитывая колоссальный авторитет Краепелин, в первой половине XX в. депрессия безоговорочно считалась хроническим или даже пожизненным заболеванием, требующим постоянного лечения.

Первый этап эволюции антидепрессивной терапии: купирование симптоматики

Революция в области психофармакологии привела к появлению эффективных препаратов для лечения депрессии, которые позволяли достичь значительного улучшения состояния пациента в течение нескольких недель. Одновременно с развитием медикаментозной терапии депрессии отмечался значительный прогресс в разработке новых подходов в психотерапии этого заболевания, которые также были направлены на краткосрочное вмешательство и основаны на когнитивно-поведенческой терапии, разработанной Aaron T. Beck, и межличностной терапии Gerald I. Klerman и Myrna M. Weissman. Таким образом, достижения в области фармакологии и психотерапии депрессии пошатнули представления о ней: депрессия стала рассматриваться как заболевание, подобное банальной респираторной инфекции, для лечения которого достаточно краткосрочной терапии [5, 6].

Однако в более поздних исследованиях были получены убедительные данные о справедливости замечаний Краепелин о том, что депрессия — скорее хроническое расстройство, которое не так легко излечивается. Проведенное в Национальном институте психического здоровья США (National Institute of Mental Health, NIMH) длительное изучение больных депрессией в рамках Программы сотрудничества по психобиологии депрессии позволило установить, что примерно $\frac{2}{3}$ из них излечились в течение первого года после обращения. Через 5 лет наблюдения ремиссия отмечалась более чем у половины пациентов, при этом у каждого восьмого больного симптомы сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, а каждый третий случай расценивался как излечение, т. е. стабильное состояние без рецидивов после первого эпизода депрессии. В этом мультицентровом исследовании был убедительно продемонстрирован хронический рецидивирующий характер психического расстройства. Опираясь на полученные результаты, исследователи сделали вывод о том, что отсутствие после проведенной терапии каких-либо депрессивных симптомов не позволяет исключить риск развития повторных эпизодов заболевания после прекращения лечения [7, 8]. Таким образом, в конце 1980-х годов завершился первый этап эволюции представлений об исходах антидепрессивной терапии, на котором первичной целью было купирование актуальной симптоматики и выведение больного из депрессивного состояния.

Второй этап эволюции антидепрессивной терапии: длительность лечения

Обобщение результатов огромного числа исследований, направленных на изучение генетики, механизмов развития, закономерностей течения депрессий, эффективности фармакологических и психотерапевтических вмешательств и др., позволило сформулировать предпосылки для пересмотра концепции лечения [9, 10]:

- первичный депрессивный эпизод, независимо от аутохтонности его возникновения или связи со стрессом в случае, если он отвечает диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) или Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (4-е издание), имеет риск формирования рекуррентности в 75% случаев в течение первых 5 лет и в 85% в течение 9 лет при са-

мом большом интервале светлого промежутка между первым и вторым депрессивным приступом;

- психосоциальные стрессоры при провокации первого депрессивного эпизода выступают в качестве преципитирующих факторов, однако вывод о том, что стрессовые события являются причиной этих состояний, проблематичен, поскольку в дальнейшем часто наблюдается рекуррентность депрессивных расстройств;
- риск последующего депрессивного эпизода зависит от тяжести предыдущего, их частоты возникновения, а к пятому-шестому эпизоду увеличивается длительность периода депрессии и уменьшается время светлого промежутка до года и менее; такие хронобиологические факторы, как циркадианность, циркануанность и предменструальные расстройства настроения, увеличивают риск рекуррентности, равно как и половые, возрастные нейробиологические факторы, включая накопление неблагоприятных жизненных стрессовых событий.

Осознание этих фактов привело к появлению к началу 1990-х годов второй по счету терапевтической парадигмы, провозглашавшей необходимость длительного лечения предполагаемой или существующей рекуррентности заболевания вместо купирования текущего депрессивного эпизода. В прикладном плане новый подход был реализован в виде трехфазной модели терапии депрессий D.J. Kupfer (рис. 1) [11]. В купирующей фазе предполагается достижение ответа на терапию (респонс), обозначающего 50% редукцию тяжести симптоматики от исходного уровня между 4–6-й неделями [12], с последующим полным обрывом депрессии к концу 8–12-й недели. По современным представлениям, переход депрессии на додиагностический уровень эквивалентен 7 баллам и менее по Шкале оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) или 12 баллам и менее по Шкале оценки тяжести депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [13, 14]. С этого момента начинается вторая фаза терапии (6–9 мес), целями которой являются предотвращение рецидива и стабилизация ремиссии. В третьей фазе — поддерживающей (профилактической) терапии — основной задачей является предотвращение развития нового депрессивного эпизода. Она может продолжаться от 1 года до неопределенно длительного периода времени, который определяется индивидуально.

Дальнейшее изучение отдаленных исходов терапии депрессии показало, что у значительной части пациентов (от 20 до 40%), достигших ремиссии, имеются значимые резидуальные симптомы, затрудняющие повседневное функционирование [15]. Наибольшую устойчивость к терапии блокаторами обратного захвата моноаминов проявляют утрата интересов и удовольствия, снижение физической и психической продуктивности и нарушения сна [16]. Более того, наличие резидуальных симптомов при соответствии состояния формальным критериям ремиссии является значимым фактором риска развития новой депрессивной фазы [17, 18].

Оценить значение полного выхода из депрессии позволили результаты исследования M. Zimmerman и соавт. [19]. Из 142 больных с большим депрессивным эпизодом, достигших ремиссии по Шкале оценки депрессии Гамиль-

тона (HDRS ≤ 7 баллов), 77 (55%) пациентов были согласны с такой оценкой состояния врачом и фактом выздоровления, а 63 (45%) продолжали считать, что страдают от депрессии. Также во второй группе отмечались существенно более низкие объективные показатели социального функционирования. Авторы пришли к выводу, что цель терапии депрессий не исчерпывается редукцией симптомов заболевания: она также должна учитывать уровень функционирования, качество жизни, способность противостоять стрессу и ощущение хорошего самочувствия, поскольку нарушения профессионального функционирования (прежде всего, в силу сниженной способности к концентрации) часто встречаются у асимптоматичных пациентов. Поэтому ремиссию без восстановления социального функционирования следует рассматривать как показание для продолжения или усиления антидепрессивной терапии.

Эти данные, в совокупности с ранее выполненными оценками экономического бремени депрессий [20–24], в середине 2010-х годов стали серьезным аргументом для очередного пересмотра терапевтической парадигмы, переноса акцент на достижение «функционального выздоровления» (functional recovery) с возвращением пациента к доболезненному уровню социального и профессионального функционирования [19].

Третий этап эволюции антидепрессивной терапии: достижение «функционального выздоровления»

На сегодняшний день считается, что длительность утраты трудоспособности при депрессии коррелирует с ее тяжестью, однако данный показатель не может использоваться отдельно в качестве валидного маркера тяжести заболевания. Тем не менее он является важным вторичным критерием оценки выраженности депрессивной симптоматики и чувствительным показателем функционирования при депрессии [25]. С гораздо большей вероятностью можно говорить о справедливости обратной закономерности: небольшая продолжительность текущего депрессивного эпизода и длительность нелеченой депрессии, как и быстрое улучшение состояния, тесно связаны с лучшими клиническими исходами и достижением функционального выздоровления [26].

В обзоре литературы, названном авторами «исчерпывающим», была убедительно показана сложившаяся еще к концу 2000-х годов тенденция оценивать результаты лечения депрессии как по изменению тяжести симптомов, так и по динамике функциональных нарушений. При этом в большинстве публикаций прослеживается крайне слабая корреляция между редукцией клинических проявлений и восстановлением социального функционирования: последнее часто отстает от динамики симптомов. Следовательно, функциональные результаты могут предложить исследователям более точную обратную связь о состоянии пациента и стать более ценным ориентиром для оценки результатов антидепрессивной терапии [27]. Необходимость обязательного определения влияния депрессии и результатов ее лечения на функционирование в настоящее время практически не вызывает сомнений, поскольку даже легкая депрессия и субсиндромальные депрессивные симптомы приводят к снижению повседневной активности и качества жизни. На протяжении более чем десяти лет ведущие психиатры говорят о необходимости оценки функциональных

исходов терапии депрессии, включающей в себя: адекватное определение функциональных нарушений; разработку планов лечения, нацеленных на симптомы, наиболее тесно связанные с функциональными нарушениями; мониторинг функциональных нарушений и связанных с ними симптомов на протяжении всего курса лечения [28]. По современным представлениям, конечной целью терапии депрессий является функциональное выздоровление [29, 30], для достижения которого разрабатываются научно обоснованные рекомендации по терапии [31].

Признавая важность оценки нарушенного функционирования при депрессии и его восстановления в результате терапии, Рабочая группа по аффективным расстройствам внесла соответствующие изменения в диагностические критерии депрессивного эпизода в обновленной версии Международной классификации болезней (МКБ-11; Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейropsychического развития). Теперь для оценки тяжести текущего депрессивного эпизода недостаточно подсчитывать количество имеющихся симптомов, а необходимо оценить их выраженность и влияние на повседневное функционирование (работа, социальная и домашняя деятельность), которое ранжируется от незначительных до значительных, вплоть до «неспособности функционировать в личной, семейной, социальной, учебной, профессиональной или других важных сферах жизнедеятельности, за исключением очень ограниченной степени» [32]. Таким образом, с момента перехода на МКБ-11 как на единый инструмент диагностики и статистической медицинской отчетности, который в России ожидается в течение 2024 г., к антидепрессантам будут предъявляться более строгие требования, включающие в себя не только клиническую эффективность, но и доказанное положительное влияние на показатели социального функционирования.

Анализ эволюции представлений о целях антидепрессивной терапии показывает, что в ее основе лежит прогресс в области психофармакологии. Обобщение опыта применения антидепрессантов первого поколения (трициклические антидепрессанты, необратимые ингибиторы моноаминоксидазы) привело к пониманию принципиальной возможности выхода из депрессии. Широкое внедрение в клиническую практику селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) сопровождалось переносом акцентов с купирующей на долго-

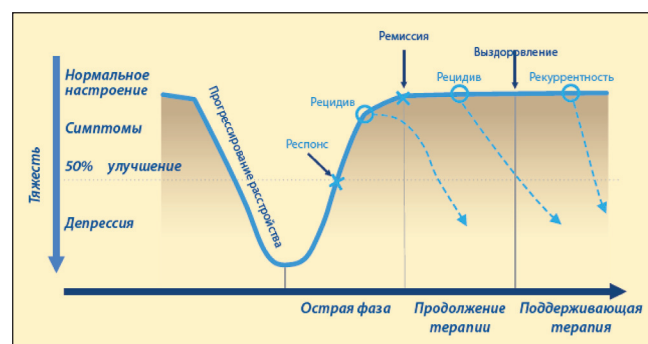


Рис. 1. Модель терапии депрессии (по [11])
Fig. 1. Model of depression treatment (according to [11])

срочную терапию, направленную на профилактику рекуррентности. Появление в XXI в. новейших антидепрессантов с оригинальными механизмами действия позволило по-новому взглянуть на отдаленные исходы лечения, оценив значимость и реалистичность достижения функционального выздоровления [28]. Такое развитие событий является удачной иллюстрацией смены парадигм в психиатрии, представленной Ю.Л. Нуллером с опорой на классическую работу Т. Куна «Структура научных революций»: «Новая парадигма возникает в результате открытия, опровергающего предыдущие представления или принципиально изменяющего их, т. е. вносящего в науку новые идеи и формирующего новую революционную теорию. Она объединяет многочисленные факты в непротиворечивую систему... При этом необходимо, чтобы научное сообщество или значительная часть ученых были подготовлены к принятию новой парадигмы, т. е. чтобы в научном мышлении уже витали новые идеи, а сама наука обладала возможностями для доказательства этой новой теории» [33].

Возможности применения агомелатина

Различные антидепрессанты подходят к очередной смене терапевтической парадигмы в разной степени готовности. Как было показано выше, преимуществом в гонке за восстановление социального функционирования обладают новейшие антидепрессанты, появление которых и стало триггером к переоценке приоритетов в лечении. Отличия препаратов нового поколения от блокаторов обратного захвата моноаминов можно проследить на примере агомелатина — мультимодального антидепрессанта, сочетающего в себе свойства агониста мелатониновых M_1 - и M_2 -рецепторов и антагониста серотониновых 5-HT_{2c}-рецепторов. Его эффективность при депрессиях различной тяжести и генеза определяется не прямыми фармакодинамическими свойствами, а целым каскадом вторичных процессов, запускаемых в головном мозге: активацией процессов нейрогенеза и выработки BDNF, снижением уровня стресс-индуцированного высвобождения глутамата, ресинхронизацией суточных ритмов, стимуляцией высвобождения норадреналина и дофамина в префронтальной коре и др. [34]. Клинически значимые последствия оригинального механизма действия агомелатина были продемонстрированы в методологически выверенных исследованиях, выполненных на протяжении 15-летнего периода, и продолжают изучаться до настоящего момента.

При сравнении выраженности антидепрессивного действия агомелатина с СИОЗС и СИОЗСН в краткосрочных (6–12 нед) исследованиях было показано отсутствие значимых различий между ними при лучшей переносимости нового препарата [34, 35]. В Кокрейновском обзоре были проанализированы результаты 13 опубликованных и неопубликованных рандомизированных исследований, в которых агомелатин сравнивался с любыми другими антидепрессантами (СИОЗС и венлафаксин) у пациентов старше 18 лет. В общей сложности в исследования было включено 4495 участников. По мнению экспертов, агомелатин был равноэффективен с препаратами сравнения в уменьшении тяжести симптомов депрессии и в предотвращении рецидива, однако переносился лучше, чем венлафаксин, а также реже вызывал тошноту, рвоту и сексуальные побочные эффекты, чем СИОЗС [36]. Систематический обзор 20 опу-

бликованных и неопубликованных рандомизированных исследований с активным и плацебо-контролем, в которые было включено 7460 пациентов, продемонстрировал значимое превосходство агомелатина над плацебо и его сопоставимую эффективность с другими антидепрессантами. Несмотря на то что финансирование большинства исследований осуществлялось фармацевтической компанией, производящей агомелатин, авторы указывают на крайне низкий риск искажения результатов [37]. Также имеются свидетельства в пользу превосходства агомелатина над некоторыми антидепрессантами, однако степень этих различий нуждается в дополнительной оценке [38]. В 2018 г. были опубликованы результаты крупнейшего на сегодняшний день сетевого метаанализа 20 антидепрессантов, в который были включены результаты 522 сравнительных исследований, обобщающих результаты лечения 116 477 пациентов. По его данным, агомелатин безоговорочно входит в группу эффективных препаратов, обладая при этом значимыми клиническими преимуществами для пациентов с большим депрессивным расстройством в силу наилучшего баланса между эффективностью и переносимостью [39].

Изучение нюансов действия агомелатина позволило установить его значимое превосходство над конвенциональными антидепрессантами, блокирующими обратный захват моноаминов, по влиянию на такие устойчивые к терапии симптомы, как нарушения сна и ангедония. Назначение агомелатина сопровождалось не только значимой редукцией депрессивной симптоматики, но и быстрой нормализацией ночного сна во все временные периоды (засыпание, поддержание непрерывности сна, утреннее пробуждение) и улучшением показателей дневной активности (самочувствие в дневное время, ролевая активность, координация движений после пробуждения) при отсутствии седативного эффекта и поведенческой токсичности [40–42]. Улучшение качества сна тесно коррелировало с нормализацией его архитектуры по данным полисомнографического исследования. Типичные изменения гипнограммы на фоне приема агомелатина включают увеличение общей продолжительности и длительности медленноволнового сна (особенно в первый цикл) без удлинения латентного периода до наступления первой фазы быстрого волнового (REM) сна и изменения его общей длительности, являющихся побочным эффектом большинства антидепрессантов [43–45].

Другой важной особенностью агомелатина, регистрируемой уже в краткосрочных исследованиях, является его способность быстро и значимо уменьшать выраженность ангедонии и восстанавливать положительные эмоции. Эффективность агомелатина в коррекции ангедонии проводилась в открытом исследовании, а также в сравнении с венлафаксином замедленного высвобождения. В обоих исследованиях агомелатин значимо уменьшал выраженность ангедонии при оценке по Шкале Снайта–Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS). Эффект наблюдался уже после 1-й недели лечения, а затем нарастал на протяжении всего периода наблюдения. Кроме того, в сравнительном исследовании отмечалось статистически значимое различие между группами в пользу агомелатина после 1-й и 8-й недель терапии [46–48]. В российском исследовании эффективности и переносимости агомелатина в терапии депрессий с явлениями ангедонии были получены данные о статистически значимой редукции психопатологических симпто-

мов, которые у большинства пациентов регистрировались с 12-го дня терапии. Агомелатин содействовал восстановлению способности испытывать положительные эмоции, улучшал самооценку и социальное функционирование пациентов. Редукция различных составляющих ангедонии имела разную динамику: в течение первых 2 нед терапии отмечалось улучшение в соматовегетативной и эмоционально-эстетической сферах, а чувство удовольствия от социальной активности и интеллектуальной деятельности восстанавливалось в период с 4-й по 6-ю неделю [49]. Известно, что выраженность ангедонии зависит от тяжести депрессии, однако степень восстановления способности испытывать радость и удовольствие обнаруживает сильную корреляцию не только с редукцией депрессивной симптоматики, но и с улучшением функционирования [50]. Таким образом, представленные результаты исследований позволяют с уверенностью говорить о том, что применение агомелатина позволяет успешно решать первую задачу терапии — купирование симптоматики в рамках актуального депрессивного эпизода.

Эффективность в отношении типичных резидуальных симптомов, вероятнее всего, объясняет превосходство агомелатина над СИОЗС и СИОЗСН при длительной терапии. Объединенный анализ исходов длительной терапии агомелатином в четырех сравнительных исследованиях (с флуоксетином, сертралином и, дважды, с эсциталопрамом) продемонстрировал более выраженную редукцию депрессивной симптоматики при оценке по HDRS среди пациентов, получавших агомелатин. Также на фоне приема агомелатина отмечалась более высокая частота достижения респонса (различия статистически значимы) и ремиссии (без статистической значимости различий). Доля пациентов с хотя бы одним тяжелым побочным эффектом, ставшим причиной отказа от терапии, составила 9,4% для СИОЗС и 6,6% для агомелатина [51]. Длительный прием агомелатина пациентами с положительным ответом на купирующую терапию сопровождается значительным снижением риска рецидива депрессии. В 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании частота развития новой депрессивной фазы составила 21,7% в группе агомелатина и 46,6% на фоне приема плацебо с очень высокой степенью статистической значимости различий, при этом частота развития побочных эффектов не различалась между двумя группами. Также не было зарегистрировано случаев ранних обострений и синдрома отмены после прекращения приема агомелатина, что, по мнению авторов, определяется оригинальным клиническим профилем агомелатина, отражающим его инновационную фармакологию [52]. В 2015 г. были опубликованы результаты комплексной оценки эффективности и переносимости десяти антидепрессантов в категориальной системе координат. Всего было проанализировано 76 исследований, проведенных с 1989 по 2014 г., в ходе которых было пролечено 16 389 пациентов. Эффективность (в сочетании с переносимостью) отдельно определялась по двум параметрам: достижение ответа на терапию (респонс) и ремиссии. В первом случае (респонс + переносимость) превосходство над другими препаратами продемонстрировали агомелатин, эсциталопрам, мirtазапин и венлафаксин. Однако при оценке эффективности по доле пациентов, достигших ремиссии, безоговорочным лидером среди антидепрессантов стал агомелатин [53]. Таким образом, назначе-

ние агомелатина пациентам с депрессией позволяет достичь второй цели терапии — наступления ремиссии.

Длительный прием агомелатина сопровождается не только улучшением психического состояния пациентов, но и восстановлением уровня их социального функционирования. Через 6 мес терапии данным антидепрессантом в гибких дозах 10, 25 и 25–50 мг/сут функционального выздоровления достигли 64,1% пациентов, которые чаще всего отмечали у себя улучшение работоспособности, повышение продуктивности и нормализацию семейных отношений [54]. Как правило, достигнутая под влиянием агомелатина редукция симптомов депрессии на додиагностический уровень сопровождается улучшением уровня функционирования, что позволяет говорить о достижении симптоматической и функциональной ремиссии [55]. Поиск ранних предикторов функционального выздоровления показал наличие тесной связи между присущими агомелатину восстановлением положительных эмоций [56] и редукцией ангедонии (прежде всего антиципаторной) [57] с улучшением функциональных исходов. Судя по результатам исследований, сочетание всех перечисленных свойств агомелатина определяет высокую степень удовлетворенности результатами терапии как врачей, так и пациентов [58, 59].

Поскольку восстановление нормальной повседневной активности пациента является критически значимой целью терапии депрессий, группой авторов из Китая и Канады был выполнен сетевой метаанализ эффективности влияния антидепрессантов на функциональные исходы, оцениваемые по Шкале инвалидности Шихана (Sheehan Disability Scale, SDS). В метаанализ было включено 42 рандомизированных контролируемых исследования с суммарными данными по 18 998 пациентам с депрессией, которым назначали 13 различных лекарственных препаратов или плацебо. Было установлено, что дулоксетин, пароксетин, левомилнаципран, венлафаксин, кветиапин, десвенлафаксин, агомелатин, эсциталопрам и вортиоксетин значительно улучшали самооценку пациентами функциональных исходов, по сравнению с плацебо (динамика общего балла SDS). Для всех антидепрессантов, кроме вортиоксетина, среднее изменение по SDS составило более 1,5 балла, т. е. было клинически значимым. Полученные результаты являются дополнительным подтверждением эффективности перечисленных препаратов в улучшении функциональных исходов при большом депрессивном расстройстве. Дифференцированная оценка уровня функционирования пациентов с депрессией по различным сферам (три подшкалы SDS: работа/учеба, социальная жизнь, семейная жизнь или домашние обязанности) выполнялась в 19 из 42 исследований, результаты которых указывали на то, что терапия агомелатином ассоциируется с наибольшим улучшением во всех трех сферах. В обсуждении авторы отдельно отмечают, что агомелатин приводит к значимо более выраженным изменениям индексов по шкале SDS и отличается лучшей приемлемостью лечения по сравнению с плацебо, демонстрирует лучшие результаты по влиянию на три сферы жизни по шкале SDS, а потому представляет клиническую ценность (рис. 2) [60]. Результаты сравнительных исследований агомелатина, а также данные сетевого метаанализа наглядно демонстрируют его возможности в достижении наиболее сложной и амбициозной цели терапии депрессий — функционального восстановления.

РАБОТА/УЧЕБА [1]				СОЦИАЛЬНАЯ ЖИЗНЬ/ДОСУГ [1]				ДОМАШНИЕ ОБЯЗАННОСТИ/СЕМЕЙНАЯ ЖИЗНЬ [1]			
Препарат	SUCRA*	ВПМР**	Среднее место в рейтинге***	Препарат	SUCRA*	ВПМР**	Среднее место в рейтинге***	Препарат	SUCRA*	ВПМР**	Среднее место в рейтинге***
Агомелатин	89,4	43,5	2,0	Агомелатин	95,6	67,9	1,4	Агомелатин	96,5	76,4	1,3
Венлафаксин	77,4	24,2	3,0	Эсциталопрам	86,0	24,4	2,3	Вортиоксетин	73,8	6,0	3,4
Левомилнаципран	73,1	19,2	3,4	Дулоксетин	66,8	0,9	4,0	Эсциталопрам	70,6	5,8	3,6
Дулоксетин	60,9	2,3	4,5	Венлафаксин	64,3	4,6	4,2	Венлафаксин	71,1	9,4	3,6
Эсциталопрам	60,3	3,8	4,6	Левомилнаципран	51,9	1,2	5,3	Дулоксетин	60,6	0,7	4,5
Бупропион	55,9	6,8	5,0	Вортиоксетин	52,5	0,3	5,3	Бупропион	44,6	1,4	6,0
Вортиоксетин	38,9	0,1	6,5	Бупропион	36,1	0,6	6,8	Левомилнаципран	43,7	0,4	6,1
Десвенлафаксин	31,8	0,0	7,1	Десвенлафаксин	31,4	0,0	7,2	Десвенлафаксин	25,8	0,0	7,7
Плацебо	9,0	0,0	9,2	Флуоксетин	9,4	0,0	9,2	Флуоксетин	7,7	0,0	9,3
Флуоксетин	3,5	0,0	9,7	Плацебо	6,1	0,0	9,4	Плацебо	5,7	0,0	9,5

Рис. 2. Агомелатин способствует улучшению функционирования (по [60]).

*SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking) — площадь под кривой совокупного ранжирования: число/показатель, на основании которого препарат/терапия распределяются в диапазоне от 0 (наихудшая) до 100% (наилучшая).

ВПМР — вероятность первого места в рейтинге. *Средний ранг, среднее место в рейтинге для каждого препарата — место в общем рейтинге на основе среднего значения по трем показателям

Fig. 2. Agomelatine improves functioning (according to [60]).

*SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking) — area under the aggregate ranking curve: the number/score used to rank a drug/therapy from 0 (worst) to 100% (best).

ВПМР — probability of first place in the ranking. *Average rank, average place in the ranking for each drug — place in the overall ranking based on the average value for three indicators

Заключение

Таким образом, за последние 50 лет представления о возможностях антидепрессивной терапии непрерывно эволюционировали. При этом постановка все более амбициозных целей была самым непосредственным образом связана с появлением новых антидепрессантов, обеспечивающих выход на новый уровень редукции симптомов де-

прессии, а также с расширением представлений о бремени заболевания, включающем в себя не только медицинские, но и социальные последствия.

Развитие антидепрессивной терапии неизбежно приводит к необходимости переосмысления представлений об отдаленных результатах, что находит отражение в диагностических критериях депрессии. Признавая нарушения социального функционирования важнейшей частью депрессивного эпизода, МКБ-11 существенно расширяет круг задач, стоящих перед врачом. Современные антидепрессанты, в том числе обладающий оригинальным механизмом действия агомелатин, в полной мере соответствуют новой парадигме лечения депрессивных расстройств. В краткосрочной перспективе агомелатин способствует более полному восстановлению психического состояния, что обусловлено его эффективным влиянием на симптомы, устойчивые к действию блокаторов обратного захвата моноаминов, прежде всего — расстройства сна и ан-

гедонии. Эти же свойства агомелатина при длительном применении обеспечивают достижение ремиссии высокого качества с восстановлением социального функционирования. Комбинированная оценка эффективности и безопасности агомелатина позволяет считать его одним из наиболее удачных антидепрессантов, относящихся к препаратам первого выбора для лечения депрессий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гаррабе Ж. История шизофрении. Редакторы издания на русском языке М.М. Кабанов, Ю.В. Вид. Москва — Санкт-Петербург; 2000. С. 43.
- [Garraabe J. History of schizophrenia. Editors of the publication in Russian M.M. Kabanov, Yu.V. Vid. Moscow — St. Petersburg; 2000. P. 43 (In Russ.).]
- Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6 Auflage. Leipzig: Barth; 1899.
- Рыбаковский Я. Лики маниакально-депрессивного расстройства. Москва: ИД «Городец»; 2019. С. 33.
- [Rybakovsky Ya. Liki maniakal'no-depressivnogo rasstroystva [Faces of manic-depressive disorder]. Moscow: Gorodets Publishing House; 2019. P. 33 (In Russ.).]
- Kraepelin E, Barclay RM. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: E. & S. Livingstone; 1921.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford; 1979.
- Klerman GL, Weisman MW, Rounsaville BJ, Chevron ES. Interpersonal psychotherapy of depression. New York: Basic books; 1984.
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Oct;49(10):809-16. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820100053010
- Mueller TI, Keller MB, Leon AC, et al. Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Sep;53(9):794-9. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830090040006
- Каспер С. Обоснование длительной терапии антидепрессантами. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1995;(1):80-92.
- [Kasper S. Justification of long-term therapy with antidepressants. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya = Social and Clinical Psychiatry*. 1995;(1):80-92 (In Russ.).]
- Корнетов НА. Депрессивные расстройства. Диагностика, систематика, семиотика, терапия. Томск; 2001. 130 с.
- [Kornetov NA. *Depressivnye rasstroystva. Diagnostika, sistematika, semiotika, terapiya* [Depressive disorders. Diagnostics, systematics, semiotics, therapy]. Tomsk; 2001. 130 p. (In Russ.).]
- Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991 May;52 Suppl:28-34.
- Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:5-9.
- McIntyre R, Kennedy S, Bagby RM, Bakish D. Assessing full remission. *J Psychiatry Neurosci*. 2002 Jul;27(4):235-9.
- Schuller SM, Kwasny MJ, Dear BF, et al. Cut points on the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) that predict response to cognitive-behavioral treatments for depression. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 Sep-Oct;37(5):470-5. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2015.05.009. Epub 2015 May 29.

15. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1165-74. doi: 10.1017/S0033291710001911. Epub 2010 Oct 8.
16. Chehil S, Devarajan S, Dursun SM. Pharmacologic management of refractory depression. *Can Fam Physician*. 2001 Jan;47:50-2.
17. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. 1995 Nov;25(6):1171-80. doi: 10.1017/s0033291700033146
18. Ishak WW, Greenberg JM, Cohen RM. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression (IBI-D). *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):59-65. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.048. Epub 2013 Jun 19.
19. Zimmerman M, Martinez JA, Attiullah N, et al. Why do some depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale not consider themselves to be in remission? *J Clin Psychiatry*. 2012 Jun;73(6):790-5. doi: 10.4088/JCP.11m07203. Epub 2012 Apr 17.
20. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry*. 1993 Nov;54(11):405-18.
21. Rice DP, Miller LS. Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(34):4-9. doi: 10.1192/S0007125000293458
22. Thomas CM, Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000. *Br J Psychiatry*. 2003 Dec;183:514-9. doi: 10.1192/bjp.183.6.514
23. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003 Dec;64(12):1465-75. doi: 10.4088/jcp.v64n1211
24. Sobocki P, Lekander I, Borgström F, et al. The economic burden of depression in Sweden from 1997 to 2005. *Eur Psychiatry*. 2007 Apr;22(3):146-52. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.10.006. Epub 2006 Dec 27.
25. Volz HP, Bartecku E, Bartova L, et al. Sick leave duration as a potential marker of functionality and disease severity in depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Nov;26(4):406-16. doi: 10.1080/13651501.2022.2054350. Epub 2022 Apr 2.
26. Habert J, Katzman MA, Oluboka OJ, et al. Functional Recovery in Major Depressive Disorder: Focus on Early Optimized Treatment. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016 Sep 1;18(5). doi: 10.4088/PCC.15r01926
27. McKnight PE, Kashdan TB. The importance of functional impairment to mental health outcomes: a case for reassessing our goals in depression treatment research. *Clin Psychol Rev*. 2009 Apr;29(3):243-59. doi: 10.1016/j.cpr.2009.01.005. Epub 2009 Feb 7.
28. Greer TL, Kurian BT, Trivedi MH. Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*. 2010 Apr;24(4):267-84. doi: 10.2165/11530230-000000000-00000
29. Петрова НН. Новые цели терапии депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):57-61. doi: 10.17116/jnevro202212211157 [Petrova NN. New goals of depression therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11):57-61. doi: 10.17116/jnevro202212211157 (In Russ.)].
30. Yang H, Gao S, Li J, et al. Remission of symptoms is not equal to functional recovery: Psychosocial functioning impairment in major depression. *Front Psychiatry*. 2022 Jul 26;13:915689. doi: 10.3389/fpsy.2022.915689
31. Oluboka OJ, Katzman MA, Habert J, et al. Functional Recovery in Major Depressive Disorder: Providing Early Optimal Treatment for the Individual Patient. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Feb 1;21(2):128-44. doi: 10.1093/ijnp/pyx081
32. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейроразвития. Статистическая классификация. Под общей ред. Г.П. Костюка. Москва: КДУ, Университетская книга; 2021. 432 с. doi: 10.31453/kdu.ru.91304.0143. ISBN 978-5-91304-954-4 [МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейроразвития. Статистическая классификация [ICD-11. Chapter 06. Mental and behavioral disorders and disorders of neuropsychic development. Statistical classification]. Under the general editorship of G.P. Kostyuk. Moscow: KDU, University book; 2021. 432 p. doi: 10.31453/kdu.ru.91304.0143. ISBN 978-5-91304-954-4 (In Russ.)].
33. Нуллер ЮЛ. Структура психических расстройств. Киев: Сфера; 2008. С. 10-1. [Nuller YuL. *Struktura psikhicheskikh rasstroystv* [The structure of mental disorders]. Kiev: Sphera; 2008. P. 10-1 (In Russ.)].
34. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 4th ed. Cambridge — New York: Cambridge University Press; 2013.
35. Волель БА. Вальдоксан (агомелатин): инновационный механизм действия. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008;10(3):35-9. [Volel BA. Valdoxan (agomelatin): innovative mechanism of action. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2008;10(3):35-9 (In Russ.)].
36. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 17;(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2
37. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g2496.
38. Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Apr;15(3):417-28. doi: 10.1017/S1461145711001301. Epub 2011 Aug 23.
39. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
40. Иванов СВ. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;11(6):14-7. [Ivanov SV. Valdoxan (agomelatin) in the treatment of moderate and severe depression of non-psychotic level in outpatient and hospital practice (results of the Russian multicenter study "CHRONOS"). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2009;11(6):14-7 (In Russ.)].
41. Смулевич АБ, Андрющенко АВ, Бескова ДА. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010;12(4):4-11. [Smulevich AB, Andryushchenko AC, Beskova YeS. Therapy of non-psychotic depression with the antidepressant agomelatin (Valdoxan): the results of the observational multicenter study "RHYTHM". *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2010;12(4):4-11 (In Russ.)].
42. Усов ГМ, Коломыцев ДЮ, Ломиашвили ЛМ. Влияние антидепрессантов разных классов на регуляцию процессов сна и бодрствования при депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):82-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-82-88 [Usov GM, Kolomytsev DU, Lomiashvili LM. The effect of antidepressants of different classes on the regulation of sleep and wakefulness processes in depression. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):82-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-82-88 (In Russ.)].
43. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct;10(5):691-6. doi: 10.1017/S1461145707007754. Epub 2007 May 4.

44. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Sep;26(5):252-62. doi: 10.1097/YIC.0b013e328349b117
45. Полуэктов МГ, Левин ЯИ. Результаты российского мультицентрового открытого обсервационного несравнительного исследования эффективности и безопасности вальдоксана (агомелатин) при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством и нарушениями сна (исследование ВИВАЛЬДИ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12):39-44. [Poluektov MG, Levin YaI. The results of the Russian multicenter open observational incomparable study of the efficacy and safety of valdoxan (agomelatine) in the treatment of patients with major depressive disorder and sleep disorders (VIVALDI study). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(12):39-44 (In Russ.)].
46. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Jan-Mar;25(1):109-14.
47. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Aug;32(4):487-91. doi: 10.1097/JCP.0b013e31825d6c25
48. Di Giannantonio M, Martinotti G. Anhedonia and major depression: the role of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22 Suppl 3:S505-10. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.07.004
49. Медведев ВЭ, Гушанская ЕВ, Израэлян АЮ. Терапия депрессий с явлениями ангедонии (опыт применения вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2014;16(3):45-9. [Medvedev VE, Gushanskaya EV, Israelyan AYU. Therapy of depression with symptoms of anhedonia (experience of valdoxan). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2014;16(3):45-9. (In Russ.)].
50. Llorca P, Gourion D. Management of Anhedonia and Depressive Symptoms in Depressed Outpatients: Benefit for Functioning. *Eur Psychiatry*. 2015;30(S1):364. doi: 10.1016/S0924-9338(15)31881-2
51. Demyttenaere K, Corbule E, Hale A, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013 Jun;18(3):163-70. doi: 10.1017/S1092852913000060. Epub 2013 Mar 11.
52. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F, Agomelatine Study Group. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1128-37. doi: 10.4088/JCP.08m04548. Epub 2009 Aug 11.
53. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6
54. Kennedy SH, Avedisova A, Belaidi C, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-89. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
55. Kennedy SH, Heun R, Avedisova A, et al. Effect of agomelatine 25–50 mg on functional outcomes in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2018 Oct 1;238:122-8. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.060. Epub 2018 May 29.
56. Geschwind N, Nicolson NA, Peeters F, et al. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Mar;21(3):241-7. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.11.004. Epub 2010 Dec 13.
57. Hallford DJ, Rusanov D, Yeow JJE, et al. Reducing Anhedonia in Major Depressive Disorder with Future Event Specificity Training (FEST): A Randomized Controlled Trial. *Cogn Ther Res*. 2023;47:20-37. doi: 10.1007/s10608-022-10330-z
58. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 [Medvedev VE, Retyunsky KYu, Ovchinnikov A, et al. Differences in the assessment of the severity of depression by doctors and patients during combination therapy with agomelatine (multicenter study "EMOTION"). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 (In Russ.)].
59. Medvedev V, Retyunskii K, Ovchinnikov A, et al. Differences in Assessment of the Severity of Depression by Doctors and Patients during Combined Therapy with Agomelatine (the EMOTION multicenter trial). *Neurosci Behav Physiol*. 2018;48(3):367-76. doi: 10.1007/s11055-018-0572-x
60. Cao B, Xu L, Chen Y, et al. Comparative efficacy of pharmacological treatments on measures of self-rated functional outcomes using the Sheehan Disability Scale in patients with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *CNS Spectr*. 2021 Feb 15;1-9. doi: 10.1017/S1092852921000171. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.06.2023/01.09.2023/04.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Авторы принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Servier. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Усов Г.М. <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>

Вестибулярная мигрень: вопросы диагностики и оптимизации терапии



Зайцева О.В., Баскова Т.Г., Лацинова А.Л., Венгер О.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва
Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

Головная боль и головокружение — две наиболее распространенные жалобы, с которыми пациенты обращаются к врачам разных специализаций. При детальном же опросе нередко выявляется сочетание этих двух симптомов. В настоящее время термин «вестибулярная мигрень» (ВМ) признан мировым сообществом отоневрологов и неврологов как наиболее приемлемый при сочетании вестибулярного головокружения и мигренозной головной боли. Трудности диагностики и дифференциальной диагностики связаны с отсутствием инструментальной возможности подтверждения (выявления) заболевания и с тем, что головокружение при ВМ даже у одного пациента может быть различным в разных эпизодах. Сложность терапии состоит в необходимости подбора относительно индивидуальной схемы лечения и отсутствии идеального вестибулярного супрессанта (быстро подавляющего головокружение и не имеющего выраженных побочных эффектов). В связи с этим поиск наиболее эффективных препаратов для неотложного и планового лечения пациентов с ВМ, несомненно, актуален.

Пациентам с ВМ для купирования острого вестибулярного криза в домашних условиях можно рекомендовать применение препарата Арлеверт (дименгидринат 40 мг + циннаризин 20 мг), поскольку при высокой эффективности препарат характеризуется хорошей переносимостью. Кроме того, что особенно важно, Арлеверт не обладает известным взаимодействием с другими лекарственными средствами, применяемыми для профилактики мигрени.

Ключевые слова: вестибулярный синдром; вестибулярные нарушения; головокружение; vertigo; мигрень; вестибулярная мигрень; мигренозное головокружение; головная боль; цефалгия; болезнь Меньера.

Контакты: Ольга Владимировна Зайцева; o.v.zaytseva@yandex.ru

Для ссылки: Зайцева ОВ, Баскова ТГ, Лацинова АЛ, Венгер ОЕ. Вестибулярная мигрень: вопросы диагностики и оптимизации терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):87–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-87-93

Vestibular migraine: issues of diagnosis and optimization of therapy

Zaitseva O.V., Baskova T.G., Latsinova A.L., Wenger O.E.

*The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow
30, Volokolamskoye Shosse, Build. 2, Moscow 123182, Russia*

Headache and dizziness are the two most common complaints with which patients turn to physicians of various specialties. A thorough examination often reveals a combination of these two symptoms. Currently, the term “vestibular migraine” (VM) is recognized by the worldwide community of otoneurologists and neurologists as the most appropriate for the combination of vestibular vertigo and migraine headaches. The difficulties in diagnosis and differential diagnosis are related to the lack of possibility to confirm the disease (and to detect) instrumentally and to the fact that the dizziness may be different in different VM episodes, even in one patient. The complexity of therapy is in the need to choose a relatively individualized treatment regimen and in the lack of an ideal vestibular suppressant (which quickly suppresses dizziness and has no significant side effects). In this context, finding the most effective drugs for emergency and elective treatment of patients with VM is undoubtedly important.

For patients with VM, the use of the drug Arlevert (dimenhydrinate 40 mg + cinnarizine 20 mg) can be recommended for the relief of acute vestibular crisis at home, since the drug is highly effective and well tolerated. In addition, and most importantly, Arlevert has no known interactions with other medications used for migraine prevention.

Keywords: vestibular syndrome; vestibular disorders; vertigo; vertical; migraine; vestibular migraine; migraine vertigo; headache; cephalgia; Meniere's disease.

Contact: Olga Vladimirovna Zaitseva; o.v.zaytseva@yandex.ru

For reference: Zaitseva OV, Baskova TG, Latsinova AL, Wenger OE. Vestibular migraine: issues of diagnosis and optimization of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):87–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-87-93

Головная боль и головокружение — две наиболее распространенные жалобы, с которыми пациенты обращаются к врачам разных специализаций. При детальном же опросе нередко выявляется сочетание этих двух симптомов.

Еще во II в. н. э. греческий врач Аретеус описал новый тип головной боли, названный им «гетерокранией», при ко-

торой «глаза могут двигаться назад и вперед и у пациента кружится голова» [1]. В XIX в. выдающийся невролог Эдвард Ливинг подробно описал разнообразные клинические признаки мигрени, включая «эпилептическое головокружение». Доктор Ливинг отмечал, что головокружение встречается примерно у 10% его пациентов с мигренью. Позднее,

в том числе и в современных исследованиях, подобная частота заболеваемости подтверждалась [2]. В 60-х годах XX в. педиатры обратили внимание на взаимосвязь пароксизмального головокружения и мигрени у детей [3].

Несмотря на давний интерес проблеме, до последнего времени не было единого и четкого понятия, которое бы объединяло сразу два симптома — головокружение и мигренозную головную боль. В разное время в разных странах использовались различные термины: мигрень-ассоциированное головокружение, мигренозное головокружение, доброкачественное рецидивирующее головокружение, связанная с мигренью вестибулопатия, доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста и вестибулярная мигрень (ВМ). Сейчас термин «вестибулярная мигрень» признан мировым сообществом отоневрологов и неврологов как наиболее приемлемый.

Распространенность ВМ в разных странах варьирует и, по данным популяционных исследований, составляет в среднем 1–2,7% [4, 5]. У пациентов с рецидивирующим головокружением неизвестного происхождения распространенность мигрени колеблется от 60 до 80% [6]. В специализированных клиниках головной боли ВМ составляет 10–20% всех случаев мигрени [7, 8].

Патогенез ВМ не до конца изучен и остается предметом дискуссий. Существуют генетические, нейрохимические и воспалительные теории возникновения ВМ, и все они базируются на предполагаемой патофизиологии мигрени.

Диагностические особенности ВМ

Диагноз ВМ устанавливается исключительно клинически, фактически же — анамнестически: на основании повторяющихся приступов головокружения и мигрени, при исключении других причин головной боли и головокружения [9–11]. Следует помнить, что результаты вестибулологического тестирования обычно нормальны или их трудно интерпретировать из-за противоречивости результатов, полученных в более ранних исследованиях. Очевидно, что проблемы, связанные с диагностикой ВМ, заключаются в относительно широком спектре ее клинических проявлений [12].

Клинические критерии постановки диагноза ВМ [13]:

- A. Не менее пяти эпизодов, соответствующих критериям C и D.
- B. Анамнез мигрени с аурой /без ауры.
- C. Вестибулярные симптомы умеренной или сильной интенсивности, продолжительностью от 5 мин до 72 ч.
- D. По крайней мере половина эпизодов головокружения связаны хотя бы с одним из следующих трех мигренозных признаков:
 1. Головная боль, имеющая по крайней мере два из следующих четырех признаков:
 - a) односторонняя локализация;
 - b) пульсирующий характер;
 - c) умеренная или сильная интенсивность;
 - d) усиление при обычной физической нагрузке.
 2. Фото- и фонофобия.
 3. Зрительная аура.
- E. Не объясняется другими вестибулярными расстройствами.

Клинические критерии постановки диагноза вероятной ВМ (не включены в Международную классификацию головных болей 3-го пересмотра):

- A. Не менее пяти эпизодов головокружения средней и высокой интенсивности продолжительностью от 5 мин до 72 ч.
- B. Только один из критериев B или D (мигрень в анамнезе или мигренозные симптомы в момент приступа головокружения).
- C. Не объясняется другими вестибулярными расстройствами.

С учетом диагностических критериев при сборе анамнеза важно выяснить характер, интенсивность, продолжительность приступа головокружения, сопутствующие симптомы, триггеры. Также обязательно уточнить наличие мигрени в анамнезе. Однако около 10% пациентов с ВМ отрицают наличие головной боли в анамнезе, но при детальном расспросе у данных пациентов можно выявить детские эквиваленты мигрени: доброкачественное позиционное головокружение детского возраста, абдоминальную мигрень, синдром циклических рвот или доброкачественную пароксизмальную кривошею. Помимо этого рассматриваются еще два периодических синдрома, которые на данный момент четко не отнесены к эквивалентам мигрени, но обсуждается их общий патогенез с мигренью: инфантильные колики и периодическая детская гемиплегия [14]. Недостаток знаний у взрослых неврологов об этих расстройствах часто приводит к поздней диагностике ВМ, а также проведению большого количества неинформативных дополнительных тестов [14].

ВМ имеет общие механизмы с классической мигренью, для лучшей диагностики первой также следует выяснять у пациентов характерные для классической мигрени синдромы. Так, одним из таких синдромов является кожная аллодиния [15]. Пациенты с ВМ могут обращать внимание на повышение чувствительности кожи головы до или во время приступа головокружения.

Еще одним важным аспектом анамнеза у пациентов с ВМ является подверженность укачиванию. У пациентов с ВМ синдром укачивания встречается чаще, чем в общей популяции. При сборе анамнеза у пациентов с ВМ нередко отмечается, что перед дебютом ВМ, за несколько месяцев или даже лет, выраженность укачивания прогрессирует. Склонность к укачиванию является серьезной проблемой для пациентов с ВМ и может быть потенциальным наводящим фактором для диагностики ВМ [16].

ВМ может дебютировать в любом возрасте. Так, в детской неврологии существует отдельный диагноз доброкачественного головокружения детского возраста. Для постановки диагноза необходимо наличие пяти эпизодов головокружения, возникающих внезапно и разрешающихся спонтанно через несколько минут или часов. Между эпизодами результаты неврологического осмотра, аудиологического обследования, тестирования вестибулярных функций и показатели электроэнцефалографии должны быть в нормативных границах. Особо следует отметить, что односторонняя пульсирующая головная боль может возникать во время приступов, но не является обязательным критерием доброкачественного пароксизмального головокружения детского возраста, которое должно рассматриваться как один из синдромов — предвестников мигрени [10].

Сложность диагностики и дифференциальной диагностики связана и с тем, что головокружение при ВМ даже у одного пациента может быть различным в разных эпизодах. Так, Общество Барани (Barany Society) выделило пять видов головокружения, которые позволяют установить диагноз ВМ.

1. Спонтанное головокружение:

- вращательного типа, когда возникает иллюзия вращения самого пациента или окружающих его предметов;
- невращательного типа, когда создается ощущение ложного (внутреннего) вращения.

2. Позиционное головокружение, возникающее при перемене положения головы и тела.

3. Зрительно-индуцированное головокружение, возникающее при слежении за движущимся объектом.

4. Головокружение, возникающее при любом движении головой.

5. Нарушение равновесия и проблемы с устойчивостью, к которым присоединяется тошнота, возникающие при движениях головой.

Все вестибулярные симптомы могут быть умеренными — мешающими, но при этом не препятствующими повседневной активности пациента, а также тяжелыми — затрудняющими или делающими невозможным осуществление повседневной деятельности. Длительность симптомов головокружения переменчива, они могут продолжаться от нескольких минут до нескольких суток [11]. Нередко бывает сложно оценить длительность головокружения, поскольку в стертой форме симптомы могут сохраняться несколько дней и даже недель, однако продолжительность основного яркого эпизода редко превышает 72 ч [17].

Дифференциальная диагностика

Прежде всего ВМ необходимо дифференцировать с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) и болезнью Меньера (БМ), реже — с транзиторной ишемической атакой в вертебробазилярном бассейне, вестибулярной пароксизмией, аутоиммунным поражением внутреннего уха, последствиями перенесенного острого периферического вестибулярного синдрома (вестибулярный нейронит, инфаркт лабиринта, синдром Рамсея Ханта), а также с заболеваниями психиатрического спектра [18].

При ДППГ продолжительность головокружения составляет от нескольких секунд до 1 мин, оно возникает при изменении положения полукружных каналов относительно горизонта под действием гравитационной силы. Обязательно наличие позиционного нистагма в провокационных пробах Дикса—Холлпайка и/или МакКлюра—Пагини и/или в тесте глубокого запрокидывания головы.

Для установления диагноза БМ обязательно наличие двух и более эпизодов спонтанного головокружения продолжительностью от 20 мин до 12 ч каждый, по крайней мере однократно аудиологически подтвержденное снижение слуха на низкие и средние частоты, наличие шума или ощущения заложенности, давления, распирания, «полноты» в пораженном ухе. Кроме того, для БМ характерно постепенно прогрессирующее снижение слуха начиная с одного уха.

К сожалению, различия между ВМ и БМ в начале заболевания часто неявные, особенно в период флюктуации слуха при БМ — слух вскоре после окончания очередного приступа головокружения восстанавливается полностью. Отмечено также, что встречаемость мигрени у пациентов с БМ выше, чем в среднем в популяции [19]. Кроме того, такие симптомы мигрени, как головная боль и светобоязнь, также могут сопровождать классические приступы БМ [20–22]. Вероятно, можно говорить о некой коморбидности ВМ и БМ, это диагностически сложные случаи из-за сходства клинической картины и отсутствия инструментальной возможности постановки диагноза.

В последние годы отмечено, что у большинства (около 92%) пациентов с ВМ имеются улитковые симптомы, такие как шум в ушах и нарушения слуха, что затрудняет дифференциальную диагностику. Кроме того, аудиологический уровень тугоухости превышает субъективное ощущение снижения слуха [12].

Еще в 2006 г. Н.К. Neuhauser и соавт. [4] сообщили, что у 36% пациентов с ВМ наблюдаются кохлеарные симптомы, включающие шум в ушах (15%), потерю слуха (9%) и заложенность одного уха (15%) во время эпизодов головокружения. А. Radtke и соавт. [23] обнаружили, что после 9-летнего наблюдения наличие кохлеарных симптомов увеличилось с первоначальных 26 до 77%.

Считается, что у большинства пациентов с предполагаемой или доказанной ВМ значительно чаще выявляется высокочастотная (59,5%) и сверхвысокочастотная (91,9%) тугоухость, чем низкочастотная (24,3%) и среднечастотная (24,3%) [4, 24].

Однако другие исследователи фиксировали у пациентов с ВМ легкую и обратимую потерю слуха на низких частотах [25, 26]. Позднее J. Хуе и соавт. [26] обнаружили, что низкочастотная потеря слуха с большой вероятностью связана с ВМ, и предположили, что мигрень в анамнезе может быть причиной внезапной низкочастотной тугоухости. S. Shi и соавт. [27] в своем исследовании также отметили, что у пациентов с ВМ наблюдалась преимущественно легкая и легко обратимая низкочастотная тугоухость. Важно, что в данном исследовании обратили внимание на то, что спустя месяц наблюдения к низкочастотной тугоухости добавилось снижение слуха на средние частоты, а слух на высоких частотах не изменился. Встречаемость слуховых нарушений при ВМ представлена в табл. 1.

Представленные выше результаты, к сожалению, еще больше осложняют дифференциальную диагностику ВМ и БМ и диктуют необходимость более длительного и детального опроса пациентов и наблюдения за ними.

С сурдологической же точки зрения, классическая мигрень в анамнезе вызывает серьезную обеспокоенность, поскольку является важным фактором риска внезапной потери слуха [25].

Еще одна сложность — связь ВМ с колебаниями уровней половых гормонов. В настоящее время выделен отдельный вид мигрени — менструальная мигрень, которая значительно смягчается или полностью прекращается после менопаузы.

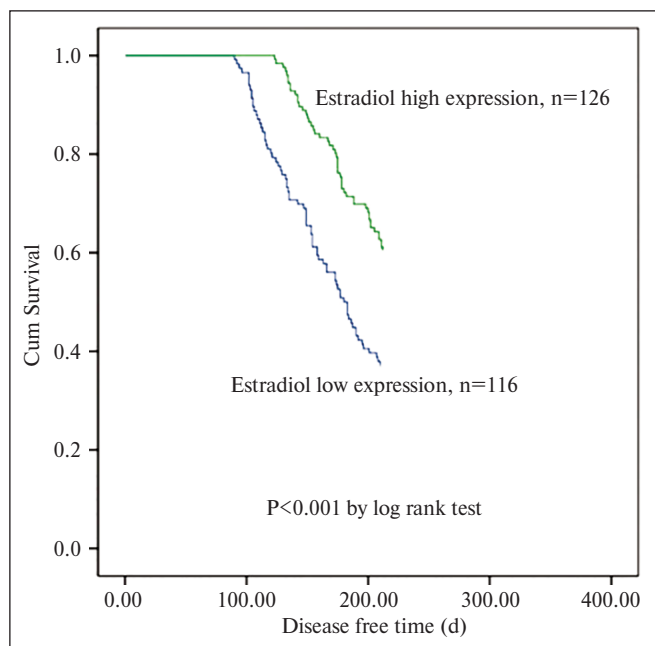
Перименопаузальный период является наиболее гормонально нестабильным по сравнению с предменопаузальным и постменопаузальным периодами. Это нестабильное

гормональное состояние может быть важным триггером активации тригеминоваскулярного пути мигрени и может проявляться как ВМ. Наряду с мигренью головокружение является одной из наиболее частых жалоб в перименопаузе. Головокружение у женщин в этот период может быть симптомом ВМ, имеющей гетерогенные клинические проявления. Из-за выраженной неоднородности клинических проявлений при ВМ, в том числе и разных видов головокружения, сочетающихся с симптомами перименопаузы, нередко такое состояние ошибочно классифицируется как неспецифический климактерический симптом или психогенные головокружения [28].

Таблица 1. *Слуховые симптомы у пациентов с ВМ [28]*

Table 1. *Auditory symptoms in patients with CM [28]*

Симптом	Доля пациентов, %
Потеря слуха:	
односторонняя	82,9
двусторонняя	17,1
Оталгия:	
односторонняя	92,9
двусторонняя	7,1
Звон в ушах:	
односторонний	58,1
двусторонний	41,9
Ощущение полноты, распирания в ухе:	
одностороннее	79,7
двустороннее	20,3



Кривая Каплана–Мейера для рецидива ВМ у пациенток в постменопаузе (из [30])
Kaplan–Meier curve for VM recurrence in postmenopausal patients (from [30])

Тесной связи между гормонами яичников и вестибулярной функцией выявить не удалось. Но многие фундаментальные исследования показывают глубокую экспрессию альфа- и бета-рецепторов эстрогена в мозжечковых клетках Пуркинье, гранулярных клетках и ее влияние на пластичность нейронов [29]. Согласно одной из теорий, положительное влияние эстрогена на функцию баланса в пери- и постменопаузальном периоде достигается за счет его воздействия на центральную вестибуло-цереbellарную систему, модулируемую гормонами яичников.

Другое исследование [30] показало, что в постменопаузе у пациенток с ВМ уровни эстрадиола, прогестерона и тестостерона в сыворотке крови значительно ниже, а уровни пролактина — значительно выше по сравнению с пациентками без ВМ (см. рисунок). Уровни эстрадиола в сыворотке отрицательно коррелировали с продолжительностью, частотой и тяжестью возникновения вестибулярной мигрени. У пациенток с высоким уровнем эстрадиола в сыворотке наблюдался более длительный безрецидивный период [30].

Несмотря на отдельные исследования, вопрос взаимосвязи ВМ и женских половых гормонов остается открытым. Кроме того, нет единого мнения по проблеме гормональной заместительной терапии у женщин с мигренью в период климактерия, что связано с возможным утяжелением течения мигрени и повышением индивидуального сердечно-сосудистого риска. У пациенток данной группы выбор гормональной заместительной терапии индивидуален, заметно различается и определяется в соответствии с рекомендациями консенсуса Европейской федерации головной боли и Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья [31, 32].

Лечение пациентов с ВМ

Лечение при ВМ включает в себя купирование приступа головокружения (экстренная помощь) и назначение профилактической терапии для ослабления вестибулярных симптомов в перспективе.

Профилактика при ВМ осуществляется по принципам профилактики мигрени с аурой и без ауры.

Для профилактики мигрени используют бета-адреноблокаторы (пропранолол, метопролол, атенолол, надолол), блокаторы кальциевых каналов (флунаризин, циннаризин), моноклональные антитела к CGRP (эренумаб, фреманезумаб), антидепрессанты [33] и противоэпилептические препараты (топирамат, препараты вальпроевой кислоты). При психических нарушениях используются некоторые антипсихотические препараты (кветиапин, оланзапин) [34].

Сочетание мигрени и психических расстройств подтверждено в ряде популяционных исследований [35]. Хронической мигрени нередко сопутствуют депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, некоторые тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство.

Медикаментозное лечение следует назначать с учетом коморбидных психических расстройств и возможных побочных эффектов. У таких пациентов препаратами первой линии для профилактики мигрени с высокой эффективностью являются трициклические антидепрессанты и топирамат [36], второй линии — ингибиторы моноаминоксидазы.

При коморбидном депрессивном расстройстве применяют антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, венлафаксин, дулоксетин) [37], при сочетании с маниакальным расстройством — вальпроевую кислоту, а с эпилептическим расстройством — вальпроевую кислоту и топирамат.

Длительность ремиссии и улучшение качества жизни зависят от учета всех факторов, которые провоцируют мигрень, адекватности подобранной терапии и комплаентности пациента.

Однако в первые недели даже идеально подобранного и соблюдаемого лечения возможен повтор эпизодов мигренозного головокружения.

Купирование приступа головокружения при ВМ проводят с помощью вестибулярных супрессантов и противорвотных препаратов (табл. 2) [38] в сочетании с лекарственными средствами для прекращения приступа обычной мигрени.

Наиболее часто из группы вестибулярных супрессантов на данный момент назначают дименгидринат (до 200 мг/сут) и прометазин (до 75 мг/сут). Клоназепам назначают реже в силу возникновения лекарственной зависимости при длительном применении. При возникновении тошноты и рвоты эффективен метоклопрамид (10–30 мг/сут) в таблетированной и инъекционных формах, лингвальная форма домперидона (20–60 мг/сут), а также инъекции, свечи и таблетки с ондансетроном. Также есть сообщения об эффективности (при раннем приеме) препаратов из группы селективных агонистов 5-НТ₁-рецепторов (триптанов) [39].

В период с января 2023 г. по август 2023 г. по поводу мигрень-ассоциированного головокружения под нашим наблюдением находилось 72 пациента в возрасте от 21 года до 52 лет (61 женщина и 11 мужчин). Всем пациентам при возникновении острого вестибулярного головокружения и тошноты было рекомендовано принимать Арлеверт (дименгидринат 40 мг + циннаризин 20 мг) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1–3 дней (на протяжении эпизода острого вестибулярного головокружения).

Ранее все пациенты для купирования головокружения самостоятельно принимали дименгидринат по 50 мг (по 1–2 таблетки, при необходимости каждые 4 ч, но не больше 400 мг/сут) и фенobarбитал в составе комбинированных препаратов. Все пациенты до начала наблюдения в нашем центре получали оба средства, но в разные временные промежутки. Оценка эффективности купирования острого вестибулярного головокружения проводилась по визуальной аналоговой

шкале (ВАШ) и учитывала длительность и интенсивность головокружения, тошноту, атаксию. Большинство пациентов (n=63; 87,5%) оценили эффективность обоих средств как «хорошую», однако все пациенты (n=72; 100%) отметили возникновение заторможенности и сонливости, характерных для дименгидрината и фенobarбитала. Результаты лечения представлены в табл. 3.

Отдельно следует отметить высочайшую эффективность Арлеверта при мигренозном позиционном головокружении, серии повторов которого могут длиться нескольких недель подряд. Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка К.А., 36 лет, впервые обратилась в наш центр по поводу мультиканального ДППГ, мучившего ее в течение нескольких месяцев. Пациентка сообщила о коротких (1–5 дней) «светлых промежутках», иногда возникавших после поведения различных репозиционных маневров. Со слов пациентки, качество жизни улучшилось в последние 2 нед — с началом регулярного приема Арлеверта по рекомендации невролога по месту при-

Таблица 2. Средства для купирования головокружения с комбинированным центрально-периферическим действием [38]

Table 2. Medications for the relief of vertigo with combined central-peripheral action [40]

Группа препаратов	Препараты
Блокаторы Н ₁ -гистаминовых рецепторов для лечения головокружения	Дименгидринат, бетагистин
Средства от головокружения фенотиазиновой группы	Сульпирид, прометазин
Блокаторы кальциевых каналов, действующие в ЦНС	Циннаризин, флунаризин
Вазоактивные вещества	Циклделат, пентоксифиллин, экстракт гинкго билоба
Противорвотные препараты	Скополамин
Анксиолитики и седативные средства	Диазепам, клоназепам, фенobarбитал
Гомеопатические смеси	Вертигохель

Таблица 3. Результаты оценки эффективности купирования острого вестибулярного головокружения по ВАШ у пациентов с ВМ (n=72)

Table 3. Results of efficacy of relief of acute vestibular vertigo according to visual analogue scale (VAS) in patients with VM (n=72)

Препарат	Среднее уменьшение			
	тошноты	выраженности атаксии	продолжительности головокружения	интенсивности головокружения
Фенobarбитал (в составе комбинированных препаратов)	3,5	3,5	3	4,5
Дименгидринат	5	5	6	6,5
Арлеверт	6,5	5	7	8

крепления. При опросе: в детстве отмечались преходящее ухудшение зрения и циклические приступы рвоты, с 13 лет — предменструальная пульсирующая головная боль интенсивностью до 10 баллов с фонофобией (однако пациентка не обращает на них внимания и не принимает обезболивающие препараты, считая это нормальным, так как ее мать, сестра и бабушка страдают головными болями). Возникновение позиционного головокружения связано с гормональной терапией по программе экстракорпорального оплодотворения. Нейровизуализационное обследование с дополнительным внутривенным контрастированием (выполненное до визита в нашу клинику) патологических изменений головного мозга не выявило. При осмотре: в позиционных пробах — долго истощающийся атипичный позиционный нистагм. Пациентке установлен диагноз «эстроген-ассоциированная ми-

грень с мигренозным позиционным головокружением», рекомендована плановая противомигренозная терапия с отменой Арлеверта при прекращении позиционного головокружения, но не позднее чем через 1 мес от начала его приема.

Заключение

Таким образом, можно рекомендовать применение препарата Арлеверт пациентам с ВМ для купирования острого вестибулярного криза в домашних условиях, поскольку при высокой эффективности препарат характеризуется хорошей переносимостью. Кроме того, что особенно важно, Арлеверт не обладает известным взаимодействием с другими лекарственными средствами, применяемыми для профилактики мигрени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huppert D, Brandt T. Descriptions of vestibular migraine and Meniere's disease in Greek and Chinese antiquity. *Cephalalgia*. 2017 Apr;37(4):385-90. doi: 10.1177/0333102416646755. Epub 2016 Apr 29.
- Living E. On megrim, sick-headache, and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms. London: J. and A. Churchill; 1873.
- Fenichel GM. Migraine as a cause of benign paroxysmal vertigo of childhood. *J Pediatr*. 1967 Jul;71(1):114-5. doi: 10.1016/s0022-3476(67)80239-7
- Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):1028-33. doi: 10.1212/01.wnl.0000237539.09942.06
- Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, Sharon JD. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018 Sep;39(8):1037-44. doi: 10.1097/MAO.0000000000001900
- Cha YH, Lee H, Santell LS, Baloh RW. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia*. 2009 May;29(5):550-5. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01770.x. Epub 2009 Jan 16.
- Cho SJ, Kim BK, Kim BS, et al. Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(5):454-62. doi: 10.1177/0333102415597890. Epub 2015 Jul 29.
- Yollu U, Uluduz DU, Yilmaz M, et al. Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function. *Clin Otolaryngol*. 2017 Apr;42(2):225-33. doi: 10.1111/coa.12699. Epub 2016 Aug 1.
- Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167-72. doi: 10.3233/VES-2012-0453
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders. 3rd ed. Available from: <https://www.ichd-3.org/> (accessed 08.01.2019).
- Von Brevern M, Lempert T. Vestibular Migraine: Treatment and Prognosis. *Semin Neurol*. 2020 Feb;40(1):83-6. doi: 10.1055/s-0039-3402067. Epub 2019 Dec 30.
- Guo Z, Wang J, Liu D, et al. Early detection and monitoring of hearing loss in vestibular migraine: Extended high-frequency hearing. *Front Aging Neurosci*. 2023 Jan 10;14:1090322. doi: 10.3389/fnagi.2022.1090322
- Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria (Update). *J Vestib Res*. 2022;32(1):1-6. doi: 10.3233/VES-201644
- Redon S. Episodic syndromes that may be associated with migraine: What adult neurologists need to know. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):773-8. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.002. Epub 2021 Aug 5.
- Toriyama T, Hanaoka Y, Horiuchi T. Clinical features of definite vestibular migraine through the lens of central sensitization: a cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2022 Dec;122(6):1511-9. doi: 10.1007/s13760-021-01772-5. Epub 2021 Aug 9.
- Meng D, Zhou X, Hu T, et al. Study of clinical correlation of motion sickness in patients with vestibular migraine. *Front Neurosci*. 2022 Sep 20;16:986860. doi: 10.3389/fnins.2022.986860
- Замерград МВ. Лечение вестибулярной мигрени. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(29):32-6. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-29-32-36
- [Замерград МВ. Treatment of vestibular migraine. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(29):32-6. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-29-32-36 (In Russ.)].
- Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):695-706. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.003. Epub 2019 Aug 20.
- Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Meniere's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2010 Jun;130(6):644-51. doi: 10.3109/00016480903382808
- Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, et al. Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology*. 2012 Oct 9;79(15):1607-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e264f. Epub 2012 Sep 26.
- Brantberg K, Baloh RW. Similarity of vertigo attacks due to Meniere's disease and benign recurrent vertigo, both with and without migraine. *Acta Otolaryngol*. 2011 Jul;131(7):722-7. doi: 10.3109/00016489.2011.556661. Epub 2011 Apr 6.
- Lopez-Escamez JA, Dlugacz J, Jacobs J, et al. Accompanying Symptoms Overlap during Attacks in Meniere's Disease and Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2014 Dec 15;5:265. doi: 10.3389/fneur.2014.00265
- Radtke A, Lempert T, Gresty MA, et al. Migraine and Meniere's disease: is there a link? *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1700-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000036903.22461.39
- Yu X, Wang LY, Han W, et al. [Caloric test and hearing characteristics in patients with vestibular migraine and Meniere's disease]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Mar;33(3):228-31. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.03.011 (In Chin.).
- Hwang JH, Tsai SJ, Liu TC, et al. Association of Tinnitus and Other Cochlear Disorders with a History of Migraines. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Aug 1;144(8):712-7. doi: 10.1001/jamaoto.2018.0939
- Xue J, Ma X, Lin Y, et al. Audiological Findings in Patients with Vestibular Migraine and Migraine: History of Migraine May Be a Cause of Low-Tone Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Audiol Neurotol*. 2020;25(4):209-14. doi: 10.1159/000506147. Epub 2020 Mar 20.

27. Shi S, Wang D, Ren T, Wang W. Auditory Manifestations of Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2022 Jul 15;13:944001. doi: 10.3389/fneur.2022.944001
28. Park JH, Viirre E. Vestibular migraine may be an important cause of dizziness/vertigo in perimenopausal period. *Med Hypotheses*. 2010 Nov;75(5):409-14. doi: 10.1016/j.mehy.2009.04.054. Epub 2010 Aug 6.
29. Tsutsui K. Biosynthesis and organizing action of neurosteroids in the developing Purkinje cell. *Cerebellum*. 2006;5(2):89-96. doi: 10.1080/14734220600697211
30. Tang B, Yu X, Jiang W, et al. Clinical significance of serum sex hormones in postmenopausal women with vestibular migraine: potential role of estradiol. *J Int Med Res*. 2021 May;49(5):3000605211016379. doi: 10.1177/03000605211016379
31. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al; European Headache Federation (EHF), the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018 Aug 31;19(1):76. doi: 10.1186/s10194-018-0896-5
32. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017 Oct 30;18(1):108. doi: 10.1186/s10194-017-0815-1. Erratum in: *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):81.
33. Brooks KA, Tawk K, Djalilian HR, Hobson CE. Migraine management for the otolaryngologist. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2023 Jul 6;8(4):1080-93. doi: 10.1002/lio2.1109
34. Jimenez XF, Sundararajan T, Covington EC. A Systematic Review of Atypical Antipsychotics in Chronic Pain Management: Olanzapine Demonstrates Potential in Central Sensitization, Fibromyalgia, and Headache/Migraine. *Clin J Pain*. 2018 Jun;34(6):585-91. doi: 10.1097/AJP.0000000000000567
35. Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):821-6. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.007. Epub 2021 Jul 27.
36. Hu C, Zhang Y, Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain Behav*. 2021 Oct;11(10):e2290. doi: 10.1002/brb3.2290. Epub 2021 Sep 2.
37. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Mar 21;21(4):18. doi: 10.1007/s11940-019-0557-2
38. Lapira A. Vestibular migraine treatment and prevention. *HNO*. 2019 Jun;67(6):425-8. doi: 10.1007/s00106-019-0661-3 (In Engl.).
39. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Available from: <http://www.medicinescomplete.com/> (accessed 08.08.2013).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.07.2023/28.09.2023/29.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Зайцева О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4975-1310>

Баскова Т.Г. <https://orcid.org/0009-0001-8575-915X>

Лацинова А.Л. <https://orcid.org/0009-0001-2072-6891>

Венгер О.Е. <https://orcid.org/0009-0001-7749-5924>

Сравнительный анализ применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина во время беременности и в послеродовом периоде. Безопасность сертралина



Ушкалова Е.А.¹, Ушкалова А.В.²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов

им. Патриса Лумумбы», Москва; ²Клиника психиатрии и психотерапии Mindset, Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 129090, Москва, 2-й Троицкий пер., 5

Депрессивные и тревожные расстройства являются наиболее распространенными в перинатальном периоде психическими заболеваниями, они встречаются у 14–23% женщин. Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) рассматриваются как препараты выбора для лечения этих расстройств. Несмотря на то что СИОЗС являются наиболее изученными антидепрессантами, применяемыми у беременных, до сих пор существуют противоречивые мнения об их влиянии на течение и исходы гестации. При этом риски, связанные с их применением у беременных, зачастую преувеличены, а риски нелеченых психических расстройств, наоборот, недооценены.

Применение СИОЗС во время беременности ассоциировалось с небольшим повышением риска неблагоприятных исходов, включая послеродовые кровотечения, выкидыши, преждевременные роды, кесарево сечение, малый для гестационного возраста размер плода и низкую массу тела при рождении, низкую оценку по шкале Апгар, а также повышение частоты госпитализации новорожденных в отделения интенсивной терапии. Однако, поскольку сами депрессивные и тревожные расстройства у матери также способствуют аналогичным исходам, дифференцировать вклад препарата и заболевания не всегда представляется возможным.

Сравнительные данные о влиянии разных препаратов СИОЗС на исходы беременности для матери и ребенка ограничены, однако, по имеющимся данным, наиболее высокая опасность для плода/новорожденного связана с применением пароксетина и флуоксетина. Сведения о безопасности циталопрама и эсциталопрама в период беременности и лактации ограничены. Для циталопрама характерны самые высокие среди всех СИОЗС концентрации в амниотической жидкости.

Согласно современным данным, наиболее благоприятным профилем безопасности во время беременности и лактации обладает сертралин, что объясняют низким уровнем его проникновения через плаценту. Концентрации сертралина у плода составляют около 1/3 таковых в плазме крови матери. Сертралин создает самые низкие среди всех СИОЗС концентрации в молоке, и его применение сопряжено с низким риском развития неблагоприятных эффектов у ребенка, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для кормящих матерей. Таким образом, сертралин является одним из наиболее изученных СИОЗС, который обладает благоприятным профилем безопасности как для матери, так и для плода/новорожденного.

Ключевые слова: депрессивные и тревожные расстройства; беременность; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; сертралин.

Контакты: Анна Владимировна Ушкалова; annaushk@yandex.ru

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Ушкалова АВ. Сравнительный анализ применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина во время беременности и в послеродовом периоде. Безопасность сертралина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-1-94-101

Comparative analysis of the use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and the postpartum period. Safety of sertraline

Ushkalova E.A.¹, Ushkalova A.V.²

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

²Mindset Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, Moscow

¹6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²5, 2nd Troitzkiy Lane, Moscow 129090, Russia

Depressive disorders and anxiety are the most common mental disorders in the perinatal period, occurring in 14–23% of women. Antidepressants from the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) group are considered the drugs of choice for the treatment of these disorders. Although SSRIs are the best-studied antidepressants used in pregnant women, there are still conflicting opinions about their effect on pregnancy course and outcomes of pregnancy. At the same time, the risks associated with their use in pregnant women are often exaggerated, while the risks of untreated mental disorders are underestimated.

SSRI use during pregnancy has been associated with a modestly increased risk of adverse events, including postpartum haemorrhage, miscarriage, preterm birth, cesarean delivery, fetuses small for their gestational age and low birth weight, low Apgar scores, and increased rates of

neonatal hospitalization to intensive care units. However, depressive and anxiety disorders in the mothers themselves also contribute to similar outcomes, so it is not always possible to distinguish the contribution of medication and illness.

Comparative data on the effects of different SSRI medications on outcome for the mother and fetus during pregnancy are limited, but paroxetine and fluoxetine are reported to pose the greatest risk to the fetus/neonate. Information on the safety of citalopram and escitalopram during pregnancy and lactation is limited. Citalopram has the highest concentrations in amniotic fluid of all SSRIs.

According to current data, sertraline has the most favourable safety profile during pregnancy and lactation, which is explained by its low penetration through the placenta. Sertraline concentrations in the fetus are approximately $\frac{1}{3}$ of those in maternal plasma. Sertraline has the lowest concentrations in breast milk of all SSRIs and is associated with a low risk of adverse effects in a baby, making it the drug of choice for nursing mothers. In conclusion, sertraline is one of the best studied SSRIs and has a favourable safety profile for both the mother and the fetus/neonate.

Keywords: depressive and anxiety disorders; pregnancy; antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; sertraline.

Contact: Anna Vladimirovna Ushkalova; annaushk@yandex.ru

For reference: Ushkalova EA, Ushkalova AV. Comparative analysis of the use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and the postpartum period. Safety of sertraline. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-94-101

Депрессивные и тревожные расстройства являются самыми распространенными в перинатальном периоде психическими заболеваниями, которые встречаются у 14–23% женщин [1]. У 33% из них первый эпизод депрессии возникает именно во время беременности, преимущественно в I или II триместре, у 40% — в послеродовом периоде [2]. Паническое и обсессивно-компульсивное расстройства во время гестации встречаются чаще, чем в любой другой период жизни женщины [3]. У 13–39% женщин обсессивно-компульсивное расстройство впервые возникает в период гестации, преимущественно во II триместре. Дебют панического расстройства обычно наблюдается в I–II триместре [3].

При отсутствии лечения частота рецидивов депрессивных и тревожных расстройств у женщин, страдавших этими заболеваниями в антенатальном периоде, достигает 70% [4, 5]. Кроме того, у 10–26,5% женщин наблюдается тревога, связанная с беременностью (pregnancy-related anxiety), проявляющаяся нервозностью и страхами, связанными с гестацией, такими как страх за собственное здоровье и внешний вид, страх за здоровье ребенка, страх перед родами и воспитанием детей и беспокойство о социальных и финансовых проблемах в контексте гестации [6, 7].

При отсутствии адекватного лечения депрессивные и тревожные расстройства ассоциируются с повышенным риском спонтанных аборт и преждевременных родов, оказывают негативное влияние на поведение матери (курение, недоедание, употребление алкоголя и других психоактивных веществ) и развитие плода и ребенка, являются основной причиной развития послеродовых психических расстройств, а в экономически развитых странах — и одной из главных причин материнской смертности [1, 4]. Кроме того, депрессия в период беременности ассоциируется с повышенным риском гипертензии, преэклампсии, гестационного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у матери, в том числе в последующей жизни [8]. В свою очередь, преэклампсия относится к факторам риска развития самой тяжелой формы перинатальных психических нарушений — послеродового психоза [9]. Примерно у половины женщин с послеродовым психозом он выступает первым проявлением психического заболевания [10].

Послеродовой психоз и тяжелая послеродовая депрессия ассоциируются с высоким риском осложнений, включая суицид, инфантицид и отказ от грудного вскармливания, потенциально для здоровья матери и ребенка и способствующего

установлению тесного контакта между ними на всю последующую жизнь [10, 11]. Послеродовую депрессию переносят до 14% женщин, частота послеродовых психозов составляет один-два случая на 1000 родов [10]. При последующих беременностях повторные эпизоды развиваются у 20–50% женщин [10, 12]. Суицид в перинатальном периоде совершает каждая 25-я женщина в возрасте 20–35 лет, он является причиной 20% материнских смертей в первый год после родов [12].

Частота инфантицида в послеродовом психозе достигает 4,5% [13], мысли причинить вред ребенку возникают у 41% женщин с депрессией [14, 15].

Дети матерей с не леченными во время беременности психическими расстройствами чаще своих сверстников сталкиваются с когнитивными и поведенческими проблемами и подвержены более высокому риску развития психических расстройств в последующей жизни [16–18].

Таким образом, депрессивные и тревожные расстройства в перинатальном периоде негативно влияют не только на мать, но и на развитие плода и новорожденного. Тем не менее к назначению психофармакотерапии нужно подходить крайне осторожно, учитывая потенциальные риски для плода при использовании антидепрессантов во время беременности, которые включают недоразвитие органов (тератогенность), неонатальную токсичность (перинатальные синдромы) и постнатальные поведенческие нарушения (поведенческая тератогенность). В ряде случаев потенциальная польза от их применения может превышать потенциальный риск [19]. В первую очередь это касается тяжелых эндогенных депрессий с суицидальными мыслями, бредовыми идеями, агрессивными действиями по отношению к ребенку. При легких депрессивных и тревожных нарушениях, особенно обусловленных воздействием психосоциальных факторов, обычно ограничиваются применением психотерапии (преимущественно — когнитивно-поведенческой терапии) [20].

В качестве препаратов выбора для лечения депрессивных и тревожных расстройств рассматривают антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [8], которые во время беременности получают 2–6% беременных женщин [21]. Несмотря на то что СИОЗС — антидепрессанты, наиболее хорошо изученные у беременных, до сих пор существуют противоречивые мнения о влиянии этих препаратов на течение и исходы гестации [21], при этом риски, связанные с их

применением у беременных, часто преувеличивают, в то время как риски нелеченых психических расстройств, напротив, недооценивают [22].

Безопасность СИОЗС во время беременности

Применение СИОЗС во время беременности ассоциировалось с небольшим повышением риска неблагоприятных исходов, включая послеродовые кровотечения, выкидыши, преждевременные роды, кесарево сечение, малый для гестационного возраста размер плода и низкую массу тела при рождении, низкую оценку по шкале Апгар, а также повышение частоты госпитализации новорожденных в отделения интенсивной терапии [5, 23–26]. Однако результаты исследований, в которых оценивались эти исходы, противоречивы. Например, в большом исследовании, основанном на анализе данных Финского национального регистра, применение СИОЗС, напротив, ассоциировалось со снижением риска поздних преждевременных родов и очень ранних преждевременных родов, а также кесарева сечения [27].

В метаанализе Л.Е. Росс и соавт. [23] были показаны статистически значимые изменения исходов беременности под влиянием антидепрессантов, которые, однако, были лишены клинической значимости. Дети, подвергшиеся воздействию антидепрессантов, рождались в среднем на 3 дня раньше, весили на 75 г меньше и имели оценку по шкале Апгар на 0,5 балла ниже, чем дети, не подвергавшиеся действию этих препаратов. Поскольку сами депрессивные и тревожные расстройства у матери также способствуют аналогичным исходам, дифференцировать вклад препарата и заболевания не всегда представляется возможным [28–30].

Противоречивость наблюдается и в результатах исследований, оценивавших тератогенный потенциал СИОЗС. В ряде исследований применение препаратов этой группы в I триместре ассоциировалось с небольшим, но статистически значимым повышением риска возникновения пороков развития, которые включают гастрошизис, атрезию или стеноз заднего прохода, дисплазию почки и косопласть, но наиболее часто — врожденные пороки сердца (преимущественно дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок) [19, 31–33]. В то же время в ряде исследований повышенного риска тератогенности не выявлено. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, хотя ясно, что абсолютный риск пороков развития при применении СИОЗС низкий, а число пациентов, которых необходимо пролечить для причинения вреда (Number Needed to Harm, NNH), высокое [34]. Есть данные, что риск развития пороков сердца при приеме антидепрессантов зависит от заболевания матери [34].

Более определенной представляется связь между применением СИОЗС на поздних сроках беременности и нарушением постнатальной адаптации новорожденных, которая наблюдается примерно у 30% детей и рассматривается как синдром отмены антидепрессантов или проявление серотониновой токсичности [35]. Клинически нарушение постнатальной адаптации манифестирует снижением мышечного тонуса, тремором, нервозностью, раздражительностью, судорогами, трудностями с кормлением, нарушениями сна, гипогликемией и угнетением дыхания, в том числе тяжелым и требующим в 3% случаев искусственной вентиляции легких [31, 33, 35]. Есть данные, что нарушение адаптации чаще наблюдается у новорожденных с высокими концентрациями СИОЗС в крови и высокой серотонинергической активностью,

возможно, вследствие генетического полиморфизма изоферментов CYP450 или ферментов, принимающих участие в метаболизме катехоламинов, а также активности транспортеров серотонина [36]. Тем не менее связь нарушений адаптации с применением СИОЗС также остается не до конца доказанной [37]. В частности, результаты объединенного анализа двух обсервационных исследований позволяют предположить, что симптомы нарушенной постнатальной адаптации в большей степени коррелируют с недоношенностью, чем с внутриутробным воздействием СИОЗС [38].

В ряде исследований показана связь между внутриутробным воздействием СИОЗС на поздних сроках беременности и развитием у новорожденного легочной гипертензии [21]. Абсолютный риск ее развития составляет менее 1%, а клиническое течение отличается от аналогичного состояния, вызванного другими причинами (например, грыжей диафрагмы или аспирацией), меньшей тяжестью [21]. В большинстве случаев симптомы носят легкий характер и саморазрешаются в течение 2 нед. К.Ф. Нуубрехтс и соавт. [39] обнаружили, что частота легочной гипертензии также повышена у детей женщин с депрессией, не применявших СИОЗС, а дополнительный риск, связанный с использованием СИОЗС, невелик.

В исследованиях, в которых изучалась связь между внутриутробным воздействием СИОЗС и расстройствами аутистического спектра у детей, также получены противоречивые результаты — от значительного увеличения риска до полного его отсутствия [21, 40–42]. Согласно результатам метаанализов, эти противоречия могут объясняться отсутствием хорошо контролируемых исследований в данной области, а возможное повышение риска, по-видимому, преимущественно связано с психическим заболеванием матери, а не с применением СИОЗС [40–42].

Аналогичная противоречивость наблюдалась и в исследованиях, посвященных оценке риска развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию СИОЗС, что также может объясняться заболеванием матери и другими вмешивающимися факторами [21, 40, 41, 43].

В большом когортном исследовании, основанном на анализе данных Финского национального регистра, пренатальное воздействие СИОЗС ассоциировалось с увеличением частоты депрессии в раннем подростковом возрасте, но не расстройств аутистического спектра или синдрома дефицита внимания и гиперактивности, однако авторы отмечают, что полученные результаты нуждаются в подтверждении в дальнейших исследованиях и должны сопоставляться с существенными неблагоприятными последствиями нелеченой депрессии у матери [44]. У детей, подвергшихся во время беременности воздействию СИОЗС, также отмечены повышение риска речевых нарушений [45] и небольшое, по-видимому, не имеющее клинического значения отставание в моторном развитии в 3-летнем возрасте [46].

Связи между антенатальным приемом СИОЗС и мертворождением или неонатальной смертностью в крупных популяционных исследованиях не выявлено [47, 48].

Таким образом, несмотря на то что применение СИОЗС в период беременности ассоциировалось со множественными нежелательными исходами, риск их развития небольшой, а клиническая значимость не подтверждена. Более того, данные исследований противоречивы, что мо-

жет быть связано с их методологическими недостатками, обусловленными обсервационным дизайном и влиянием вмешивающихся факторов (прежде всего, заболевание матери, его тяжесть, наличие коморбидности, курение, употребление психоактивных веществ и/или алкоголя и применение разных препаратов СИОЗС в разных дозах) [22]. В недавно опубликованном заявлении Канадского педиатрического общества [33], отражающем его позицию в отношении применения СИОЗС во время беременности, подчеркивается, что в целом использование СИОЗС представляется безопасным, в то время как нелеченная депрессия или тревога у беременной связаны с неблагоприятными исходами как для матери, так и для новорожденного. Снижению риска неблагоприятных исходов может способствовать рациональный выбор препарата СИОЗС.

Сравнительная характеристика препаратов СИОЗС во время беременности

Сравнительные данные о влиянии разных препаратов СИОЗС на исходы беременности для матери и ребенка ограничены, однако накопленные сведения позволяют утверждать, что наиболее высокая опасность для плода/новорожденного связана с применением пароксетина и флуоксетина, причем как на ранних, так и на поздних сроках гестации [22, 49–51]. Согласно результатам метаанализа [50], эти препараты являются единственными СИОЗС, ассоциирующимися с повышенным риском сердечно-сосудистых пороков развития. Более того, в хорошо контролируемых исследованиях пароксетин оказался единственным представителем группы СИОЗС, связанным с увеличением риска врожденных пороков сердца [отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,47] [52]. В одном исследовании была показана зависимость тератогенного эффекта пароксетина от дозы: риск мальформаций со стороны сердца повышался в случае его приема матерью в суточной дозе выше 25 мг [53]. Однако это можно объяснить и тяжестью психического заболевания матери, обуславливающей необходимость назначения более высокой дозы антидепрессанта.

Применение пароксетина в I триместре также ассоциировалось с наиболее высоким риском тератогенных эффектов со стороны других органов [33]. К специфическим порокам развития, которые связывают с этим препаратом, от-

носятся обструкция выходного отдела правого желудочка, дефекты межпредсердной перегородки, а также анэнцефалия, гастрошизис и омфалоцеле [33, 54].

Применение флуоксетина в период гестации также ассоциировалось со специфическими врожденными аномалиями [55, 56], прежде всего обструкцией выходного отдела правого желудочка и краниосиностомозом [33]. В то же время специфических аномалий при применении сертралина и циталопрама не наблюдалось [33, 53].

Более высокую токсичность пароксетина и флуоксетина для плода связывают с их более высокой способностью проникать через плацентарный барьер по сравнению с другими СИОЗС [22]. Возможно, токсичность связана и с особенностями метаболизма препаратов. Метаболизм пароксетина и флуоксетина преимущественно осуществляется с участием изофермента CYP 2D6, который в наибольшей степени подвержен генетическому полиморфизму, поэтому его концентрации у матери и плода/ребенка по-разному меняются у нормальных, ультрабыстрых, быстрых и медленных метаболизаторов [57]. Результаты фармакогенетического анализа подтверждают, что полиморфизм CYP может влиять на многие исходы беременности, включая синдром постнатальной адаптации, низкую массу тела при рождении и низкую оценку по шкале Апгар [58]. Токсичность пароксетина для плода может, по крайней мере частично, объяснить и его сильное, в отличие от сертралина и циталопрама, ингибирующее действие на транспортеры серотонина (SERT и OCT3) в плаценте и органах плода [59].

Флуоксетин создает самые высокие концентрации в молоке среди всех СИОЗС (см. таблицу), в среднем составлявшие 5–9% дозы, получаемой матерью, что ограничивает его применение для лечения послеродовой депрессии [60]. В отдельных случаях концентрации флуоксетина у детей достигали 30–80% от терапевтических концентраций у взрослых [61].

Пароксетин создает низкие концентрации в молоке и совместим с грудным вскармливанием, однако его назначение возможно преимущественно женщинам, у которых депрессия возникла в послеродовом периоде, так как переключение на более безопасный препарат с антидепрессанта, позволявшего эффективно контролировать заболевание во время беременности, не рекомендуется [62].

Сведения о безопасности циталопрама и эсциталопрама в период беременности и лактации ограничены. Циталопрам создает самые высокие концентрации среди всех СИОЗС в амниотической жидкости [63]. В большом многоцентровом популяционном исследовании случай-контроль (30 630 пациенток, получающих препарат, и 11 478 женщин контрольной группы) National Birth Defects Prevention Study его применение ассоциировалось со значительным повышением риска развития диафрагмальной грыжи (скорректированное ОШ 5,11; 95% ДИ 1,29–20,24) [34]. По частоте ассоциации со специфическими пороками развития циталопрам оказался на третьем месте после пароксе-

Экскреция СИОЗС с молоком матери и их совместимость с грудным вскармливанием [57]

Excretion of SSRIs in breast milk and their compatibility with breastfeeding [57]

Препарат	Доза, мг/сут	Число пар мать—ребенок	Молоко / плазма крови ребенка	Процент дозы	Совместимость с грудным вскармливанием
Циталопрам	18–60	35	0,9–9,4	1,0–10,9	Нет
Эсциталопрам	5–20	10	1,7–2,7	2,9–8,3	Нет
Флуоксетин	10–80	83	0,1–6,1	0,8–16,3	Нет
Флувоксамин	42–200	7	0,3–1,4	0,1–1,6	Да
Пароксетин	10–50	68	0,1–3,3	0,1–5,5	Да
Сертралин	25–200	43	0,1–5,2	<0,1–3,6	Да

тина и флуоксетина. Ассоциации эсциталопрама со специфическими мальформациями не выявлено, однако этот препарат принимали лишь по 0,3% участниц в каждой группе.

У новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию циталопрама, в послеродовом периоде может развиваться синдром отмены, несмотря на продолжающийся его прием матерью в период кормления грудью [64]. Циталопрам не следует принимать в высоких дозах, так как они создают высокие концентрации в грудном молоке и в плазме крови ребенка [65, 66]. Доза, которую получает ребенок, и уровень препарата в его сыворотке крови, вероятно, связаны со степенью зрелости ферментов печени у ребенка и генетически обусловленной метаболической активностью ферментов, принимающих участие в его биотрансформации у матери и у ребенка [61], поэтому особую осторожность необходимо соблюдать при лечении кормящей грудью женщины в случае, если ребенок родился недоношенным или с низкой массой тела [62]. Сообщалось о нескольких случаях незначительных поведенческих побочных эффектов, таких как сонливость или нервозность, но отрицательного влияния циталопрама на развитие детей первого года жизни не обнаружено [66].

Эсциталопрам в дозах до 20 мг/сут, согласно имеющейся ограниченной информации, создает низкие уровни в молоке, которые не ассоциируются с какими-либо побочными эффектами у детей, особенно в возрасте старше 2 мес [66]. В целом имеющиеся данные позволяют предположить, что применение эсциталопрама у беременных и кормящих женщин не приводит к клинически значимому повышению риска отрицательных исходов для матери и ребенка, однако, с учетом скудности опубликованной литературы и методологических недостатков исследований, сформулировать какие-либо выводы о профиле его безопасности при беременности и кормлении грудью не представляется возможным [67, 68].

Кроме того, при назначении циталопрама и эсциталопрама, особенно женщинам с коморбидностью, получающим сопутствующую терапию, следует учитывать, что эти препараты в терапевтических дозах способны удлинять интервал $Q-T$ и их применение сопряжено с риском развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» у лиц с факторами риска (например, с гипокалиемией или гипомagneмией) и на фоне лекарственных взаимодействий [69, 70]. В большом когортном исследовании применение циталопрама и эсциталопрама ассоциировалось с более высоким риском смертности по сравнению с другими СИОЗС [71].

Сертралин – препарат выбора для лечения депрессивных и тревожных расстройств в перинатальном периоде

Согласно современным данным, наиболее благоприятным профилем безопасности во время беременности и лактации обладает сертралин, что обуславливает его самое широкое применение среди всех антидепрессантов, в том числе в эти периоды жизни женщины [72]. Сертралин (Серената®, «Торрент Фармасьютикалс Лтд») относится к антидепрессантам, применение которых наиболее хорошо изучено во время беременности [73] и грудного вскармливания [74]. Доля его назначений во время беременности среди всех антидепрессантов в экономически развитых странах достигает 40% [30]. Несмотря на то что в отдельных исследованиях приме-

нение сертралина ассоциировалось с небольшим повышением риска отдельных мальформаций, включая дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок [73], косолапость, атрезию заднего прохода и омфалоцеле [34], в популяционных исследованиях с участием тысяч беременных не выявлено ни одной специфичной для него мальформации [27, 35, 56]. Более того, в крупных исследованиях применение сертралина вообще не ассоциировалось с повышенным риском развития пороков развития сердечно-сосудистой системы и «больших» мальформаций в целом [50, 56]. Риск развития постнатального синдрома новорожденных при лечении сертралином также ниже, чем при лечении пароксетином и флуоксетином [74].

Более высокую безопасность сертралина для плода по сравнению с другими СИОЗС объясняют низким уровнем его проникновения через плаценту. Концентрации сертралина у плода составляют около $\frac{1}{3}$ таковых в плазме крови матери [75]. По-видимому, важную роль играют и особенности его фармакокинетики у матери и плода [59].

Известно, что концентрация сертралина зависит от полиморфизма гена *CYP2C19*. Женщинам со всеми фенотипами *CYP2C19* необходимо титрование дозы препарата, при этом для нормальных и сверхбыстрых метаболизаторов доза составляет от 100 до 150 мг/сут (в течение всей беременности), а для медленных – 50 мг/сут в течение I триместра с увеличением до 100 мг/сут во II и III триместрах [76].

Кроме того, было показано, что за счет увеличения активности *CYP3A4* и *CYP2D6* общий печеночный клиренс препарата увеличивался на 11; 37 и 63% на 10, 20 и 30-й неделях беременности, что требовало соответственного увеличения доз. Максимально клиренс сертралина повышался на 143% в течение III триместра по сравнению с предгравидарным периодом. Выраженность этих изменений была сопоставимой при применении различных терапевтических доз (50–200 мг), что требовало соответственной коррекции в сторону увеличения [77], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Применение сертралина в послеродовом периоде и при кормлении грудью

После родов прием сертралина следует возобновить в дозе, которая вызвала терапевтический ответ до беременности, или в дозе, равной $\frac{2}{3}$ конечной дозы при беременности. Поскольку в первые несколько недель после родов наблюдается рефрактерность печеночного метаболизма, возможно повышение уровня препарата в плазме, в связи с чем необходим тщательный мониторинг побочных эффектов. Примерно через 12 нед скорость метаболизма восстанавливается до предгравидарного уровня, что может потребовать увеличения дозы [78].

Сертралин создает самые низкие среди всех СИОЗС концентрации в молоке, составляющие в среднем 0,5% от таковых в плазме матери, и сопряжен с низким риском развития неблагоприятных эффектов у ребенка, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для кормящих матерей [79, 80]. Достаточно высокая безопасность сертралина как на протяжении беременности, так и в период лактации позволяет соблюдать преемственность в лечении женщины и не подвергать ее риску, связанному со сменой антидепрессанта. Сертралин имеет широкий круг показаний к применению, он зарегистрирован для лечения де-

прессивного рекуррентного расстройства и различных тревожных расстройств (обсессивно-компульсивное, паническое, посттравматическое стрессовое, социальное тревожное расстройство), а его эффективность при послеродовой депрессии продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях и подтверждена результатами метаанализа [81]. Кроме того, результаты рандомизированных клинических исследований предполагают, что сертралин способен предупреждать развитие послеродовой депрессии [82]. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности у матери и низкий потенциал лекарственных взаимодействий [8], что особенно важно в современном мире, характеризующемся «постарением» беременных и распространенностью среди них коморбидности.

Заключение

Накопленные к настоящему времени данные позволяют предположить, что риск последствий не леченных во время беременности и в послеродовом периоде депрессивных и тревожных расстройств для матери и ребенка значительно превышает риск, связанный с применением СИОЗС. В целом риск развития всех описанных осложнений СИОЗС низкий и окончательно не доказанный, так как эти осложнения могут быть обусловлены самим заболеванием матери и другими вмешивающимися факторами. Одним из наиболее хорошо изученных препаратов этой группы, который обладает благоприятным профилем безопасности у матери и представляется достаточно безопасным для плода/новоорожденного, является сертралин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cantwell R. Mental disorder in pregnancy and the early postpartum. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76 Suppl 4:76-83. doi: 10.1111/anae.15424
2. Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schmukler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Mar;18(3):32. doi: 10.1007/s11920-016-0664-7
3. Viswasam K, Eslick GD, Starcevic V. Prevalence, onset and course of anxiety disorders during pregnancy: A systematic review and meta analysis. *J Affect Disord*. 2019 Aug 1;255:27-40. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.016
4. Stohl H, Kohm AD, Dossett E. A rock and a hard place: The selective serotonin reuptake inhibitor dilemmas in addressing perinatal mood and anxiety disorders. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9(1):1-5. doi: 10.3233/NPM-16915057
5. Hussain-Shamsy N, Somerton S, Stewart DE, et al. The development of a patient decision aid to reduce decisional conflict about antidepressant use in pregnancy. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022 May 13;22(1):130. doi: 10.1186/s12911-022-01870-1
6. Bayrampour H, Ali E, McNeil DA, et al. Pregnancy-related anxiety: A concept analysis. *Int J Nurs Stud*. 2016 Mar;55:115-30. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.10.023
7. Shao S, Yan S, Zhu P, et al. Persistent Pregnancy-Related Anxiety Reduces Breastfeeding Exclusiveness and Duration: A Prospective Cohort Study. *Breastfeed Med*. 2022 Jul;17(7):577-83. doi: 10.1089/bfm.2021.0346
8. Kimmel MC, Cox E, Schiller C, et al. Pharmacologic Treatment of Perinatal Depression. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Sep;45(3):419-40. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.007
9. Caropreso L, de Azevedo Cardoso T, Eltayebani M, Frey BN. Preeclampsia as a risk factor for postpartum depression and psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2020 Aug;23(4):493-505. doi: 10.1007/s00737-019-01010-1
10. Raza SK, Raza S. Postpartum Psychosis. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31335024
11. Li H, Ning W, Zhang N, et al. Association between maternal depression and neonatal outcomes: Evidence from a survey of nationally representative longitudinal studies. *Front Public Health*. 2022 Sep 9;10:893518. doi: 10.3389/fpubh.2022.893518
12. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Mar;29(3):310-8. doi: 10.1089/jwh.2019.7781. Epub 2019 Dec 3.
13. Perry A, Gordon-Smith K, Jones L, Jones I. Phenomenology, Epidemiology and Aetiology of Postpartum Psychosis: A Review. *Brain Sci*. 2021 Jan 4;11(1):47. doi: 10.3390/brainsci11010047
14. Jennings KD, Ross S, Popper S, Elmore M. Thoughts of harming infants in depressed and nondepressed mothers. *J Affect Disord*. 1999 Jul;54(1-2):21-8. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00185-2
15. Van Niel MS, Payne JL. Perinatal depression: A review. *Cleve Clin J Med*. 2020 May;87(5):273-7. doi: 10.3949/ccjm.87a.19054
16. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1800-19. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61277-0
17. Van den Bergh BRH, Dahnke R, Mennes M. Prenatal stress and the developing brain: Risks for neurodevelopmental disorders. *Dev Psychopathol*. 2018 Aug;30(3):743-62. doi: 10.1017/S0954579418000342
18. Wu Y, Espinosa KM, Barnett SD, et al. Association of Elevated Maternal Psychological Distress, Altered Fetal Brain, and Offspring Cognitive and Social-Emotional Outcomes at 18 Months. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e229244. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2022.9244
19. Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, et al; Expert Consensus Panel for Depression in Women. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med*. 2001 Mar;(Spec No):1-107.
20. Тювина НА, Столярова АО, Воронина ЕО. Депрессии у женщин. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 160 с. [Tyuvina NA, Stolyarova AO, Voronina EO. *Depressii u zhenshchin* [Depression in women]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 160 p. (In Russ.)].
21. Ornoy A, Koren G. SSRIs and SNRIs (SRI) in Pregnancy: Effects on the Course of Pregnancy and the Offspring: How Far Are We from Having All the Answers? *Int J Mol Sci*. 2019 May 14;20(10):2370. doi: 10.3390/ijms20102370
22. Latendresse G, Elmore C, Deneris A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression. *J Midwifery Womens Health*. 2017 May;62(3):317-28. doi: 10.1111/jmwh.12607
23. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013 Apr;70(4):436-43. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.684
24. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Nov;123(12):1900-7. doi: 10.1111/1471-0528.14144
25. Huang H, Coleman S, Bridge JA, et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jan-Feb;36(1):13-8. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.08.002
26. Lebin LG, Novick AM. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Pregnancy: An Updated Review on Risks to Mother, Fetus, and Child. *Curr Psychiatry Rep*. 2022 Nov;24(11):687-95. doi: 10.1007/s11920-022-01372-x. Epub 2022 Oct 1.
27. Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric

- Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *Am J Psychiatry*. 2015 Dec;172(12):1224-32. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14121575
28. Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Aug 1;73(8):826-37. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0934
29. Vlentier R, van Gelder MMHJ, Anderson HR, et al. Associations Between Maternal Depression, Antidepressant Use During Pregnancy, and Adverse Pregnancy Outcomes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Oct 1;138(4):633-46. doi: 10.1097/AOG.0000000000004538
30. Grigoriadis S, Graves L, Peer M, et al. Maternal Anxiety During Pregnancy and the Association With Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018 Sep 4;79(5):17r12011. doi: 10.4088/JCP.17r12011
31. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry*. 2013 Apr;74(4):e293-308. doi: 10.4088/JCP.12r07966
32. Wemakor A, Casson K, Garne E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. *Eur J Epidemiol*. 2015 Nov;30(11):1187-98. doi: 10.1007/s10654-015-0065-y
33. Henderson L, Shah V, Trkulja S. Selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in pregnancy: Infant and childhood outcomes. *Paediatr Child Health*. 2021 Jul 28;26(5):321-2. doi: 10.1093/pch/pxab021
34. Anderson KN, Lind JN, Simeone RM, et al. Maternal Use of Specific Antidepressant Medications During Early Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. *JAMA Psychiatry*. 2020 Dec 1;77(12):1246-55. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2453
35. Forsberg L, Naver L, Gustafsson LL, et al. Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants – clinical monitoring using Neonatal Abstinence Score. *PLoS One*. 2014;9(11):e111327. doi: 10.1371/journal.pone.0111327
36. Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol*. 2010 Sep;30(2):249-60. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.04.015
37. Kautzky A, Slamanig R, Unger A, Höflich A. Neonatal outcome and adaption after in utero exposure to antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Jan;145(1):6-28. doi: 10.1111/acps.13367
38. Yang A, Ciolino JD, Pinheiro E, et al. Neonatal Discontinuation Syndrome in Serotonergic Antidepressant-Exposed Neonates. *J Clin Psychiatry*. 2017 May;78(5):605-11. doi: 10.4088/JCP.16m11044
39. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2142-51. doi: 10.1001/jama.2015.5605
40. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med*. 2018 Jan 15;16(1):6. doi: 10.1186/s12916-017-0993-3
41. Leshem R, Bar-Oz B, Diav-Citrin O, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2021;19(6):896-906. doi: 10.2174/1570159X19666210303121059
42. Mathew S, Bichenapally S, Khachatryan V, et al. Role of Serotonergic Antidepressants in the Development of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Aug 28;14(8):e28505. doi: 10.7759/cureus.28505
43. Yang F, Liang H, Chen J, et al. Prenatal Paternal Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Use and Risk of ADHD in Offspring. *Pediatrics*. 2018 Jan;141(1):e20171081. doi: 10.1542/peds.2017-1081
44. Malm H, Brown AS, Gissler M, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 May;55(5):359-66. doi: 10.1016/j.jaac.2016.02.013
45. Brown AS, Gyllenberg D, Malm H, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1163-70. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2594
46. Handal M, Skurtveit S, Furu K, et al. Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study. *BJOG*. 2016 Nov;123(12):1908-17. doi: 10.1111/1471-0528.13582
47. Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*. 2013;309(1):48-54. doi: 10.1001/jama.2012.153812
48. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, et al. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):299-304. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11081251
49. Gao SY, Wu QJ, Sun C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med*. 2018 Nov 12;16(1):205. doi: 10.1186/s12916-018-1193-5
50. Malm H. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and infant outcome. *Ther Drug Monit*. 2012 Dec;34(6):607-14. doi: 10.1097/FTD.0b013e31826d07ea
51. Convertino I, Sansone AC, Marino A, et al. Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual Pharmacological Effects. *Drug Saf*. 2016 Oct;39(10):903-24. doi: 10.1007/s40264-016-0435-8
52. Berard A, Iessa N, Chaabane S, et al. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):589-604. doi: 10.1111/bcp.12849
53. Berard A, Ramos E, Rey E, et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007 Feb;80(1):18-27. doi: 10.1002/bdrb.20099
54. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, et al; National Birth Defects Prevention Study. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015 Jul 8;351:h3190. doi: 10.1136/bmj.h3190
55. Wang S, Yang L, Wang L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the risk of congenital heart defects: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(5):1-8. doi: 10.1161/JAHA.114.001681
56. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(11):1002-12. doi: 10.1177/0004867413492219
57. Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(10):677-83. doi: 10.2165/11318050-000000000-00000
58. Corti S, Pileri P, Mazzocco MI, et al. Neonatal Outcomes in Maternal Depression in Relation to Intrauterine Drug Exposure. *Front Pediatr*. 2019 Jul 26;7:309. doi: 10.3389/fped.2019.00309
59. Horackova H, Karahoda R, Cerveny L, et al. Effect of Selected Antidepressants on Placental Homeostasis of Serotonin: Maternal and Fetal Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 20;13(8):1306. doi: 10.3390/pharmaceutics13081306

60. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e547-56. doi: 10.1542/peds.2009-0326
61. Berle JO, Steen VM, Aamo TO, et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry*. 2004 Sep;65(9):1228-34. doi: 10.4088/jcp.v65n0911
62. Berle JO, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011 Feb;7(1):28-34. doi: 10.2174/157340411794474784
63. Schoretsanitis G, Westin AA, Stingl JC, et al. Antidepressant transfer into amniotic fluid, umbilical cord blood & breast milk: A systematic review & combined analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Apr 20;107:110228. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110228
64. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, et al. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Aug;72(2):184-91. doi: 10.1067/mcp.2002.126181
65. Erol S, Ozcan B, Celik IH, et al. Neonatal abstinence syndrome due to prenatally citalopram exposure: A case report. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115:e424-e427. doi: 10.5546/aap.2017.eng.e424
66. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Citalopram. 2022 Apr 18. PMID: 30000244.
67. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L, Catena-Dell'Oso M. The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol*. 2012 Nov;27(6):534-9. doi: 10.1002/hup.2265
68. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L. Safety of escitalopram in pregnancy: a case series. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1333-7. doi: 10.2147/NDT.S45951
69. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Oct;234(20):3075-81. doi: 10.1007/s00213-017-4685-7
70. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):e441-9. doi: 10.4088/JCP.13r08672
71. Lin YT, Lu TS, Hansen RA, Wang CC. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Risk of Arrhythmia: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clin Ther*. 2019 Jun;41(6):1128-38.e8. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.023
72. Molenaar NM, Bais B, Lambregtse-van den Berg MP, et al. The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. *J Affect Disord*. 2020 Mar 1;264:82-9. doi: 10.1016/j.jad.2019.12.014. Epub 2019 Dec 9.
73. Shen ZQ, Gao SY, Li SX, et al. Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Apr;83(4):909-22. doi: 10.1111/bcp.13161
74. Colombo A, Giordano F, Giorgetti F, et al. Correlation between pharmacokinetics and pharmacogenetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Selective Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors and maternal and neonatal outcomes: Results from a naturalistic study in patients with affective disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2021 May;36(3):e2772. doi: 10.1002/hup.2772
75. Heinonen E, Blennow M, Blomdahl-Wetterholm M, et al. Sertraline concentrations in pregnant women are steady and the drug transfer to their infants is low. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Sep;77(9):1323-31. doi: 10.1007/s00228-021-03122-z
76. Almurjan A, Macfarlane H, Badhan RKS. The application of precision dosing in the use of sertraline throughout pregnancy for poor and ultrarapid metabolizer CYP 2C19 subjects: A virtual clinical trial pharmacokinetics study. *Biopharm Drug Dispos*. 2021 Jun;42(6):252-62. doi: 10.1002/bdd.2278. Epub 2021 May 5.
77. Poweleit EA, Cinibulk MA, Novotny SA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Pharmacokinetics During Pregnancy: Clinical and Research Implications. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 25;13:833217. doi: 10.3389/fphar.2022.833217. eCollection 2022.
78. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):652-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0419
79. Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, et al. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2015 Apr;18(2):139-46. doi: 10.1007/s00737-015-0499-y
80. Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol*. 2015 Jan;30(1):4-20. doi: 10.1002/hup.2451
81. Viswanathan M, Middleton JC, Stuebe AM, et al. Maternal, Fetal, and Child Outcomes of Mental Health Treatments in Women: A Meta-Analysis of Pharmacotherapy. *Psychiatr Res Clin Pract*. 2021 May 4;3(3):123-40. doi: 10.1176/appi.prcp.20210001a
82. Molyneaux E, Telesia LA, Henshaw C, et al. Antidepressants for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 18;4(4):CD004363. doi: 10.1002/14651858.CD004363.pub3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.08.2023/16.09.2023/24.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Торрент Фармасьютикалс Лтд». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ушкалова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>

Мигрень у женщин в перименопаузальном периоде



Климентова Д.А., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Половые гормоны оказывают существенное влияние на течение мигрени у женщин. Период перименопаузы сопровождается нестабильной продолжительностью цикла, вазомоторными, урогенитальными и другими симптомами, при этом течение мигрени, как правило, усугубляется. В постменопаузе угасает фолликулярная функция яичников, течение мигрени в большинстве случаев улучшается. Однако в ходе ряда исследований было показано, что течение мигрени после менопаузы не меняется либо усугубляется. Также пациентки с мигренью в перименопаузе и постменопаузе чаще страдают от вазомоторных симптомов. Для купирования вазомоторных симптомов назначается заместительная гормональная терапия, которая может усугублять течение мигрени. В данном обзоре будут подробно рассмотрены вопросы влияния перименопаузы и постменопаузы на течение мигрени, вопросы применения гормональной заместительной терапии, методы купирования и профилактики приступов у пациенток с мигренью.

Ключевые слова: мигрень; перименопауза; менопаузальный переход; постменопауза; лечение мигрени; профилактика приступов мигрени; гормональная заместительная терапия; эстроген.

Контакты: Диана Андреевна Климентова; klimentovadiana23@gmail.com

Для ссылки: Климентова ДА, Табеева ГР. Мигрень у женщин в перименопаузальном периоде. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):102–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-102-108

Migraine in perimenopausal women

Klimentova D.A., Tabeeva G.R.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Sex hormones have a significant influence on the course of migraine in women. Perimenopause is accompanied by unstable cycle length, vasomotor, urogenital and other symptoms, while the course of migraine usually worsens. In postmenopause ovarian follicular function decreases, and the course of migraine improves in most cases. However, a number of studies have shown that the course of migraine does not change or even worsen after menopause. Perimenopausal and postmenopausal migraine patients are also more likely to suffer from vasomotor symptoms. Hormone replacement therapy is prescribed to relieve vasomotor symptoms, which may worsen the course of migraine. In this review, the influence of perimenopause and postmenopause on the course of migraine, the use of hormone replacement therapy, and methods to relieve and prevent attacks in patients with migraine are examined in detail.

Keywords: migraine; perimenopause; menopausal transition; postmenopause; migraine treatment; prevention of migraine attacks; hormone replacement therapy; estrogen.

Contact: Diana Andreevna Klimentova; klimentovadiana23@gmail.com

For reference: Klimentova DA, Tabeeva GR. Migraine in perimenopausal women. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):102–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-102-108

Мигрень — распространенное хроническое неврологическое заболевание, которым страдают преимущественно женщины [1]. Течение мигрени у женщин может меняться на протяжении жизни, что, главным образом, связано с репродуктивными периодами и указывает на важную роль половых гормонов в патогенезе мигрени [2, 3].

Согласно системе STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop + 10, Рабочая группа по изучению этапов старения женской репродуктивной системы, 2011 г.) [4], перименопауза включает в себя ранний и поздний пере-

ходный периоды (-2 и -1 соответственно), а также период +1a (1 год после последней менструации). В литературе на английском языке также встречается термин «menopausal transition» — менопаузальный переход [3, 5, 6]. При перименопаузе происходит повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), неравномерное снижение уровня эстрогена, снижение уровня антимюллеровского гормона (АМГ) и уменьшение числа антральных фолликулов. Клинически это проявляется нарастанием вариабельности продолжительности цикла, появлением вазомотор-

ных, психоэмоциональных урогенитальных симптомов. В данный обзор будут включены и результаты исследований мигрени в постменопаузальном периоде. Постменопауза соответствует периодам +1b, +1c и +2, согласно STRAW+10, при этом отмечаются стабильно высокий уровень ФСГ, низкий уровень АМГ и низкое число антральных фолликулов. В ранней постменопаузе (+1b, +1c) пациенток могут продолжать беспокоить вазомоторные и другие симптомы переходного периода, но затем на первый план выходят урогенитальные симптомы, связанные с атрофией мочевого тракта.

Во время перименопаузы — перехода от репродуктивного периода к менопаузе — происходят колебания уровней эстрогенов, что может провоцировать приступы мигрени и усугублять их течение [7, 8]. В связи с этим изучение мигрени у женщин в этом периоде имеет особое значение с точки зрения понимания закономерностей ее формирования и возможностей использования специфических терапевтических стратегий у этой категории пациентов. В постменопаузальном периоде, согласно данным большинства исследований, распространенность мигрени снижается, а также облегчается ее течение, но есть данные, позволяющие усомниться в этом [9–11]. В данном обзоре обсуждаются закономерности влияния половых гормонов на течение мигрени у женщин в перименопаузальном периоде и возможности модификации стратегий ее лечения.

Мигрень и перименопауза

Во время перименопаузы мигрень встречается у 10–29% женщин в популяции [12]. Считается, что гормональные колебания в большей степени влияют на мигрень без ауры, чем на мигрень с аурой [12, 13], в связи с чем основной массив данных литературы, посвященной мигрени в перименопаузе, описывает либо мигрень в целом, либо мигрень без ауры. Согласно данным некоторых исследований, по сравнению с другими репродуктивными периодами, в перименопаузе мигрень встречается чаще и течение ее нередко усугубляется. Так, при одномоментном исследовании, включавшем женщин с мигренью (n=3664; средний возраст — 46 лет), было установлено, что частые приступы мигрени (более 10 приступов в месяц) беспокоят 8% женщин в пременопаузе, 12,2% женщин в перименопаузе и 12% женщин в постменопаузе [14]. По данным другого одномоментного исследования женщин (n=1436, из них страдающих мигренью — 237; средний возраст — 45,5 года), распространенность мигрени в пременопаузе и перименопаузе была одинакова. Однако, когда пациенток разделили по наличию или отсутствию предменструального синдрома (ПМС), оказалось, что в группе пациенток, страдавших от ПМС, распространенность мигрени во время перименопаузы была значительно выше, чем у пациенток без ПМС [5]. Такое наблюдение позволило авторам предположить, что ПМС может рассматриваться как предиктор усугубления течения мигрени в перименопаузе. При исследовании течения мигрени у пациенток в разных репродуктивных периодах (n=155) значимой разницы в частоте и интенсивности приступов в пременопаузе, перименопаузе и постменопаузе выявлено не было [6]. Таким образом, однозначного ответа на вопрос о том, как влияет период перименопаузы на течение мигрени, в настоящее время нет.

Другой важный вопрос заключается в том, влияет ли наличие мигрени на течение перименопаузального периода. При наблюдении за женщинами в течение перименопаузы (n=2933, из них страдающих мигренью — 467) установлено, что вазомоторные симптомы (приливы, ночная потливость) у женщин с мигренью встречались чаще. Интенсивность вазомоторных симптомов была выше всего в позднем переходном периоде (-1, согласно STRAW+10) [15]. В 2021 г. было проведено исследование аллостатической нагрузки среди пациенток в перименопаузе (n=2933, из них 369 страдали мигренью). Аллостатическая нагрузка в рамках данного исследования складывалась из показателей здоровья (систолическое и диастолическое артериальное давление, уровень С-реактивного белка, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, глюкозы натощак, дигидроэпиандростерона, индекс талия/бедро). Уровень аллостатической нагрузки у пациенток с мигренью был значимо выше. В рамках данного исследования было также показано, что у пациенток с мигренью в перименопаузе значимо чаще возникают проблемы со сном [16]. Но при многофакторном анализе нарушений сна среди женщин в пременопаузе и перименопаузе (n=2067, из которых страдали мигренью 594) выявлено, что значимые отклонения наблюдаются лишь у пациенток в пременопаузе. Авторы предположили, что на сон пациенток в периоде перименопаузы могут влиять и другие факторы — вазомоторные симптомы и эмоциональные нарушения, связанные с менопаузальным переходом [17].

Мигрень и постменопауза

В рамках многих исследований было показано, что течение мигрени после наступления менопаузы улучшается [5, 12, 18, 19]: приступы становятся реже, снижается интенсивность боли [18, 19]. Однако в некоторых исследованиях продемонстрирована обратная тенденция. Так, при исследовании пациенток с мигренью после менопаузы (n=36, из них 10 пациенток с мигренью с аурой и 26 — с мигренью без ауры) было установлено, что у 38,8% пациенток с мигренью без ауры течение мигрени ухудшилось, у 30% — улучшилось и у 20,3% — не изменилось. У двух пациенток (7,6%) после менопаузы мигрень появилась впервые. Течение мигрени с аурой ухудшилось у 40% пациенток, улучшилось у 20%, не изменилось у 30%. Дебют мигрени с аурой отмечен лишь у одной пациентки (10%) [9]. Безусловно, в рамках данного исследования выборка была чрезвычайно мала для формирования четких выводов. В другом исследовании из 74 женщин в постменопаузе у 14 была выявлена мигрень, причем у 11 из них (80%) приступы случались чаще одного раза в месяц [10]. В 2003 г. было проведено исследование более крупной выборки (n=728; женщины в возрасте от 40 до 74 лет), в ходе которого было установлено, что распространенность мигрени без ауры после менопаузы не меняется [11]. Соответственно, в настоящее время невозможно утверждать, что после менопаузы течение мигрени становится более благоприятным.

Есть еще один фактор, влияющий на течение мигрени в постменопаузальном периоде, — хирургическая менопауза. В ходе части исследований установлено, что мигрень более распространена среди пациенток, подвергшихся гистерэктомии с придатками [5, 12, 18]. В рамках

крупного исследования женщин с естественной менопаузой ($n = 1\,114\,742$) пациентки были разделены на две группы: короткий период менструальной активности (<40 лет) и длительный период менструальной активности (≥ 40 лет). В первой группе пациентки страдали мигренью значительно чаще. Было также установлено, что риск мигрени увеличивается с увеличением количества лет после менопаузы [20].

Мигрень в анамнезе влияет на течение постменопаузального периода. Так, у пациенток с мигренью в постменопаузальном периоде чаще встречаются вазомоторные симптомы, тревога и депрессия [21, 22]. По данным длительного когортного исследования ($n = 56\,202$), пациентки с мигренью в анамнезе чаще страдают артериальной гипертензией в постменопаузе, чем женщины без мигрени [23].

У пациенток с мигренью в постменопаузе зарегистрирован меньший риск некоторых злокачественных новообразований. Так, по данным исследования пациенток с раком молочной железы (РМЖ; $n=3412$), установлено, что риск развития злокачественных опухолей молочной железы (протоковой карциномы и дольковой карциномы), в особенности гормонально зависимых, ниже у пациенток с мигренью в анамнезе [24]. К таким же выводам пришли авторы другого исследования ($n=9246$), в котором риск РМЖ у пациенток с мигренью был ниже на 26% и данный результат не зависел от использования оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии (ГЗТ), употребления алкоголя или курения [25]. Существует предположение о том, что на риск развития РМЖ может влиять регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Но, по данным исследования 91 116 женщин в постменопаузе, риск РМЖ у пациенток с мигренью был меньше и при этом не зависел от приема НПВП, алкоголя и гормональной терапии [26]. Эти находки также указывают на возможную роль половых гормонов в патогенезе мигрени. Впрочем, при длительном наблюдении за женщинами с изначально интактной маткой ($n = 93\,384$) было установлено, что ни мигрень, ни прием НПВП не влияют на риск развития злокачественных опухолей эндометрия, которые также являются гормонально зависимыми [27].

Влияние половых гормонов на патогенез мигрени

Наиболее изучено влияние эстрогенов. Эстрогены взаимодействуют с элементами антиноцицептивной системы, в частности, усиливая действие серотонинергической системы. Эстрогены увеличивают экспрессию гена серотониновых рецепторов, синтез серотонина, а также регулируют активность ферментов моноаминоксидазы А и В, снижая распад серотонина. Регулируя активность транспортера серотонина, эстрогены ингибируют его обратный захват. Эстрогены увеличивают секрецию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), увеличивают количество ГАМК-рецепторов, усиливают синтез энкефалина, вазопрессина, а также влияют на взаимодействие опиоидных рецепторов с ионными каналами [28]. Все три подтипа эстрогеновых рецепторов синтезируются на поверхности и внутри клеток тригеминального ганглия, и их активация может быть связана с патогенезом мигре-

ни. Эстрогены подавляют функцию кальциевых каналов и усиливают синтез NO, что может играть роль в вазодилатации при развитии приступа мигрени. Эстрогены также ингибируют высвобождение кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) [28]. Таким образом, снижение синтеза эстрогенов может усугублять течение мигрени в период перименопаузы и постменопаузы, что подтверждается данными исследований [7].

Значимого влияния прогестерона на патогенез мигрени выявлено не было, однако из прогестерона синтезируется нейростероид аллопрегнанолон, который ингибирует активность ГАМК-рецепторов. В исследовании формата «случай-контроль» была выявлена обратная корреляция между уровнем аллопрегнанолона и количеством дней с мигренью в течение последних 3 мес, и уровень аллопрегнанолона был значительно ниже у пациенток с мигренью в постменопаузе, чем в контрольной группе [29]. В этом же исследовании было показано, что уровни тестостерона и прогестерона значительно не различались у пациенток с мигренью и лиц контрольной группы. В другом исследовании формата «случай-контроль» ($n=45$) не выявлено значимых отличий уровней андростендиона, общего тестостерона и свободного тестостерона у пациенток с мигренью в постменопаузе по сравнению с лицами без мигрени [30].

Купирование и профилактика приступов мигрени в перименопаузальном и постменопаузальном периодах

В настоящее время не разработано специфических рекомендаций по лечению мигрени в перименопаузе или постменопаузе. Таким образом, для этих пациенток актуальны стандартные методы купирования и профилактики приступов [1]. Но есть некоторые особенности применения разных классов лекарственных средств, особенно это касается пациенток среднего и пожилого возраста в постменопаузальном периоде.

НПВП — основной класс средств, используемый для купирования приступов мигрени [1, 31]. Они повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при совместном применении с ацетилсалициловой кислотой [32], а также могут усугублять течение язвенной болезни и повышают риск желудочно-кишечных кровотечений [33]. Наконец, НПВП следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью [34].

Для купирования тяжелых приступов мигрени рекомендовано применение триптанов [1, 31]. Механизм их действия, наряду с подавлением выброса болевых нейромедиаторов, также связан с сужением сосудов, и их использование может повышать риск сердечно-сосудистых событий, особенно у немолодых пациенток с другими сердечно-сосудистыми факторами риска [35]. Поэтому перед назначением триптанов пациенткам во время перименопаузы или постменопаузы следует оценивать сердечно-сосудистый риск [36]. В то же время, поскольку фармакокинетика триптанов у пациентов молодого и пожилого возраста не различается [37, 38], при отсутствии противопоказаний они могут быть использованы у пациентов старшей группы.

У препаратов, используемых для профилактики приступов, тоже есть особенности, которые следует учитывать при назначении пациенткам пожилого возраста. Так, топирамат нередко вызывает нарушение когнитивных функций, в частности внимания и кратковременной памяти [39]. Трициклические антидепрессанты обладают антихолинергическими свойствами и могут вызывать запоры, тахикардию, ортостатическую гипотензию; их применение повышает риск падений [40]. Венлафаксин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, безопасен для применения у пожилых пациентов и обладает узким спектром лекарственных взаимодействий [41], что важно при лечении пациенток с сопутствующими соматическими заболеваниями. Бета-блокаторы можно использовать для лечения хронической мигрени у пациенток с сопутствующей артериальной гипертензией [40]. Профилактика приступов мигрени с помощью ботулинотерапии также подходит для пациенток среднего и пожилого возраста, так как при этом лечении риск лекарственных взаимодействий и системных побочных эффектов минимален [40, 42]. Возможно использование и антагонистов рецептора CGRP (эренумаб, фреманезумаб) в связи с хорошим профилем безопасности, в том числе и в отношении сердечно-сосудистого риска [43, 44].

Из нефармакологических методов применяют когнитивно-поведенческую терапию, биологическую обратную связь (БОС-терапия), рефлексотерапию, лечебную физкультуру [1, 31, 45, 46]. Целесообразно рекомендовать пациенткам отказ от некоторых продуктов, способных вызвать приступ мигрени: шоколад, бананы, орехи, цитрусовые, жирные сорта сыров, алкоголь (в частности, красное вино) [1]. Также установлено, что избыточная либо недостаточная продолжительность сна может провоцировать приступы мигрени [1] и что мигрень ассоциирована с различными расстройствами сна (инсомнии, нарушения дыхания во сне, гипертензия центрального происхождения, нарушения циркадного ритма сна и бодрствования, парасомнии, нарушения движений во сне), соответственно, соблюдение гигиены сна — необходимый нелекарственный метод профилактики приступов [47]. Регулярные умеренные физические нагрузки — еще один метод профилактики приступов мигрени [48], так как выявлено, что у пациентов с мигренью с высоким уровнем физической активности приступы возникают значимо реже [49]. Все эти методы у пациенток среднего и пожилого возраста допустимо использовать как дополнительные, наряду с препаратами для купирования и профилактики приступов.

Использование ГЗТ при лечении мигрени

Поскольку многие исследования продемонстрировали влияние гормональных колебаний на течение мигрени [7, 12, 16, 29, 35], можно предположить, что ГЗТ в период перименопаузы и постменопаузы может стать частью терапии мигрени. В то же время показано, что ГЗТ нередко усугубляет течение мигрени [50–54]. В связи с этим были установлены некоторые режимы терапии, при которых влияние на течение мигрени не столь существенно. Так, при использовании трансдермальных форм препаратов влияние на течение мигрени меньше [51], так же как и при длительном комбинированном режиме терапии (эстради-

ол + норэтистерон) [52]. Таким образом, в настоящее время ГЗТ следует рассматривать прежде всего как меру купирования вазомоторных симптомов. Впрочем, по данным, представленным выше, мигрень ассоциирована с повышенным риском вазомоторных симптомов, соответственно, таким пациенткам ГЗТ назначается чаще. Это подтверждается данными крупного когортного исследования пациенток в постменопаузальном периоде: женщинам, страдающим мигренью, чаще назначается ГЗТ [26]. Использование ГЗТ ограничено, так как препараты для ГЗТ повышают риск венозных тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний [55, 56]. При наличии противопоказаний к применению гормональных препаратов или отказе пациентки от ГЗТ можно использовать и другие средства, эффективные при купировании вазомоторных симптомов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам, пароксетин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин), агонисты альфа-2-адренорецепторов (клонидин) [2, 57, 58]. Из нефармакологических методов эффективны регулярные умеренные физические нагрузки, снижение массы тела и когнитивно-поведенческая терапия [2].

Заключение

Данные, представленные выше, свидетельствуют о том, что мигрень у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном периодах — значимая проблема. В перименопаузальном периоде частота приступов мигрени, как правило, увеличивается. Предиктором усугубления течения мигрени в перименопаузальном периоде может быть предменструальный синдром, наблюдаемый в течение репродуктивного периода. У женщин с мигренью чаще встречаются вазомоторные и другие симптомы менопаузы, выше аллопатическая нагрузка. При естественной менопаузе частота и интенсивность приступов мигрени, как правило, снижается, но данные по этому вопросу неоднозначны. Пациенток с мигренью в постменопаузальном периоде чаще беспокоят симптомы менопаузального перехода. Есть также сведения о том, что у женщин с мигренью в анамнезе риск возникновения РМЖ ниже, чем у женщин, не страдавших мигренью. Все это указывает на тесную связь мигрени и функционирования женской репродуктивной системы.

Купирование приступов мигрени у пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах в настоящее время проводится стандартными лекарственными средствами: НПВП и триптанами, однако есть некоторые ограничения в их применении, связанные с сердечно-сосудистым риском. При лечении хронической мигрени у пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах стоит обратить внимание на ботулинический токсин типа А и на таргетную терапию — моноклональные антитела к рецептору CGRP. Препарат венлафаксин эффективен не только для профилактики приступов мигрени, но и для купирования вазомоторных симптомов, в связи с чем его использование может быть предпочтительно у пациенток с хронической мигренью в перименопаузальном периоде. Показано, что ГЗТ усугубляет течение мигрени, однако применение ГЗТ у пациенток с мигренью в периоде перименопаузы и постменопаузы неизбежно в связи

с тем, что они чаще страдают от вазомоторных и других симптомов менопаузального перехода. Следует, однако, при назначении препаратов ГЗТ учитывать противопоказания, риск сердечно-сосудистых заболеваний и, в случае невозможности их использования, применять альтернативные методы.

У пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах остаются неустановленными следующие особенности: распространенность мигрени без ауры и с аурой, хронической мигрени, лекарственно-индуци-

рованной головной боли, клинические особенности течения мигрени во время этих периодов, а также эффективность терапии приступов и профилактической терапии. Безусловно, необходимы и дальнейшие фундаментальные исследования для раскрытия патогенеза мигрени и его связи с гормональной регуляцией репродуктивной системы. Решение всех этих вопросов будет способствовать разработке эффективных схем ведения пациенток с мигренью в перименопаузальном и постменопаузальном периодах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
2. MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas*. 2020 Dec;142:24-30. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.07.005. Epub 2020 Jul 10.
3. Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018 Jun;21(3):256-66. doi: 10.1080/13697137.2018.1439914. Epub 2018 Mar 9.
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
5. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003 May;43(5):470-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03092.x
6. Oh K, Jung KY, Choi JY, et al. Headaches in middle-aged women during menopausal transition: a headache clinic-based study. *Eur Neurol*. 2012;68(2):79-83. doi: 10.1159/000336838. Epub 2012 Jul 3.
7. Ahmad SR, Rosendale N. Sex and Gender Considerations in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Jul;26(7):505-16. doi: 10.1007/s11916-022-01052-8. Epub 2022 Jun 9.
8. Карпова МИ, Заряда АА, Долгушина ВФ и др. Мигрень у женщин: клинические и терапевтические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):98-107. doi: 10.17116/jnevro201911903198 [Karpova MI, Zariada AA, Dolgushina VF, et al. Migraine in women: clinical and therapeutic aspects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3):98-107. doi: 10.17116/jnevro201911903198 (In Russ.)].
9. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995 Apr;15(2):140-4. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.015002140.x
10. MacGregor EA, Barnes D. Migraine in a specialist menopause clinic. *Climacteric*. 1999 Sep;2(3):218-23. doi: 10.3109/13697139909038065
11. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache*. 2003 Jan;43(1):27-35. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03005.x
12. Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015 Aug 20;7:773-82. doi: 10.2147/IJWH.S70073
13. MacGregor EA. Classification of perimenstrual headache: clinical relevance. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(5):452-60. doi: 10.1007/s11916-012-0282-y
14. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, et al. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016 Feb;56(2):292-305. doi: 10.1111/head.12763. Epub 2016 Jan 21.
15. Maleki N, Cheng YC, Tu Y, Locascio JJ. Longitudinal course of vasomotor symptoms in perimenopausal migraineurs. *Ann Neurol*. 2019 Jun;85(6):865-74. doi: 10.1002/ana.25476. Epub 2019 Apr 30.
16. Alebna P, Maleki N. Allostatic Load in Perimenopausal Women with Migraine. *Front Neurol*. 2021 Apr 22;12:649423. doi: 10.3389/fneur.2021.649423
17. Faubion SS, Ghaith S, Kling JM, et al. Migraine and sleep quality: does the association change in midlife women? *Menopause*. 2023 Jan 31. doi: 10.1097/GME.0000000000002149. Epub ahead of print.
18. Makita K, Inagaki M, Kitamura S, Tatsuoka Y. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(11):1088-92. doi: 10.1177/0333102416653234. Epub 2016 Jun 2.
19. Neri I, Granella F, Nappi R, et al. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993 Jul;17(1):31-7. doi: 10.1016/0378-5122(93)90121-w
20. Kim S, Lee SB, Hong YJ, et al. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women: A nationwide population-based study in South Korea. *Cephalalgia*. 2022 Apr;42(4-5):376-84. doi: 10.1177/03331024211044441. Epub 2021 Sep 27.
21. Carturan P, Scorcione C, Frago YD. Migraine in the post-menopausal period is associated with higher levels of mood disorders, disability, and more menopausal symptoms. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Dec;74(12):999-1002. doi: 10.1590/0004-282X20160153
22. Cull RE. Investigation of late-onset migraine. *Scott Med J*. 1995 Apr;40(2):50-2. doi: 10.1177/003693309504000205
23. MacDonald CJ, El Fatouhi D, Madika AL, et al. Association of Migraine With Incident Hypertension After Menopause: A Longitudinal Cohort Study. *Neurology*. 2021 Jul 6;97(1):e34-e41. doi: 10.1212/WNL.0000000000011986. Epub 2021 Apr 21.
24. Mathes RW, Malone KE, Daling JR, et al. Migraine in postmenopausal women and the risk of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):3116-22. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0527
25. Li CI, Mathes RW, Malone KE, et al. Relationship between migraine history and breast cancer risk among premenopausal and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jul;18(7):2030-4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0291
26. Li CI, Mathes RW, Bluhm EC, et al. Migraine history and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1005-10. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0423. Epub 2010 Jan 25.
27. Phipps AI, Anderson GL, Cochrane BB, et al. Migraine history, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk of postmenopausal endometrial cancer. *Horm Cancer*. 2012 Dec;3(5-6):240-8. doi: 10.1007/s12672-012-0117-7. Epub 2012 Jul 24.
28. Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, et al. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*. 2022 Apr 15;11(8):1355. doi: 10.3390/cells11081355

29. Rustichelli C, Bellei E, Bergamini S, et al. Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2020 Oct;40(12):1355-62. doi: 10.1177/0333102420937742. Epub 2020 Jun 26.
30. Mattsson P. Serum levels of androgens and migraine in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Nov;103(5):487-91. doi: 10.1042/cs1030487
31. Табеева ГР. Головные боли в общеврачебной практике. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):114-21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.20 [Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022;94(1):114-21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 (In Russ.)].
32. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2009 May 1;103(9):1227-37. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.014
33. Curtis WD, Griffin JW. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury: therapeutic recommendations. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991;5 Suppl 1:99-109. doi: 10.1111/j.1365-2036.1991.tb00753.x
34. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2007 May-Jun;59(3):247-58.
35. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia*. 2015 Feb;35(2):118-31. doi: 10.1177/0333102414550416. Epub 2014 Sep 22.
36. Pavlovic JM. Evaluation and management of migraine in midlife women. *Menopause*. 2018 Aug;25(8):927-9. doi: 10.1097/GME.0000000000001104
37. Musson DG, Birk KL, Panebianco DL, et al. Pharmacokinetics of rizatriptan in healthy elderly subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001 Oct;39(10):447-52.
38. Peck RW, Seaber EJ, Dixon RM, et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the 5HT_{1B/1D}-agonist zolmitriptan in healthy young and elderly men and women. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Mar;63(3):342-53. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90166-7
39. Kaniecki R. Neuromodulators for migraine prevention. *Headache*. 2008 Apr;48(4):586-600. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.01040.x. Epub 2008 Jan 18.
40. Robbins MS, Lipton RB. Management of headache in the elderly. *Drugs Aging*. 2010 May;27(5):377-98. doi: 10.2165/11315980-000000000-00000
41. Ibor JJ, Carrasco JL, Prieto R, Garcia-Calvo C; Ceres Study Group. Effectiveness and safety of venlafaxine extended release in elderly depressed patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008 May-Jun;46(3):317-26. doi: 10.1016/j.archger.2007.05.005. Epub 2007 Jul 6.
42. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012 Jun;52(6):930-45. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x
43. Tepper SJ. CGRP and headache: a brief review. *Neurol Sci*. 2019 May;40(Suppl 1):99-105. doi: 10.1007/s10072-019-03769-8
44. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 [Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
45. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА и др. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-74-80 (In Russ.)].
46. Головачева ВА. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский совет*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 [Golovacheva VA. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):68-76. doi: 10.21518/ms2023-080 (In Russ.)].
47. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020 Oct 27;21(1):126. doi: 10.1186/s10194-020-01192-5
48. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The association between migraine and physical exercise. *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):83. doi: 10.1186/s10194-018-0902-y
49. Denche-Zamorano A, Paredes-Mateos V, Pastor-Cisneros R, et al. Physical Activity Level, Depression, Anxiety, and Self-Perceived Health in Spanish Adults with Migraine: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 25;19(21):13882. doi: 10.3390/ijerph192113882
50. Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *Climacteric*. 2000 Jun;3(2):119-24. doi: 10.3109/13697130009167613
51. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, et al. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001 Apr 20;38(2):157-63. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00215-2
52. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, et al. Hormone replacement differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002 Oct;42(9):924-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02215.x. Erratum in: *Headache*. 2003 Feb;43(2):172. Erratum in: *Headache*. 2003 Mar;43(3):310.
53. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 Dec;12(10):1027-36. doi: 10.1089/15409903322643956
54. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007 Jan;14(1):73-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01557.x
55. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321
56. Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):69-75. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75 [Kiryanova EA, Tabeeva GR. Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):69-75. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75 (In Russ.)].
57. Sahni S, Lobo-Romero A, Smith T. Contemporary Non-hormonal Therapies for the Management of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Literature Review. *touchREV Endocrinol*. 2021 Nov;17(2):133-7. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.133. Epub 2021 Oct 13.
58. Артымук НВ, Тачкова ОА, Марочко ТЮ. Современные подходы к управлению менопаузой. *Гинекология*. 2021;23(2):137-43. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200691 [Artymuk NV, Tachkova OA, Marochko TYu. Modern approaches to the management of menopause. *Gynecology*. 2021;23(2):137-43. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200691 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.06.2023/25.08.2023/28.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Климентова Д.А. <https://orcid.org/0009-0007-3192-1936>

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени



Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Фармакологическая симптоматическая терапия приступов головной боли является неотъемлемой стратегией эффективного ведения пациентов с мигренью. Выбор лекарственного средства требует индивидуального подхода и учета профиля пациента, особенностей икталных проявлений мигрени и персонального опыта купирования головной боли. В ряду рекомендованных лекарственных средств триптаны являются первой линией терапии. Фармакологические различия между триптанами позволяют выбрать наиболее эффективный препарат, основываясь на индивидуальных потребностях пациента. Учитывая приоритетное значение таких характеристик, как скорость и длительность обезболивания, постоянство эффекта при купировании последовательных приступов, выбор ризатриптана может быть оптимальным для пациентов с мигренью.

Ключевые слова: мигрень; купирование приступов мигрени; триптаны; ризатриптан.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР. Проблемы выбора эффективного обезболивания при мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116

Problems in the selection of effective analgesics for migraine

Tabeeva G.R.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Pharmacologic symptomatic treatment of headache attacks is an essential strategy for effective management of patients with migraine. Choosing a medication requires an individualized approach and consideration of patient profile, characteristics of ictal manifestations of migraine, and personal experience in headache relief. Among the recommended medications, triptans are the first choice therapy. The pharmacologic differences among triptans allow selection of the most effective drug depending on the individual needs of the patient. Considering the primary importance of characteristics such as speed and duration of pain relief, as well as the consistency of effect in interrupting successive attacks, the choice of rizatriptan may be optimal for migraine patients.

Keywords: migraine; relief of migraine attacks; triptans; rizatriptan.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR. Problems in the selection of effective analgesics for migraine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):109–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-109-116

Мигрень является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств, поражающих преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста [1]. Глобальная распространенность мигрени в 2019 г. оценивалась в 1,1 млрд случаев [2]. По данным широкомасштабных эпидемиологических исследований, распространенность мигрени в популяции разных стран варьирует от 11,7 до 33%, а хронической мигрени — от 1 до 12% [3]. В России, по данным эпидемиологического исследования популяции 2725 взрослых лиц, распространенность мигрени в течение 1 года составила 20,8% [4]. Медицинское значение проблемы определяется не только распространенностью мигрени, но и ее значительным влиянием на повседневное функционирование пациентов. Среди хронических неинфекционных заболеваний по показателю количества лет, прожитых с инвалидизацией (Years Lived with Disability, YLDs), мигрень стабильно на протяжении последних лет (2016–2019)

удерживает второе место среди лиц обоих полов и всех возрастов и является первой причиной дезадаптации у женщин молодого возраста [5–7].

Диагностика мигрени осуществляется клинически в соответствии с критериями Международной классификации головных болей (МКГБ) [8]. Учитывая высокую частоту мигрени в клинической практике [1], в тех случаях, когда пациент предъявляет жалобы на рецидивирующие умеренные или тяжелые по интенсивности приступы головной боли, которые имеют семейный анамнез, дебютируют в детстве или в молодости и сопровождаются симптомами ауры, следует прежде всего подозревать мигрень [9]. В общей популяции около 60% лиц, страдающих мигренью, не знают о своем диагнозе [10]. Даже в случае обращения за медицинской помощью уровень диагностики мигрени остается низ-

ким. Так, по данным исследования R.B. Lipton и соавт. [11], диагноз мигрени был установлен 41% женщин и 29% мужчин, страдающих мигренозной головной болью. При этом даже в случае обращений почти 80% пациентов с диагнозом мигрени не находятся под медицинским наблюдением [10], меньшая часть (34,5% женщин и 21,3% мужчин) используют назначенные врачом лекарственные средства (ЛС) для купирования головной боли, а профилактическое лечение получают лишь 7–13% пациентов [12, 13]. По данным большого российского онлайн-опроса, проведенного среди 1598 респондентов с головной болью, 37% опрошенных никогда не обращались к врачам, а 41,6% пациентов с мигренью не имели данного диагноза [14].

Текущая практика купирования приступов мигрени

Традиционный подход в лечении мигрени включает несколько стратегий: поведенческая терапия, купирование приступов головной боли и профилактическое лечение [15]. Модификация образа жизни, в том числе поддержание цикла сна и бодрствования, избегание стрессовых нагрузок, физическая активность и другие стратегии, существенно облегчают течение заболевания. Профилактическое лечение рекомендуется пациентам, у которых наблюдаются ≥ 3 интенсивных приступа головной боли в течение месяца и ≥ 8 дней в месяц с головной болью при адекватном купировании приступов, а также пациентам с тяжелой и пролонгированной аурой даже при невысокой частоте приступов [15]. Необходимость профилактической терапии зависит от частоты и тяжести приступов мигрени и, таким образом, может потребоваться не каждому пациенту с мигренью. Тем не менее всем пациентам с мигренью следует предлагать симптоматическую терапию с целью обеспечить быстрое, эффективное и надежное облегчение боли и сопровождающих приступ симптомов с минимальными побочными эффектами [16].

Современные руководства и рекомендации включают список ЛС, имеющих высокий уровень доказательств эффективности при мигрени по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [15, 17]. В 2015 г. Американское общество головной боли (American Headache Society, AHS) на основании анализа уровня доказательств фармакотерапии неотложного лечения мигрени у взрослых рекомендует в качестве ЛС первого выбора несколько препаратов с уровнем доказательств А [18]. К ним относят две категории ЛС: 1) специфические препараты: триптаны (алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан, золмитриптан) и производные эрготамина; 2) неспецифические препараты: ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП: аспирин, диклофенак, ибупрофен и напроксен) либо комбинации суматриптан/напроксен и ацетаминофен/аспирин/кофеин [18]. Недавно проведенный систематический обзор и метаанализ современных фармакологических и нефармакологических средств для острой терапии приступа мигрени [17] выявил высокий и умеренный уровень убедительности доказательств в поддержку триптанов и НПВП; соответственно, эти классы препаратов должны рассматриваться в качестве средств первого выбора для неотложной терапии мигрени у пациентов, не имеющих к ним противопоказаний [18]. Однако

у лиц с инфарктом миокарда, инсультом или множественными сосудистыми факторами риска следует избегать применения триптанов и алкалоидов спорыньи из-за их вазоконстрикторных эффектов [19]. Особенностью новейших препаратов — антагонистов кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP; гепантов) и агонистов 5-НТ_{1F} (дитанов) — является отсутствие у них вазоактивных эффектов [20], что позволяет рассматривать возможность их применения у этой категории лиц. Однако и для этих средств есть определенные ограничения. Некоторые немедикаментозные методы лечения у отдельных пациентов могут демонстрировать клинические эффекты, однако они имеют низкий уровень убедительности доказательств и в связи с этим рассматриваются как комплементарные по отношению к традиционному лечению мигрени [15].

Выбор неотложной терапии приступов мигрени требует индивидуального подхода к каждому пациенту [15]. Стратифицированный подход предполагает, что при легком течении приступов мигрени могут использоваться простые анальгетики (парацетамол), ацетилсалициловая кислота и НПВП (например, напроксен 500 мг 2 раза в день, ибупрофен 200–400 мг, принимаемый каждые 4 ч), возможно, с противорвотными средствами для лечения тошноты и рвоты [13]. При умеренных и тяжелых приступах рекомендуется использовать прежде всего триптаны; в отдельных случаях, особенно при тяжелой рвоте, могут быть использованы алкалоиды спорыньи при условии их переносимости [21]. Все ЛС, используемые для купирования приступов мигрени, следует принимать при появлении первых признаков головной боли.

Исторически традиционная парадигма лечения мигрени была основана почти исключительно на эмпирическом опыте и данных клинических наблюдений. Только с внедрением метисергида, а позднее триптанов стало возможным применение так называемых «специфических» для мигрени ЛС [22]. Позже появление новейших препаратов классов гепантов и дитанов расширило возможности специфического лечения мигрени. В целом они обладают эффективностью, сходной с таковой триптанов [22].

Триптаны являются агонистами серотонина, действующими на рецепторы 5-НТ_{1B/1D} и 5-НТ_{1F}, и были специально разработаны для лечения острых приступов мигрени. Их сосудосуживающие свойства опосредованы действием на рецепторы 5-НТ_{1B}, которые присутствуют в гладкомышечных элементах артерий [23]. Активация 5-НТ_{1D}-рецептора на волокнах тройничного нерва ингибирует высвобождение периферических вазоактивных нейропептидов, таких как субстанция Р и CGRP. Некоторые триптаны могут с различной степенью средства активировать рецепторы 5-НТ_{1F}, что также ингибирует высвобождение CGRP, подавляет нейрогенное воспаление твердой мозговой оболочки и модулирует ноцицепцию [24]. Помимо их сродства к рецепторам 5-НТ_{1B/1D}, 5-НТ_{1F}, все триптаны имеют сходную фармакодинамику, хотя триптаны второго поколения были разработаны для улучшения фармакокинетического профиля первого представителя — суматриптана, включая более высокую пероральную биодоступность в сочетании с сопоставимым или увеличенным периодом полувыведения из плазмы и более быстрым началом действия [24].

Известно, что идеального ЛС, которое способно купировать все приступы мигрени у каждого пациента, не существует. В РКИ использовалось несколько стандартных конечных точек для оценки эффективности триптана, что позволяет сопоставлять триптаны между собой, сравнивать их с другими классами препаратов, а также определить относительную эффективность конкретного представителя ЛС [25]. В целом полное обезболивание в течение 1 ч после приема различных триптанов достигается у 23,0–53,2%, в течение 2 ч – у 47,0–66,2%, в течение 4 ч – у 51–83,6% пациентов, а снижение интенсивности боли в течение 2 ч – в 23,9–91,2% случаев [26]. Рецидив головной боли в течение 24 ч после приема триптанов отмечается у 6,0–42,0% пациентов. В случаях неэффективности одного триптана замена его на другой триптан через 2 ч приводила у 42,5–91,0% пациентов к снижению боли и в 22,0–56,0% случаях к ее полному купированию. Раннее применение триптана в течение приступа, т. е. при слабой боли, по сравнению с более поздним использованием характеризовалось более высоким обезболивающим эффектом (28,0–67,0% против 27,0–55,0%) [25].

Европейской федерацией головной боли (European Headache Federation, EHF) на основе обобщенного анализа РКИ триптанов в купировании приступов мигрени опубликован консенсусный документ, регламентирующий понятие эффективности триптанов [25]. Эффективность триптана предполагает достижение в течение 2 ч и поддержание в течение не менее 24 ч после приема препарата улучшения состояния, определяемого всеми следующими признаками:

- А. Уменьшение головной боли от тяжелой или умеренной до легкой или ее отсутствие.
- В. Отсутствие или минимальные нарушения из-за связанных с мигренью неболевых симптомов.
- С. Отсутствие значимых нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата.

Также критерием эффективности триптана является постоянство эффекта, т. е. способность купировать по крайней мере три из четырех последовательных приступов [25].

Проблемы лечения приступа мигрени

Несмотря на наличие эффективных специфических средств для лечения приступов мигрени, таких как триптаны, в реальной практике далеко не все пациенты используют рекомендуемые рецептурные препараты. В большом популяционном исследовании в США было продемонстрировано, что только 20% лиц, страдающих мигренью, использовали рецептурные средства для купирования приступов мигрени [27]. В амбулаторной практике среди пациентов с мигренью используют рецептурные ЛС лишь 18,9% лиц [26]. При этом доля пациентов, у которых пероральные триптаны эффективны, варьирует от 44 до 70%, а для парентеральной формы суматриптана она достигает 80% [26].

Одним из наиболее тяжелых осложнений мигрени является ее хронификация и формирование лекарственно-индуцированной головной боли. В исследовании 184 пациентов с мигренью у 44,6% больных выявлялось сочетание мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли [28]. В 93,4% случаев пациенты использовали препараты, входящие в клинические рекомендации по лечению головной боли, но при этом 82,4% одновременно принимали препара-

ты, не включенные в рекомендации, в основном содержащие метамизол (75,8%). При этом в 25% случаев пациенты подбирали препарат самостоятельно [28].

В исследовании *Migraine in America Symptoms and Treatment Study (MAST)* анализировалась большая (15 133 респондента) выборка пациентов с мигренью и оценивался широкий спектр неудовлетворенных потребностей в лечении приступов [29]. В целом 26,0% пациентов сообщили, что в настоящее время используют пероральные препараты для купирования головной боли. Из них 95,8% лиц указывали на наличие по крайней мере одной проблемы, связанной с купированием приступов; 74,1% сообщили о неадекватном ответе на используемые препараты; 65,3% отмечали неудовлетворенность скоростью наступления эффекта; 49,0% продолжали испытывать болевые ощущения в пределах 2 ч после приема препарата; у 38,0% в течение 24 ч наблюдался возврат головной боли даже после успешного ее купирования [29].

По данным РКИ, почти треть пациентов с мигренью не достигают эффективного купирования головной боли. Специальные исследования потребностей пациентов с мигренью демонстрируют, что доля пациентов, которые не удовлетворены своим средством для купирования приступов, стабильно составляет около 40% [30]. Наиболее распространенные жалобы пациентов связаны с тем, что обезболивание занимает слишком много времени или препарат работает непостоянно, а если даже препарат купирует боль, она часто возвращается через несколько часов, либо лекарства вызывают побочные эффекты. Между тем известно, что в целом отсутствие эффективного купирования приступов у пациентов с эпизодической мигренью сопряжено с повышенным риском развития у них хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли [31].

Клинический опыт показывает, что отсутствие терапевтического ответа какого-либо триптана во время одного приступа мигрени не является свидетельством неэффективности всего класса триптанов. Во-первых, у одного и того же пациента один и тот же триптан может быть неэффективен в одном приступе и эффективно купировать головную боль в другом. Пациент в течение одного приступа может получить преимущество при использовании второй дозы триптана или другого анальгетика. На терапевтический ответ могут влиять и другие факторы, такие как поздний прием ЛС от момента начала головной боли, выраженность симптомов тошноты/рвоты или чрезмерное употребление пациентом анальгетиков в целом [30, 31].

В клинической практике часто пациенты отмечают принципиальные различия индивидуальной чувствительности к триптанам. Доказательства точной связи между фармакодинамикой, фармакокинетикой и клиническим ответом на триптаны носят противоречивый характер. Было показано, что абсорбция перорального суматриптана ниже и медленнее у пациентов, не отвечающих на терапию этим препаратом [32]. Между тем не выявлено различий в фармакокинетике или генетической вариабельности 5-НТ_{1В} и 5-НТ_{1F}-рецепторов после перорального или подкожного введения суматриптана [33]. Тем не менее предполагается, что фармакокинетика имеет клиническое значение: отсутствие ответа на один триптан не предсказывает ответ на другой триптан. Существенное значение имеют характеристики препарата, такие как быстрое начало действия [33]. Бо-

более длительный период полувыведения и более высокая активность в отношении 5-HT_{1B}-рецепторов также влияют на эффективность, поскольку она связана с более низким уровнем рецидивов головной боли [33]. К предикторам ответа на триптаны также относят нормализацию повышенных уровней CGRP в слюне или наружной яремной вене, что показано для ризатриптана [34], но из-за высокой межиндивидуальной вариабельности такие предикторы еще не применимы в клиническом контексте.

Ризатриптан – представитель второго поколения специфических антимигренозных средств

Появление триптанов стало терапевтическим прорывом в лечении приступов мигрени. Суматриптан был первым селективным агонистом 5-HT_{1B/1D}-рецепторов для лечения острых приступов мигрени, введенным в клиническую практику. Впоследствии появился ряд селективных агонистов 5-HT_{1B/1D} второго поколения, но суматриптан используется в качестве эталона, с которым сравнивают более новые препараты [35]. Хотя результаты клинических исследований показывают лишь относительно небольшие различия между суматриптаном и триптанами второго поколения в плане эффективности и переносимости, эти различия считаются клинически значимыми для отдельных пациентов [35]. По данным большого систематического обзора и метаанализа 133 РКИ, хотя большинство триптанов обладают сходными эффектами, тем не менее элетриптан и ризатриптан обладают наибольшей эффективностью в отношении устойчивости анальгетического эффекта в течение 24 ч [36].

Ризатриптан является селективным агонистом 5-HT_{1B/1D}, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для неотложной терапии мигренозной головной боли [37]. Он полностью всасывается после приема внутрь. Средняя абсолютная биодоступность ризатриптана при пероральном приеме составляет примерно 45%, а средние пиковые концентрации в плазме (C_{max}) достигаются примерно через 1–1,5 ч (t_{max}) [37]. Период полувыведения ризатриптана из плазмы крови составляет в среднем от 2 до 3 ч [38]. Ризатриптан имеет слабое сродство к подтипам рецепторов 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F} и 5-HT₇ и не имеет значительного сродства к 5-HT₂, 5-HT₃, α - и β -адренергическим, дофаминергическим, гистаминергическим, мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам [39].

Сосудистые эффекты ризатриптана осуществляются преимущественно на уровне церебральных артерий. Исследования *in vitro* демонстрируют, что ризатриптан и суматриптан действуют избирательно, вызывая вазоконстрикцию изолированной средней менингеальной артерии человека, причем в 10 раз сильнее, чем коронарной артерии человека [39].

Нейрогенные эффекты ризатриптана связывают с его способностью ингибировать вызванную электростимуляцией нейрогенную вазодилатацию дуральных сосудов [40, 41]. Максимальное ингибирование (на 62%) было достигнуто после введения ризатриптана в дозе 1 мг/кг. Однако ризатриптан в дозе 1 мг/кг не оказывал влияния на вазодилатацию, вызванную внутривенным введением агониста рецеп-

тора CGRP (α CGRP) в дозе 1 мкг/кг; это указывает на то, что ризатриптан предотвращает высвобождение CGRP посредством воздействия на рецепторы, расположенные на сенсорных волокнах тройничного нерва [41].

Центральные антиноцицептивные эффекты ризатриптана зарегистрированы в экспериментальных исследованиях на животных с интактным гематоэнцефалическим барьером [42]. Ризатриптан дозозависимо ингибировал центральную ноцицептивную нейротрансмиссию, вызванную электростимуляцией твердой мозговой оболочки [42].

Гемодинамические эффекты ризатриптана, как правило, незначительные и преходящие, нет влияния на частоту сердечных сокращений, не регистрируется повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений в ответ на симпатическую стимуляцию [40].

Терапевтическая эффективность ризатриптана

Программа исследований ризатриптана III фазы включала четыре РКИ [43]. Эти исследования в совокупности показали, что ризатриптан в дозе 10 мг эффективно уменьшал или устранял головную боль в течение 2 ч, а также купировал сопутствующие симптомы фото-, фонофобии и тошноты и улучшал общее функционирование пациентов. У ризатриптана быстрое начало действия, значимые различия с плацебо регистрируются уже через 30 мин после приема препарата [44]. Рецидивы головной боли после ее успешного купирования возникают примерно у 20–40% пациентов [45]. Оказалось, что прием второй дозы ризатриптана значимо чаще по сравнению с плацебо купирует головную боль у этой категории пациентов и обладает устойчивым эффектом в течение 24 ч [44]. Ризатриптан улучшает параметры качества жизни пациентов в течение 24-часового периода после лечения [43, 44]. Ризатриптан эффективен в дозе как 10 мг, так и 5 мг, но доза 10 мг, как правило, имела преимущество по большинству показателей [44].

Результаты исследования ризатриптана в купировании множественных приступов мигрени позволили сделать ряд важных практических выводов. Во-первых, выявлен высокий процент респондеров (>90%) в первом и втором приступе. Во-вторых, из тех пациентов, кто не ответил на первую атаку, у большинства (70%) купирование было эффективным во время второго приступа. Это указывало на то, что отсутствие однократного ответа не является предиктором отсутствия ответа в последующих атаках, поэтому было целесообразно оценивать эффективность в нескольких приступах. В-третьих, постоянство эффективного купирования ризатриптаном было высоким: 86% пациентов демонстрировали ответ по крайней мере в двух из трех приступов, а 60% пациентов – во всех приступах [46]. Исследования III фазы показали, что ризатриптан в целом хорошо переносится, при этом наиболее частые НЯ встречались менее чем в 10% случаев и включали головокружение, сонливость, астению/утомляемость и тошноту [44].

В долгосрочных (до 12 мес) исследованиях, в которых участвовали 1800 пациентов и проанализировано 46 773 приступа мигрени, показано, что в целом ризатриптан в дозе 10 мг превосходил стандартную терапию по уровню обезболивания через 2 ч: облегчение боли наблюдалось в 90% леченных ризатриптаном приступов по сравнению с 70% при стандартном лечении; 73% пациентов сообщили об об-

легчении боли через 2 ч более чем в $\frac{3}{4}$ приступов, в то время как при использовании стандартной терапии доля таких пациентов составила только 43% [37].

Были опубликованы два крупных метаанализа, в которых сравнивалась эффективность и переносимость суматриптана 100 мг с другими триптанами, включая ризатриптан [35, 45]. Оба исследования показали, что ризатриптан в дозе 10 мг является одним из наиболее эффективных агонистов 5-HT_{1B/1D}-рецепторов для лечения мигрени у взрослых. В метаанализе 53 РКИ с участием 24 089 взрослых пациентов с мигренью M.D. Ferrari и соавт. [35] показали, что по показателю полного обезболивания ризатриптан 10 мг, элетриптан 80 мг и золмитриптан (69,5; 66,5 и 64% пациентов соответственно) превосходили суматриптан 100 мг (59% пациентов). Показатели стойкости обезболивания в течение 24 ч также были выше для ризатриптана 10 мг (25,5%), алмотриптана 12,5 мг (26%) и элетриптана 80 мг (25%) по сравнению с суматриптаном 100 мг (20%) [35]. В другом метаанализе сравнивались результаты 28 РКИ ризатриптана 10 мг, перорального суматриптана 50 или 100 мг, золмитриптана 2,5 или 5 мг, наратриптана 2,5 мг, элетриптана 20, 40 или 80 мг и алмотриптана 12,5 мг [45]. Сравнение между ризатриптаном 10 мг и другими ЛС проводилось по параметрам Number Needed to Treat (NNT) [45]. Ризатриптан характеризовался наилучшим показателем NNT (3,2) по сравнению с суматриптаном 100 и 50 мг (4,7–5,9), элетриптаном 40 мг (4,7), золмитриптаном 2,5 мг (5,0), алмотриптаном 12,5 мг (4,65) и наратриптаном 2,5 мг (8,2) [45].

Место ризатриптана в современных стратегиях лечения приступов мигрени

Большинство пациентов с мигренью нуждаются в фармакологическом лечении приступов. Несмотря на разнообразие средств симптоматического лечения приступов мигрени, выбор конкретного препарата представляет сложную задачу и зависит от индивидуальных характеристик мигренозных атак (стратифицированный подход) [47, 48]. Клиницист имеет в своем арсенале постоянно расширяющееся разнообразие ЛС, доступных в различных формах и дозах, с хорошим профилем безопасности и переносимости [49]. Хотя пациенты с легкими и умеренными приступами могут лечиться простыми анальгетиками и НПВП, большинство экспертов соглашаются, что в идеале в качестве средств первого выбора для симптоматического лечения приступов мигрени у большинства больных должны рассматриваться триптаны [50]. Кроме того, пациенты чаще отмечают удовлетворенность купированием приступов головной боли при использовании триптанов по сравнению с применением анальгетиков, НПВП или производных эрготамина [51]. В настоящее время в классе триптанов насчитывается семь молекул — алмотриптан, фроватриптан, наратриптан, суматриптан, элетриптан, золмитриптан и ризатриптан [52]. Последние четыре представителя зарегистрированы в Российской Федерации.

Несмотря на разнообразие ЛС, эффективное купирование приступов мигрени не достигается примерно у трети пациентов и большинство пациентов высказывают пожелания испытать новый препарат [53]. Хотя триптаны в целом биохимически сходны, каждый триптан имеет свои отличительные фармакокинетические свойства, которые приводят

к различным профилям эффективности и переносимости [51]. Таким образом, при выборе оптимального триптана для конкретного пациента необходимо учитывать многие характеристики препарата [54].

В ряду агонистов 5-HT_{1B/1D}-рецепторов ризатриптан зарекомендовал себя как один из лучших триптанов, доступных в настоящее время. Среди класса триптанов ризатриптан в таблетках или в форме орально диспергируемых таблеток 10 мг является оптимальным выбором для пациентов, которым требуется более сильное обезболивание, а также при быстром прогрессировании головной боли [55]. Кроме того, ризатриптан показал более высокий уровень постоянства эффекта внутри класса триптанов, и этот эффект сохраняется при длительном использовании [37]. Приоритетным свойством триптана является быстрое начало обезболивания [56]. По мнению врачей, быстрое достижение анальгезии и устойчивость этого эффекта являются наиболее важными атрибутами эффективности лечения триптанами, что было продемонстрировано в специальном исследовании TRIPSTAR [57]. Такие параметры, как полное купирование и устойчивое отсутствие боли и НЯ, были выделены как наиболее значимые, а моделирование принятия решений на основе данных метаанализа РКИ позволило выделить алмотриптан, элетриптан и ризатриптан как максимально приближенные к «гипотетически идеальному» триптану [57]. Ризатриптан, как правило, хорошо переносится, с чем связана более высокая степень удовлетворенности пациентов по сравнению с другими специфическими антимигренозными средствами [58].

Ризатриптан быстро достигает максимальных концентраций в плазме, с более коротким t_{max} , чем у других доступных триптанов, и вызывает быстрое начало обезболивания. Это может оказаться полезным при высокой скорости нарастания боли в приступе мигрени, поскольку позволяет быстро облегчить легкую боль, до того как приступ станет умеренным или тяжелым [40, 49]. Ризатриптан продемонстрировал эффективность в ходе длительного (до 12 мес) исследования при лечении последовательных мигренозных атак и, по-видимому, имеет более постоянную эффективность при множественных приступах, чем другие триптаны [44].

Снижение вероятности рецидива головной боли — еще один важный атрибут эффективного ЛС при мигрени [29]. Ризатриптан 10 мг, так же как и элетриптан 80 мг и алмотриптан 12,5 мг, показывает значительно более высокий уровень постоянства обезболивания в течение 2 ч по сравнению с суматриптаном 50 и 100 мг, золмитриптаном 2,5 мг и наратриптаном 2,5 мг. Показатель более высокого уровня обезболивания коррелирует с более низкой потребностью в количестве таблеток триптана на каждую атаку. Предварительные данные показывают более низкий уровень потребления среднего количества таблеток в приступе при использовании ризатриптана по сравнению с другими триптанами [59].

В 2023 г. в России был зарегистрирован первый таблетированный препарат ризатриптана — Релонова. Препарат доступен в дозе 10 мг. Было проведено открытое рандомизированное перекрестное сравнительное клиническое исследование, целью которого являлась оценка биоэквивалентности тестируемого препарата Релонова, таблетки, 10 мг и референтного Максалт, таблетки, 10 мг при приеме нато-

щак здоровыми добровольцами [60]. В популяцию анализа фармакокинетики вошли 40 человек, в популяцию анализа безопасности — 40 добровольцев. Возраст рандомизированных добровольцев (20 мужчин, 20 женщин) — $29,3 \pm 8,9$ года, рост — $1,71 \pm 0,09$ м, масса тела — $70,86 \pm 11,66$ кг, индекс массы тела — $24,18 \pm 2,81$ кг/м². Для определения концентрации ризатриптана применялся метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Статистический анализ полученных данных выполняли, исходя из предположения о лог-нормальном распределении параметров AUC_{0-72} и C_{max} .

Отношение геометрических средних для ключевых фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} и C_{max}) ризатриптана было близко к 90%, доверительный интервал находился в пределах допустимого для биоэквивалентных препаратов диапазона (80–125%). Внутрисубъектная вариабельность (CV_{intra}) для ризатриптана составила 23,74% (C_{max}), 10,94% (AUC_{0-t}). Усредненные профили фармакокинетических кривых ризатриптана при приеме тестируемого и референтного препаратов имели близкие формы. Исследованные препараты Релонва и Максалт являются биоэквивалентными. В ходе исследования было зарегистрировано 29 НЯ, которые характеризовались легкой степенью тяжести. При этом количественный и качественный состав

у исследуемого препарата и препаратов сравнения был сходен. Таким образом, был сделан вывод о сопоставимом профиле безопасности исследуемых препаратов, который можно охарактеризовать как хороший.

Заключение

Суммируя данные сравнительных исследований ризатриптана, можно констатировать его преимущества по устойчивости обезболивающего эффекта при множественных приступах и скорости действия. Принимая во внимание, что пациенты, которые не отвечают на определенный триптан, могут отвечать на другой, упомянутые характеристики обезболивающего действия являются приоритетными среди других свойств триптанов. Ризатриптан 10 мг — препарат первой линии лечения приступов мигрени, являющийся теоретически «идеальным» ЛС для тех пациентов с мигренью, которые испытывают умеренные/тяжелые приступы и которым необходимо быстрое обезболивание. Таким образом, основываясь на данных доступных к настоящему времени РКИ и исследований в реальной клинической практике, следует рассматривать ризатриптан как средство первой линии фармакотерапии приступов мигрени, а препарат Релонва может быть рассмотрен для дальнейшего клинического изучения и широкого практического применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 2022 Feb 23;12:800605. doi: 10.3389/fneur.2021.800605
- Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. 2022 Feb 1;163(2):e293-e309. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002275
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):631-49. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a country-wide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977
- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018 Feb 21;19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2
- Кирыанова ЕА, Табеева ГР. Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):69-75. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75
- Kiryanova EA, Tabeeva GR. Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):69-75. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-69-75 (In Russ.).
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021 Aug;17(8):501-14. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5
- Lucas C, Geraud G, Valade D, et al. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French nationwide population-based survey. *Headache*. 2006 May;46(5):715-25. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00430.x
- Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD, Reed ML. Undiagnosed migraine headaches. A comparison of symptom-based and reported physician diagnosis. *Arch Intern Med*. 1992 Jun;152(6):1273-8. doi: 10.1001/archinte.152.6.1273
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al, AMPP Advisory Group: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
- Lipton RB, Manack AN, Serrano D, Buse DC. Acute treatment optimization for migraine: results of the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *J Headache Pain*. 2013;14(Suppl 1):P201. doi: 10.1186/1129-2377-1-S14-P201
- Ковальчук НА, Кирыанова ЕА, Табеева ГР. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 [Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 (In Russ.).]
- Мигрень. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. [Migraine'. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF* [Migraine. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation]. 2021 (In Russ.).]
- VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2357-69. doi: 10.1001/jama.2021.7939
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treat-

- ment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20
18. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55(1):3-20. doi: 10.1111/head.12499
19. Nicolas S, Nicolas D. Triptans. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
20. Szkutnik-Fiedler D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug-drug interactions of new anti-migraine drugs: lasmiditan, gepants, and calcitonin-gene-related peptide (CGRP) receptor monoclonal antibodies. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):E1180. doi: 10.3390/pharmaceutics12121180
21. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Optimization of migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
22. Johnson B, Freitag FG. New Approaches to Shifting the Migraine Treatment Paradigm. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022 Sep 6;3:873179. doi: 10.3389/fpain.2022.873179
23. Maassen Van Den Brink A, Saxena PR. Coronary vasoconstrictor potential of triptans: a review of *in vitro* pharmacologic data. *Headache*. 2004;44(Suppl 1):S13-S19. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04104.x
24. Ahn AH, Basbaum AI. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain*. 2005;115(1-2):1-4. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.008
25. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022 Oct 12;23(1):133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z
26. Charleston Iv L, Burke JF. Do racial/ethnic disparities exist in recommended migraine treatments in US ambulatory care? *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(5):876-82. doi: 10.1177/0333102417716933. Epub 2017 Jun 26.
27. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al. Patterns of Diagnosis and Acute and Preventive Treatment for Migraine in the United States: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2007 Mar;47(3):355-63. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x. Erratum in: *Headache*. 2007 Oct;47(9):1365.
28. Ковальчук НА, Гузий ЕА, Табеева ГР. Особенности пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью. *Доктор.Ру*. 2022;21(4):13-8. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18 [Kovalchuk NA, Guziy EA, Tabeeva GR. Features of patients with frequent episodic and chronic migraine. *Doctor.Ru*. 2022;21(4):13-8. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18 (In Russ.)].
29. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al. Unmet Acute Treatment Needs From the 2017 Migraine in America Symptoms and Treatment Study. *Headache*. 2019 Sep;59(8):1310-23. doi: 10.1111/head.13588
30. Lipton RB, Buse DC, Serrano D, et al. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013 Sep;53(8):1300-11. doi: 10.1111/head.12154. Epub 2013 Jul 23.
31. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
32. Viana M, Genazzani AA, Terrazzino S, et al. Triptan nonresponders: do they exist and who are they? *Cephalalgia*. 2013;33(11):891-6. doi: 10.1177/0333102413480756
33. Ferrari A, Pinetti D, Bertolini A, et al. Interindividual variability of oral sumatriptan pharmacokinetics and of clinical response in migraine patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(5):489-95. doi: 10.1007/s00228-007-0443-9
34. Cady RK, Vause CV, Ho TW, et al. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache*. 2009;49(9):1258-66. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01523.x
35. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1668-75. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06711-3
36. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC. Triptans in the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015;55(Suppl 4):221-35. doi: 10.1111/head.12601
37. Block GA, Goldstein J, Polis A. On behalf of the Rizatriptan Multicenter Study Groups. Efficacy and safety of rizatriptan versus standard care during long-term treatment for migraine. *Headache*. 1998 Nov-Dec;38(10):764-71.
38. Jhee SS, Shiovitz T, Crawford AW, Cutler NR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents: a comparative review. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(3):189-205. doi: 10.2165/00003088-200140030-00004
39. Goadsby PJ, Hargreaves RJ. Mechanisms of action of serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists: insights into migraine pathophysiology using rizatriptan. *Neurology*. 2000;55(9 Suppl 2):S8-14.
40. Dooley M, Faulds D. Rizatriptan: a review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs*. 1999 Oct;58(4):699-723. doi: 10.2165/00003495-199958040-00013
41. Williamson DJ, Hill RG, Shepherd SL, Hargreaves RJ. The anti-migraine 5-HT_{1B/1D} agonist rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation in anaesthetized guinea-pigs. *Br J Pharmacol*. 2001 Aug;133(7):1029-34. doi: 10.1038/sj.bjp.0704162
42. Cumberbatch MJ, Hill RG, Hargreaves RJ. Rizatriptan has central antinociceptive effects against durally evoked responses. *Eur J Pharmacol*. 1997;328:37-40. doi: 10.1016/s0014-2999(97)83024-5
43. Hargreaves RJ, Lines CR, Rapoport AM, et al. Ten years of rizatriptan: from development to clinical science and future directions. *Headache*. 2009 Feb;49 Suppl 1:S3-20. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01335.x
44. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia*. 2001;21:129-36. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00169.x
45. Belsey J. Reconciling effectiveness and tolerability in oral triptan therapy: a quantitative approach to decision making in migraine management. *J Clin Res*. 2001;4:105-25.
46. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, et al. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Rizatriptan Multiple Attack Study Group. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):773-81. doi: 10.1212/wnl.51.3.773
47. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 [Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
48. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, et al. Which triptan for which patient? *Neurol Sci*. 2006 May;27 Suppl 2:S123-9. doi: 10.1007/s10072-006-0586-y

49. De Boer I, Verhagen IE, Souza MNP, Ashina M. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia*. 2023 Feb;43(2):3331024221143773. doi: 10.1177/03331024221143773
50. Cortelli P, Allais G, Benedetto C. Overview of Triptans in the Treatment of Acute Migraine. *Eur Neurol Rev*. 2017;12(2):71-7. doi: 10.17925/ENR.2017.12.02.71
51. Ceballos Hernansanz MA, Sanchez Roy R, Cano Orgaz A, Lopez-Gil A; START 10 Study Group. Migraine treatment patterns and patient satisfaction with prior therapy: a substudy of a multicenter trial of rizatriptan effectiveness. *Clin Ther*. 2003 Jul;25(7):2053-69. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80204-7
52. McMahon G. Triptans for migraine: how should triptans be used? 2010. Available from: <http://blogs.nejm.org/now/index.php/triptans-for-migraine-how-should-triptans-be-used/2010/07/02/> (accessed 23.02.2017).
53. Bigal M, Rapoport A, Aurora S, et al. Satisfaction with current migraine therapy: experience from 3 centers in US and Sweden. *Headache*. 2007 Apr;47(4):475-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00752.x
54. Leroux E, Buchanan A, Lombard L, et al. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2020 Dec;37(12):4765-96. doi: 10.1007/s12325-020-01494-9
55. Olesen A, Schytz HW, Ostrowski SR, et al. Low adherence to the guideline for the acute treatment of migraine. *Sci Rep*. 2022 May 19;12(1):8487. doi: 10.1038/s41598-022-12545-2
56. Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*. 2002 Jan;42 Suppl 1:3-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.0420s1003.x
57. Cutrer FM, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. Priorities for triptan treatment attributes and the implications for selecting an oral triptan for acute migraine: a study of US primary care physicians (the TRIPSTAR Project). *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1533-45. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.011
58. Gerth WC, McCarroll KA, Santanello NC, et al. Patient satisfaction with rizatriptan vs other triptans: Direct head-to-head comparisons. *Int J Clin Pract*. 2001 Oct;55(8):552-6.
59. Pascual J, Fite B, Lopez-Gil A. Comparison of triptan tablet consumption per attack: a prospective study of migraineurs in Spain. *Headache*. 2002 Feb;42(2):93-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02024.x
60. Хохлов АЛ, Лейкин ЗН. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов ризатриптана Релонова и Максалт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8):1-7. doi: 10.17116/jnevro20231230811 [Khokhlov AL, Leykin ZN. Comparative clinical study of pharmacokinetics and bioequivalence of Relonova and Maxalt. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(8):1-7. doi: 10.17116/jnevro20231230811 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.06.2023/07.09.2023/08.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «НоваМедика». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by NovaMedica. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Возможности комбинированного применения пептидов в терапии постинсультной астении



Емелин А.Ю.¹, Лобзин В.Ю.^{1,2}

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Среди различных синдромов постинсультного периода важное значение имеет астеническое расстройство, наличие которого связано с неблагоприятными исходами заболевания. Постинсультная астения является, с одной стороны, результатом органического поражения мозга, а с другой — ответной эмоциональной реакцией человека на клинические проявления инсульта и его последствия. Частыми коморбидными состояниями при постинсультной астении являются аффективные и когнитивные нарушения. Для коррекции астенических проявлений используется комплексный подход с применением фармакологических, физических и психологических методов лечения. Наиболее значимыми звеньями патогенеза астении являются гипоксия и энергетический дисбаланс, в связи с чем представляется целесообразным включение в комплексную терапию постинсультной астении препарата Цитохром С, который является ключевым пептидом дыхательной цепи митохондрий. Учитывая частое сочетание с когнитивными нарушениями различной модальности, патогенетически обоснованным является применение у пациентов с постинсультной астенией полипептидов коры головного мозга скота. Включение в лечебный алгоритм препаратов, обладающих комплексным механизмом действия на процессы гипоксии, оксидантного стресса, энергодефицита, нейропластичности, может способствовать повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: инсульт; астения; постинсультная астения; терапия; пептиды.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Возможности комбинированного применения пептидов в терапии постинсультной астении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):117–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-117-124

Possibilities of combined use of peptides in the treatment of post-stroke asthenia

Emelin A. Yu.¹, Lobzin V. Yu.^{1,2}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia

Among the various syndromes in the post-stroke period, asthenic disorder plays an important role, the presence of which is associated with unfavourable course of the disease. Post-stroke fatigue is, on the one hand, the result of organic brain lesions and, on the other hand, a person's emotional reaction to the clinical manifestations of stroke and its consequences. Affective and cognitive disorders are common comorbidities of fatigue after stroke. To correct asthenic manifestations, a holistic approach with pharmacological, physical, and psychological treatments is used. The main components in the pathogenesis of fatigue are hypoxia and energy imbalance, so it seems reasonable to include in the complex therapy of post-stroke fatigue the drug Cytochrome C, which is a key peptide of the mitochondrial respiratory chain. Considering the frequent combination with cognitive disorders of different modality, the use of bovine cerebral cortex polypeptides in patients with post-stroke fatigue is pathogenetically reasonable. Inclusion of drugs with a complex mechanism of action on hypoxia, oxidative stress, energy deficiency, and neuroplasticity processes in the therapeutic algorithm may increase the effectiveness of treatment.

Keywords: stroke; fatigue; post-stroke fatigue; therapy; peptide.

Contact: Andrey Yurievich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYU, Lobzin VYu. Possibilities of combined use of peptides in the treatment of post-stroke asthenia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(5):117–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-117-124

Среди различных значимых медико-социальных проблем острые цереброваскулярные заболевания на протяжении многих лет сохраняют доминирующее положение. Это обусловлено высокой распространенностью острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК; около 450 тыс. случаев в год), значимыми показателями ле-

тальности, а также чрезвычайно высокой инвалидизацией. В среднем ежегодная заболеваемость инсультом в России составляет 2,5–3,5 случая на 1000 населения, смертность в остром периоде ОНМК достигает 35%, а в течение 5 лет после инсульта умирают 44% пациентов [1]. Помимо высокого уровня смертности, инсульт приводит к тяже-

лым инвалидирующим последствиям, включая физические, когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства [2].

Инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения, которая составляет 3,2 случая на 1000 населения. Почти треть пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить, и лишь 8% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе [1].

Ранняя реабилитация после инсульта является важнейшим направлением в попытке предотвратить стойкую инвалидность и помочь пациентам достичь наилучшего уровня функционирования и качества жизни. Вероятность инвалидизации в первую очередь определяется тяжестью инсульта, выраженностью неврологических синдромов, объемом и качеством проведения реабилитационных мероприятий. Наибольший вклад, безусловно, вносят органические неврологические синдромы: двигательные, координаторные, сенсорные нарушения, речевые расстройства, расстройства когнитивных функций. При этом зачастую в тени «яркой» неврологической симптоматики остаются различные эмоциональные и поведенческие нарушения, наличие которых оказывает значимое влияние на общее состояние пациента, его вовлеченность и активность в проведении реабилитационных мероприятий. В связи с этим своевременное выявление и коррекция связанных с ОНМК нейропсихиатрических синдромов позволяют оптимизировать алгоритм медикаментозной поддержки и повысить эффективность реабилитации и качество жизни пациентов и их родственников.

Среди различных синдромов постинсультного периода важное значение имеет астеническое расстройство, наличие которого связано с ухудшением физического состояния пациентов, снижением активности и «самоэффективности» во время физической деятельности, ухудшением результатов реабилитационного лечения, снижением социального взаимодействия, качества жизни, нарушением повседневной функциональной деятельности, уменьшением выживаемости и увеличением смертности [3–5].

Определение постинсультной астении

Хотя не существует единого, общепринятого мнения относительно определения астенического расстройства, на практике его понимают как ощущение общей слабости и повышенной усталости (утомления), возникающей во время или после обычной деятельности, сопровождающейся чувством нехватки энергии для обеспечения этой деятельности, резким снижением работоспособности [6, 7]. Как правило, астения сопровождается большим количеством разнообразных неспецифических жалоб, неустойчивостью настроения, нарушением сна.

Подобные характеристики содержит и определение постинсультной астении, которая описывается как чувство раннего утомления, быстрой истощаемости, развивающееся во время физической или умственной деятельности, обычно не облегчаемое отдыхом, сочетающееся с недостатком энергии, повышенным ощущением физического или умственного напряжения даже без заметного усилия и нежеланием, даже отвращением к какой-либо деятельности [8]. Такое состояние приводит к трудностям поддержания даже рутинной активности.

Распространенность постинсультной астении

Постинсультная астения является одним из самых распространенных состояний, встречаясь, по разным данным, у 16–85% лиц, перенесших инсульт [4, 5, 9–12]. Такая широкая вариабельность объясняется многофакторными особенностями, лежащими в основе астении, разным временем оценки и методологическими различиями между исследованиями, учитывая, что астению трудно определить, охарактеризовать и измерить. В целом обобщенные данные крупного метаанализа, включившего 24 исследования ($n=3491$), в которых оценивалась тяжесть астении, свидетельствуют, что совокупная оценка вероятности возникновения постинсультной астении составляет около 50% [9].

Важное значение имеют временные соотношения. В одном исследовании показано, что астения встречалась у 59; 44; 38 и 40% пациентов с инсультом через 10 дней, 3 мес, 1 и 2 года соответственно после острого эпизода [13].

Что касается продолжительности астении после инсульта, то она может стать хронической и присутствовать через несколько лет после начала инсульта. По некоторым данным, через 2 года астенические проявления сохраняются у 40% пациентов [13]. Даже через 7 лет сохраняются астенические проявления, причем они значимо коррелируют с неудовлетворительными функциональными, неврологическими и когнитивными исходами, а также симптомами депрессии, тревогой, бессонницей, болью и низкой физической активностью [14]. Интересно, что при субъективной оценке пациентов 40% из них указывали астению как худший из симптомов после перенесенного инсульта [15].

С практической точки зрения важно отметить, что показана вероятность хронизации астении в зависимости от выраженности клинических проявлений в дебюте, что обуславливает актуальность раннего выявления и коррекции астенического синдрома [12].

Факторы риска и патогенез постинсультной астении

Постинсультная астения — это сложное многомерное двигательно-перцептивное, эмоциональное и когнитивное переживание у пациентов после перенесенного инсульта [16]. Несмотря на то что астения является одним из наиболее частых состояний после инсульта, относительно мало известно о закономерностях и механизмах ее возникновения.

Факторами, которые, как предполагается, способствуют развитию постинсультной астении, являются женский пол, пожилой возраст, одиночество, преморбидные особенности личности и преморбидный уровень усталости, выраженность физических и функциональных нарушений, наличие нарушений сна, болевого синдрома, депрессии, тревоги и когнитивных нарушений, хотя мнения исследователей неоднозначны [7, 17]. В некоторых исследованиях также показана роль сопутствующих сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Наибольший интерес с точки зрения прогнозирования развития астении после инсульта вызывает изучение взаимосвязи типа инсульта, его тяжести, локализации поражения [19]. В одном из исследований показана выраженная разница частоты развития астении между пациентами

с ишемическим инсультом и пациентами с геморрагическим инсультом (36% против 66%) [20]. Имеет значение также повторный характер инсульта [5].

Связь с выраженностью и характером неврологических синдромов (уровень сознания, нарушения полей зрения, прозопагноз, дизартрия) показана лишь в отдельных исследованиях и не подтверждается другими мнениями [12]. Тем не менее астения чаще развивается вследствие инсульта с развитием стойкого неврологического дефицита и значительно реже — после транзиторной ишемической атаки [21].

В ряде исследований показано, что поражения ствола мозга, таламуса, внутренней капсулы, *corona radiata*, наличие изменений белого вещества связаны с развитием астении [22–24]. Однако другие исследования не установили определяющей роли локализации поражения в развитии астении [5, 10, 11, 13, 15]. В исследовании с использованием воксельного картирования поражения установлено, что поражения правого таламуса увеличивают риск появления симптомов усталости через 6 мес после инсульта [25].

Несмотря на отдельные публикации о наличии связи между типом инсульта, тяжестью неврологических проявлений и локализацией поражения, по мнению большинства экспертов, убедительных данных пока не получено.

По сути, постинсультная астения является, с одной стороны, результатом органического поражения мозга, а с другой — ответной эмоциональной реакцией человека на клинические проявления инсульта и его последствия. Возможно, что биологические факторы способствуют ранней астении, тогда как психосоциальные и поведенческие факторы действуют как предрасполагающие и сохраняющие факторы для астении в позднем периоде инсульта [26].

Общими, наиболее значимыми звеньями патогенеза астении являются гипоксия и энергетический дисбаланс. Дефицит энергии, сопровождающий любой вид гипоксии, в том числе на фоне острой и хронической цереброваскулярной патологии, приводит к однотипным метаболическим и структурным изменениям в органах и системах организма. При этом в условиях недостатка кислорода возрастает роль процессов анаэробного гликолиза в качестве основного пути энергообеспечения клетки [27].

В условиях энергетического дисбаланса нарушаются белковый обмен, нормальный метаболический цикл, концентрация аммиака в крови, что также способствует прогрессированию астенического синдрома [28]. В конечном итоге нарушаются функции лимбико-ретикулярной системы и восходящей ретикулярной активирующей системы, ответственной за «энергетическое управление» организмом, что представляет собой основной патогенетический механизм астении [27]. Астенические проявления, по сути, являются сигналом о перегрузке ретикулярной формации и неэффективном управлении энергетическими ресурсами, информирующим индивидуума о необходимости временного прекращения умственной или физической деятельности [29, 30].

Клинические проявления

Клиническая картина астении не имеет патогномичных признаков и характеризуется большим количеством разнообразных жалоб, наиболее частыми из которых явля-

ются повышенная утомляемость, быстрая истощаемость, снижение работоспособности, мышечная слабость, эмоциональная неустойчивость, тревожность, снижение настроения, повышенная раздражительность, возбудимость, непереносимость громких звуков, яркого света, нарушение сна в виде дневной сонливости, бессонницы, нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти [10]. Часто регистрируются головная боль различного характера, мышечно-скелетная боль, несистемные головокружения, изменение аппетита, снижение массы тела, вегетативные расстройства (сердцебиение, потливость, гиперемия и т. д.). Обязательными признаками являются снижение способности к длительному умственному и физическому напряжению и постоянное ощущение усталости.

При астении ощущение слабости и утомляемости не связано с нагрузкой или недосыпанием, может наблюдаться в покое и не исчезает после отдыха. В результате у пациента развивается побуждение к прекращению любой активности с целью сохранения энергии, что является универсальным психофизиологическим механизмом сохранения жизнеспособности организма в случае любой угрожающей ситуации [28].

Традиционно выделяют гиперстеническую и гипостеническую формы астенического синдрома. Гиперстеническая астения характеризуется повышенной возбудимостью, эмоциональной лабильностью, чувством внутреннего напряжения и бессонницей. Для гипостенической формы характерны сонливость, выраженная слабость, апатичность.

Также предлагается выделять психическую (умственную) и психологическую астению. Психическая астения возникает при выполнении задач, требующих когнитивных усилий, тогда как психологическая астения связана с отсутствием интереса или плохой мотивацией [29]. Эти подтипы усталости не исключают друг друга; если усталость от физической нагрузки более распространена у пациентов с инсультом, умственная или психологическая усталость более распространена у пациентов с другими неврологическими заболеваниями [30].

Общие клинические признаки астении, безусловно, присутствуют и при постинсультной астении, хотя имеются и некоторые отличия. При постинсультной астении чаще встречаются проблемы, связанные с самоконтролем и эмоциональной нестабильностью, снижением умственных способностей и ощутимым снижением энергии, необходимой для когнитивной и физической деятельности [10].

Постинсультная астения, как правило, присутствует даже без какой-либо специфической нагрузки, также она характеризуется ухудшением физического состояния, неактивностью, нарушениями сна, частым сочетанием с депрессией, болевыми синдромами, апатией, когнитивными нарушениями [31]. В целом присутствуют мультимодальные нарушения физической, психической и психологической деятельности.

Во многих исследованиях показана тесная взаимосвязь между депрессией и постинсультной астенией [5, 11]. Наличие астении является одним из критериев депрессии, что затрудняет их разграничение как самостоятельных состояний [29]. Через 3 мес после перенесенного инсульта выраженность астенических проявлений была значительно выше среди пациентов с легким депрессивным расстрой-

ством по сравнению с теми, у кого не было никакого депрессивного расстройства [32].

Еще одним очень частым коморбидным состоянием являются когнитивные нарушения. По данным систематического обзора в четырех исследованиях и включенных одиннадцати, установлена значительная взаимосвязь между постинсультной астенией и такими когнитивными функциями, как память, внимание, скорость протекания психических процессов [33].

При этом в различных исследованиях взаимосвязь астении и когнитивных нарушений оценивались в период от 2 мес до 6,1 года после инсульта [34, 35]. Кроме того, у пациентов с астеническими проявлениями, сохранившимися через 3 мес после инсульта, наблюдались значительные нарушения памяти и скорости обработки информации через 3 и 6 мес после инсульта по сравнению с пациентами, перенесшими инсульт, но без признаков астении [34]. Однако взаимосвязь между когнитивными способностями и утомляемостью во время острой и ранней подострой фазы инсульта остается неясной, и, по мнению ряда авторов, объективная оценка взаимосвязи возможна только начиная с подострой стадии [36].

Диагностика постинсультной астении

Наибольшую сложность представляет задача объективизации астенических проявлений. Логично, что инсульт, как тяжелая патология, сопровождается определенным ухудшением физической активности; важно понять, насколько обратимой она является. Предложено выделять астению как объективный синдром, когда наблюдается и определенным образом измеряется снижение продуктивности умственной и/или физической деятельности при повторных заданиях, и как субъективное чувство раннего истощения, усталости и нежелания, даже отвращения к усилию [29].

Как следствие отсутствуют четкие критерии диагностики, многие из которых основаны только на клинических симптомах и являются частью соматических или психических заболеваний и, как правило, включают два основных признака: психическую истощаемость при минимальных умственных нагрузках и постоянное ощущение усталости, общей слабости, усиливающихся при физических нагрузках.

Специально для измерения астении после инсульта не разработано никаких шкал. Диагностика постинсультной астении основана на комплексной оценке жалоб, клинико-anamnestических данных и проведении дифференциальной диагностики с целью исключения других объективных причин ухудшения состояния [37]. Наряду с учетом жалоб, клинической картины и данных объективного осмотра в практической медицине чаще всего используются субъективные шкалы: субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) и шкала оценки градации тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS) [38].

Лечение постинсультной астении

Единых рекомендаций по лечению пациентов с постинсультной астенией в настоящее время не разработано. Чаще всего астения лечится не как самостоятельное заболевание, а как симптомокомплекс, где симптоматическая

терапия может уменьшить выраженность одних симптомов и совсем не повлиять на другие [39].

Для коррекции астенических проявлений используется комплексный подход с использованием фармакологических, физических и психологических методов лечения. Необходим мультидисциплинарный подход, нацеленный как на физические, так и на психические и когнитивные аспекты астении [40].

В основе профилактики развития постинсультной астении лежит своевременное выполнение лечебных и реабилитационных мероприятий в остром периоде инсульта.

Важным компонентом является организация правильного режима труда и отдыха пациента (нормированный рабочий день, возможность нормального сна, борьба с гипоксией и гиподинамией, отказ от вредных привычек), соблюдение диеты с увеличением удельного веса продуктов — источников протеинов, богатых витаминами группы В и триптофаном [41, 42].

Для лечения постинсультной астении предложены поэтапные, индивидуально подобранные программы физической активности, что позволяет улучшить как физические, так и функциональные результаты и тем самым снизить астенические симптомы. Учитывая, что многие пациенты, перенесшие инсульт, испытывают объективные трудности при выполнении физических заданий, для них рекомендованы ступенчатые программы физической активности, чтобы помочь им постепенно увеличивать физическую силу, не усугубляя неприятные симптомы. Дополнительное включение в лечебный алгоритм лечебной гимнастики, массажа, плавания, психотерапевтических методик у пациентов с хроническим астеническим синдромом повышало эффективность лечения [43].

Для преодоления психологических проблем предложены стратегии когнитивной компенсации, которые позволяют обойти ограниченные энергетические ресурсы, доступные пациентам, страдающим от постинсультной астении. Эти компенсационные стратегии требуют улучшенного планирования и разнообразия действий, чтобы способствовать более регулярному режиму деятельности и отдыха [44]. Предлагаемые методы лечения учитывают когнитивный дефицит и, следовательно, могут способствовать поведенческим изменениям, необходимым для применения стратегий компенсации.

Медикаментозная терапия астенических расстройств остается важной и сложной медицинской проблемой, однако многие препараты, широко назначаемые в повседневной практике, не имеют достаточной доказательной базы. Используется широкий круг препаратов, включая витамины, общеукрепляющие средства, антиоксиданты, адаптогены, иммуностимулирующие, сосудистые препараты, ноотропы, нейротропные [45–49].

С симптоматической целью применяются анальгетики, снотворные, антидепрессанты [50]. Лечение боли может помочь пациентам, поскольку позволяет выполнять упражнения и улучшает настроение, связанное с болью. При астении с явлениями пониженного фона настроения, апатии, ангедонии, физической утомляемостью (астенодепрессивный синдром) рассматривается назначение стимулирующих антидепрессантов (имипрамин, кломипрамин, флуоксетин), хотя эффективность их именно в контексте терапии астении вызывает сомнения [50].

В случае астении с повышенной тревожностью, паническими проявлениями возможно применение антидепрессантов с седативным действием (миансерин, мirtазапин, флувоксамин, амитриптилин) [28].

Фармакологическое лечение предполагает назначение эффективного препарата с хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности. Пациент с постинсультной астенией — это, как правило, пациент пожилого возраста с коморбидной патологией, в связи с этим с целью избегания полипрагмазии и в то же время получения максимальной эффективности необходимо использовать препараты с мультимодальным механизмом действия, сочетающие антиоксидантный, энергосберегающий, противоастенический и ноотропный эффекты [37].

С учетом особенностей патогенеза постинсультной астении адекватная терапия подразумевает прежде всего воздействие на процессы гипоксии и гипозергоза с повышенной истощаемостью психических функций [41].

Для достижения этих целей целесообразным представляется включение в комплексную терапию постинсультной астении препарата Цитохром С, который является ключевым пептидом дыхательной цепи митохондрий и без которого невозможны процессы тканевого дыхания, выработки аденозинтрифосфата и поддержания энергобаланса. Цитохром С синтезируется из сердец крупного рогатого скота и является препаратом естественного происхождения [51].

Цитохром С, по сути, представляет собой универсальный внутриклеточный антигипоксикант и антиоксидант, сочетающий в себе возможности как донатора электронов, так и окислителя, а также является базисной субстанцией, ответственной за энергетический баланс клетки. В результате ускоряются эндогенные окислительно-восстановительные реакции и обменные процессы в тканях, улучшается утилизация кислорода и снижается гипоксия тканей при различных патологических состояниях [52]. В экспериментальных исследованиях доказано, что экзогенный Цитохром С при гипоксическом повреждении мембран клеток и митохондрий способен проникать через них и встраиваться в дыхательную цепь, способствуя восстановлению энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования [53, 54]. Тем самым препарат Цитохром С повышает степень адаптации нейронов к повреждению, увеличивает их жизнеспособность в неблагоприятных условиях, обеспечивая лучшее восстановление кровотока в пораженном эндотелии, и, как следствие, корригирует митохондриальную дисфункцию [41].

На настоящий момент выполнено значительное количество международных фундаментальных и клинических исследований, в которых было продемонстрировано антигипоксическое и антиоксидантное действие препарата Цитохром С при различной патологии, в том числе при церебральной ишемии.

На модели экспериментальной ишемии у лабораторных животных при сравнительной оценке нейропротективных и прокогнитивных свойств Цитохрома С и этилметилгидроксипиридина сукцината установлено, что Цитохром С улучшал неврологический статус при ишемии головного мозга и общее клиническое состояние животных, причем эффект не был дозозависимым. Также Цитохром С способствовал существенному снижению уровня ключевого маркера церебральной ишемии и гибели белка S100b, обеспечи-

вал снижение индекса апоптоза в 3 раза и увеличение индекса пролиферации в 2 раза [54].

В клинической практике также было проведено исследование применения препарата Цитохром С у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. На фоне терапии данным препаратом при ишемическом инсульте наблюдался выраженный регресс двигательных и чувствительных нарушений, при хронических нарушениях мозгового кровообращения — улучшение настроения, уменьшение головной боли и координаторных нарушений, улучшение субъективного состояния, наступавшее уже на 3–4-е сутки применения препарата [52]. Ряд авторов рассматривают возможность использования препарата Цитохром С как вспомогательного средства при кардиоэмболическом инсульте (4–8 мл 0,25% лиофилизата внутримышечно или на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно) [55].

Учитывая многомерный характер клинических проявлений астенического синдрома у пациентов с инсультом, частое сочетание с когнитивными нарушениями различной модальности, патогенетически обоснованным является применение у пациентов с постинсультной астенией полипептидов коры головного мозга скота — препарата Ренобрейн®, который обладает полимодальным действием: ноотропным, нейропротективным, антиоксидантным, тканеспецифическим, в том числе принимая участие в стимуляции нейропластичности.

На сегодняшний день путем многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказаны следующие эффекты препарата: 1) улучшение когнитивных функций (процессов обучения и памяти, концентрации внимания), устойчивости при различных стрессовых воздействиях; 2) защита нейронов от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшение токсических эффектов психотропных веществ; 3) ингибирование перекисного окисления липидов в нейронах, повышение выживаемости нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии; 4) активация метаболизма нейронов центральной и периферической нервной системы, репаративных процессов, улучшение общего тонуса нервной системы [50].

Использование полипептидов коры головного мозга скота при лечении хронической астении привело к улучшению состояния у 77% пациентов [56]. Лечение полипептидами коры головного мозга скота сопровождается улучшением мнестических функций, повышением активности и внимания при выполнении нейропсихологических тестов, уменьшением речевых нарушений, повышением способности к самоконтролю и самокоррекции речи, уменьшением двигательных нарушений, что подтверждается количественной характеристикой тяжести состояния больных в виде изменения суммарного балла по шкалам NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина, индекса мобильности Ривермид [57]. Применение полипептидов коры головного мозга скота у больных в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести показало восстановление нарушенных моторных и когнитивных функций, а также повседневной активности [58–60].

Заключение

Несмотря на важное влияние, которое оказывает наличие астении на повседневную активность и качество жизни пациентов, перенесших инсульт, часто данной проблеме не уделяется должного внимания. Между тем своевременное выявление и коррекция постинсультной астении значимо влияют на результаты лечебных и реабилитационных мероприятий. Выбор направлений медикаментозной коррекции астенического синдрома часто является эмпирическим, не учитывающим особенности патогенеза. Включение в лечебный алгоритм препаратов, обладающих комплексным механизмом действия на процессы гипоксии, оксидантного стресса, энергодифицита, нейропла-

стичности, может способствовать повышению эффективности лечения. Предлагаемая комбинация пептидных препаратов Цитохром С и Ренобрейн® (полипептиды коры головного мозга скота) позволяет суммировать лечебные эффекты неселективных цитопротекторов с выраженными антигипоксическими свойствами и нейропротекторов, воздействующих на нейропластичность и нейротрофику, и, соответственно, добиться более значимого клинического результата [52]. С учетом полученных данных о перспективности и эффективности данного направления, разработка оптимальных схем комбинированной терапии пептидами у пациентов с постинсультной астенией представляется весьма актуальной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2021. [*Ishemicheskiy insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii* [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations]. Moscow; 2021 (In Russ.)].
2. Ferro JM, Caeiro L, Figueira ML. Neuropsychiatric sequelae of stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016 May;12(5):269-80. doi: 10.1038/nrneurol.2016.46. Epub 2016 Apr 11.
3. Oyake K, Otaka Y, Matsuura D, et al. Poststroke Fatigue at Admission is Associated With Independence Levels of Activities of Daily Living at Discharge From Subacute Rehabilitation Wards. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 May;102(5):849-55. doi: 10.1016/j.apmr.2020.10.117. Epub 2020 Nov 5.
4. Nadarajah M, Goh HT. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management. *Top Stroke Rehabil*. 2015 Jun;22(3):208-20. doi: 10.1179/1074935714Z.00000000015. Epub 2015 Mar 17.
5. Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2002 May;33(5):1327-33. doi: 10.1161/01.str.0000014248.28711.d6
6. Чутко ЛС, Сурушкина СЮ. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131-6. doi: 10.17116/jnevro2020120061131 [Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131-6. doi: 10.17116/jnevro2020120061131 (In Russ.)].
7. Aarnes R, Stubberud J, Lerdal A. A literature review of factors associated with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility. *Neuropsychol Rehabil*. 2020 Sep;30(8):1449-76. doi: 10.1080/09602011.2019.1589530. Epub 2019 Mar 24.
8. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis*. 2001 Aug;12(2):75-81. doi: 10.1159/000047685
9. Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2016 Dec;11(9):968-77. doi: 10.1177/1747493016669861. Epub 2016 Oct 4.
10. Carlsson GE, Möller A, Blomstrand C. Consequences of mild stroke in persons <75 years — a 1-year follow-up. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):383-8. doi: 10.1159/000072561
11. Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Feb;87(2):184-8. doi: 10.1016/j.apmr.2005.10.005
12. Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE, et al. Poststroke fatigue — a review. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Dec;38(6):928-49. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.04.028
13. Christensen D, Johnsen SP, Watt T, et al. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(2):134-41. doi: 10.1159/000139660. Epub 2008 Jun 17.
14. Pedersen A, Almkvist E, Holmegaard L, et al. Fatigue 7-years post-stroke: Predictors and correlated features. *Acta Neurol Scand*. 2022 Sep;146(3):295-303. doi: 10.1111/ane.13665. Epub 2022 Jul 5.
15. Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Feb;80(2):173-8. doi: 10.1016/s0003-9993(99)90116-8
16. Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology, clinical characteristics and treatment. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):255-61. doi: 10.1159/000363763. Epub 2014 Sep 24.
17. Zhang S, Cheng S, Zhang Z, et al. Related risk factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021 Apr;42(4):1463-71. doi: 10.1007/s10072-020-04633-w. Epub 2020 Aug 19.
18. Mahon S, Theadom A, Barker-Collo S, et al. The Contribution of Vascular Risk Factors in Prevalence of Fatigue Four Years Following Stroke: Results from a Population-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Aug;27(8):2192-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.020. Epub 2018 Apr 30.
19. De Doncker W, Dantzer R, Ormstad H, Kuppuswamy A. Mechanisms of poststroke fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Mar;89(3):287-93. doi: 10.1136/jnnp-2017-316007. Epub 2017 Sep 22.
20. Alghamdi I, Ariti C, Williams A, et al. Prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2021 Dec;6(4):319-32. doi: 10.1177/23969873211047681. Epub 2021 Oct 7. Erratum in: *Eur Stroke J*. 2023 Mar;8(1):405.
21. Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell PM. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):757-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.527101. Epub 2009 Jan 8.
22. Visser MM, Marechal B, Goodin P, et al. Predicting Modafinil-Treatment Response in Poststroke Fatigue Using Brain Morphometry and Functional Connectivity. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):602-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023813
23. Tang WK, Chen YK, Liang HJ, et al. Subcortical white matter infarcts predict 1-year outcome of fatigue in stroke. *BMC Neurol*. 2014 Dec 12;14:234. doi: 10.1186/s12883-014-0234-8
24. Wei C, Zhang F, Chen L, et al. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. *J Neurol*. 2016 Feb;263(2):269-76. doi: 10.1007/s00415-015-7958-2. Epub 2015 Nov 14.
25. Wang J, Gu M, Xiao L, et al. Association of Lesion Location and Fatigue Symptoms After Ischemic Stroke: A VLSM Study. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jun 29;14:902604. doi: 10.3389/fnagi.2022.902604

26. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):893-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647. Epub 2015 Feb 3.
27. Путилина МВ. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;(4):26-33. [Putilina MV. Asthenic disorders in general medical practice. Algorithms for diagnosis and therapy. *Nervnyye bolezni*. 2013;(4):26-33 (In Russ.)].
28. Соколова ЛП, Старых ЕВ. Астенический синдром в общетерапевтической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):44-51 doi: 10.17116/jnevro202212204144. [Sokolova LP, Starykh EV. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(4):44-51. doi: 10.17116/jnevro202212204144 (In Russ.)].
29. Staub F, Bogousslavsky J. Post-stroke depression or fatigue. *Eur Neurol*. 2001;45:3-5.
30. Annoni JM, Staub F, Bogousslavsky J, Brioschi A. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke. *Neurol Sci*. 2008 Sep;29 Suppl 2:S244-6. doi: 10.1007/s10072-008-0951-0
31. Douven E, Köhler S, Schievink SHJ, et al. Temporal Associations between Fatigue, Depression, and Apathy after Stroke: Results of the Cognition and Affect after Stroke, a Prospective Evaluation of Risks Study. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(5-6):330-7. doi: 10.1159/000481577. Epub 2017 Oct 26.
32. Spalletta G, Ripa A, Caltagirone C. Symptom profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Feb;13(2):108-15. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.2.108
33. Lagogianni C, Thomas S, Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil*. 2018 Jan;28(1):57-116. doi: 10.1080/09602011.2015.1127820. Epub 2016 Jan 20.
34. Pihlaja R, Uimonen J, Mustanoja S, et al. Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients. *J Psychosom Res*. 2014 Nov;77(5):380-4. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.08.011. Epub 2014 Aug 30.
35. Graber M, Garnier L, Duloquin G, et al. Association Between Fatigue and Cognitive Impairment at 6 Months in Patients With Ischemic Stroke Treated With Acute Revascularization Therapy. *Front Neurol*. 2019 Aug 28;10:931. doi: 10.3389/fneur.2019.00931
36. Holmberg J, Jondell B, Abzhandadze T, Sunnerhagen KS. Very Early Cognitive Screening and Self-Reported Feeling of Fatigue Three Months After Stroke. *Front Hum Neurosci*. 2021 Nov 11;15:742105. doi: 10.3389/fnhum.2021.742105
37. Эбзеева ЕЮ, Остроумова ОД, Кроткова ИФ и др. Астенический синдром в амбулаторной практике (клинические наблюдения). *РМЖ*. 2023;(5):43-8. [Ebzeeva EYu, Ostroumova OD, Krotkova IF, et al. Asthenic syndrome in outpatient practice (clinical cases). *RMJ*. 2023;(5):43-8 (In Russ.)].
38. Mead G, Lynch J, Greig C, et al. Evaluation of fatigue scales in stroke patients. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2090-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.478941. Epub 2007 May 24.
39. Аведисова АС. Терапия астенических состояний. *Фармацевтический вестник*. 2003;33(312):15-6. [Avedisova AC. Therapy of asthenic conditions. *Farmatsevticheskiy vestnik*. 2003;33(312):15-6 (In Russ.)].
40. Mead G, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke: physical fitness, exercise, and fatigue. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:632531. doi: 10.1155/2012/632531. Epub 2012 Mar 14.
41. Путилина МВ. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(23):28-32. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32 [Putilina MV. Experience with the use of Cytochrome C in a patient with postcovid asthenia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(23):28-32. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32 (In Russ.)].
42. Белопасова АВ, Кадыков АС. Астенические состояния у больных цереброваскулярными заболеваниями. Возможности коррекции. *Фарматека*. 2014;(7):57-61. [Belopasova AV, Kadykov AS. Asthenic conditions in patients with cerebrovascular diseases. Potentials for their correction. *Farmateka*. 2014;(7):57-61 (In Russ.)].
43. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol*. 2005 Mar;10(2):245-59. doi: 10.1177/1359105305049774
44. Park JY, Chun MH, Kang SH, et al. Functional outcome in poststroke patients with or without fatigue. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009 Jul;88(7):554-8. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181a0dae0
45. Шварцман ГИ, Скородец АА, Живолупов СА и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):88-94. doi: 10.17116/jnevro202212208188 [Shvartsman GI, Skoromets AA, Zhivolupov SA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment and asthenia in patients with cerebrovascular pathology: results of a prospective observational study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(8):88-94. doi: 10.17116/jnevro202212208188 (In Russ.)].
46. Бойко АН, Лебедева АВ, Шукин ИА и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):27-33. [Boyko AN, Lebedeva AV, Shchukin IA, et al. Emotional disorders and quality of life in patients with post stroke asthenia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(11):27-33 (In Russ.)].
47. Боголепова АН. Постинсультные когнитивные и астенические нарушения. *Фармакология и фармакотерапия*. 2021;(2):26-8. [Bogolepova AN. Post-stroke cognitive and asthenic impairments. *Farmakologiya i farmakoterapiya*. 2021;(2):26-8 (In Russ.)].
48. Тынтерова АМ, Белоусова ЯД, Резник ЭЯ. Клинические проявления и метаболическая терапия астенического синдрома в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3-2):1-7. doi: 10.17116/jnevro20231230321 [Tynterova AM, Belousova YaD, Reznik EYa. Clinical characteristics and metabolic therapy of fatigue in the acute and early recovery periods of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(3-2):1-7. doi: 10.17116/jnevro20231230321 (In Russ.)].
49. Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, et al. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res*. 2003 Dec;12(4):313-8. doi: 10.1046/j.0962-1105.2003.00371.x
50. Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, et al. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):103-8. doi: 10.1159/000097045. Epub 2006 Nov 15.
51. Горошко ОА, Кулес ВГ, Прокофьев АБ и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(4-5):905-12. [Goroshko OA, Kukes VG, Prokof'ev AB, et al. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;(4-5):905-12 (In Russ.)].
52. Шукин ИА, Журавлева МВ, Путилина МВ. Коморбидный пациент на приеме у невролога. Вопросы и решения. *РМЖ*. 2023;(3):49-56. [Shchukin IA, Zhuravleva MV, Putilina MV. Comorbid patient at a neurologist's office. Questions and solutions. *RMJ*. 2023;(3):49-56 (In Russ.)].
53. Шукин ИА. Возможности коррекции церебральной ишемии с помощью ключевого метаболита дыхательной цепи митохондрий — цитохрома С. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(26):14-22. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-26-14-22

[Shchukin IA. Possibilities of correction of cerebral ischemia with the help of a key metabolite of the mitochondrial respiratory chain Cytochrome C. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(26):14-22. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-26-14-22 (In Russ.)].

54. Отчет о научно-исследовательской работе к договору № 0108-ДФ/2018 от 15 октября 2018 г. Изучение специфической фармакологической активности лекарственного препарата цитохром С, лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс. Кашкин ВА. 2019.

[Research report to agreement No. 0108-DF/2018 dated October 15, 2018. Study of the specific pharmacological activity of the drug cytochrome C, lyophilisate for the preparation of a solution for intravenous and intramuscular administration, 10 mg, on a model of ischemic stroke in rats. Kashkin VA. 2019 (In Russ.)].

55. Куташов ВА, Скороходов АП, Хаханова ОН. К вопросу лечения кардиоэмболических инсультов в острый период. *Центральный научный вестник*. 2016;1(14):33-40. [Kutashov VA, Skorokhodov AP, Khakhanova ON. To the question of the treatment of cardioem-

bolic stroke in the acute phase. *Tsentr'nyy nauchnyy vestnik*. 2016;1(14):33-40 (In Russ.)].

56. Цыган ВН. Синдром хронической усталости и его коррекция Кортексином. *РМЖ*. 2010;16:1004.

[Tsygan VN. Chronic fatigue syndrome and its correction with Cortexin. *RMJ*. 2010;16:1004 (In Russ.)].

57. Куренкова НА, Филатова МС, Попов ДВ и др. Эффективность Кортексина при ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом. *РМЖ*. 2014;(10):748.

[Kurenkova NA, Filatova MS, Popov DV, et al. Efficacy of Cortexin in early rehabilitation of patients with ischemic stroke. *RMJ*. 2014;(10):748 (In Russ.)].

58. Нургужаев ЕС, Митрохин ДА, Избасарова АШ и др. Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(7):66-9.

[Nurguzhayev ES, Mitrokhin DA, Izbasarova AS et al. Use of cortexin in the early rehabilitation period of ischemic stroke of moderate severity. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;(7):66-9 (In Russ.)].

59. Стаховская ЛВ, Мешкова КС, Дадашева МН и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;1(37):238-44.

[Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Dadasheva MN, et al. Multicenter randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study of the safety and effectiveness of Cortexin in the acute and early recovery period of hemispheric ischemic stroke. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2012;1(37):238-44 (In Russ.)].

60. Скоромец АА, Стаховская ЛВ, Белкин АА и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(S22):32-8.

[Skoromets AA, Stakhovskaya LV, Belkin AA, et al. New possibilities of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(S22):32-8 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.07.2023/29.09.2023/02.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Самсон-Мед». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Samson-Med. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>



Рецензия на монографию Д.С. Данилова «История антидепрессантов. Книга первая: Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы»

(СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений, 2023, 276 с.
doi: 10.52565/9785911552114)

Для ссылки: Рецензия на монографию Д.С. Данилова «История антидепрессантов. Книга первая: Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):125–126. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-125-126

*Review of the monograph by D.S. Danilov “History of antidepressants.
Book one: Irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors”*

For reference: Review of the monograph by D.S. Danilov “History of antidepressants. Book one: Irreversible non-selective monoamine oxidase inhibitors” *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):125–126. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-125-126

В монографии систематизирована история необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы — первой группы антидепрессантов, появившейся в распоряжении врачей. В ней подробно описаны события, связанные с их созданием, исследованием эффектов и применением в клинической практике и в экспериментальных условиях. Ранее подобных изданий не было ни в нашей стране, ни за рубежом, так как их подготовка требует длительной и кропотливой работы. Автором запланирован последовательный выпуск серии монографий, посвященных описанию истории разных групп антидепрессантов и других классов психотропных средств.

Книга разбита на главы на основании описания того или иного вопроса из истории необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы в хронологическом порядке. Пять глав посвящены истории создания представителей этой группы антидепрессантов. В четырех главах анализируется история исследования механизма их действия. Восемь глав охватывают историю изучения эффективности терапии у больных депрессией. В трех главах освещается история применения при психических заболеваниях неаффективного спектра, в том числе при невротических расстройствах. Две главы дают представление об истории использования при соматической патологии. В пяти главах анализируется история оценки побочных эффектов и осложнений лечения. Две главы систематизируют историю развития представления о возможности комбинированной терапии. Особо стоит отметить наличие главы, посвященной истории необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы в СССР, России и других странах постсоветского пространства. Стоит отметить хорошую структурированность книги и доступный, ненаучоемкий стиль изложения.

В издании описано много интересных фактов. Например, для некоторых может стать неожиданностью, что

ряд представителей необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы до сих пор успешно используются в некоторых странах Европы и Северной Америки. Внимания заслуживают данные об эффективности терапии при атипичной и резистентной депрессии. Примечательно описание довольно бурной современной дискуссии между специалистами о степени опасности/безопасности применения этой группы антидепрессантов в качестве монотерапии и в комбинации с другими моноаминергическими средствами. Интересен анализ истории использования при неврологической патологии, свидетельствующий, что необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы были первыми антидепрессантами, которые применялись при болевом синдроме. Любопытно описание современных попыток создания новых препаратов этой группы.

Кроме систематизации истории необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы, в издании делаются исторические экскурсы, посвященные важным общепсихиатрическим и даже общемедицинским вопросам. Например, интересно освещение фактов из истории развития принципов доказательной медицины. Примечателен подробный анализ развития концепций атипичной и резистентной депрессии. Заслуживает внимания систематизация истории становления моноаминергической теории патогенеза депрессии. Любопытен экскурс в историю появления понятия «когнитивные нарушения» у больных депрессией. Интерес вызывает анализ «различия процесса изучения эффектов лекарств в капиталистических странах и странах социалистического блока», «различия подходов к обсуждению результатов научных исследований в разных странах» и «трансформации методики проведения отечественных клинических исследований». Примечательно описание истории использования термина «генерик лекарственного средства». Несомненным укра-

шением издания являются примеры, иллюстрирующие вовлеченность в историю необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы представителей немедицинской общественности — селебрити, юридических инстанций, органов государственной власти.

Монография вызовет интерес у широкой аудитории читателей: психиатров, неврологов, терапевтов, реаниматологов, фармакологов, фармацевтов, особенно тех, кто делает первые шаги в профессии, и даже у немедицинской общественности. Необходимость появления подобного издания очевидна. Знакомство с монографией не только позволяет понять, как развивалась история анти-

депрессантов — необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы, но и каким образом менялось представление о возможности терапии психических расстройств и формировались современные практические рекомендации по применению психотропных средств. Интересно, что некоторые части монографии дублируются на английском языке. Этот прием, несомненно, будет способствовать популяризации российской науки за рубежом.

*Профессор, доктор медицинских наук, психиатр
Циркин Сергей Юрьевич*

АНОНС СЛЕДУЮЩЕГО ИЗДАНИЯ

Д.С. Данилов

ИСТОРИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ КНИГА ВТОРАЯ

**Миансерин, миртазапин и другие стимуляторы высвобождения
норадреналина и (предположительно) серотонина**

Выход книги ожидается осенью 2023 года

**Приобрести ее можно у книгоиздателя — vuzizdat.ru,
в розничных книжных сетях и на маркетплейсах**