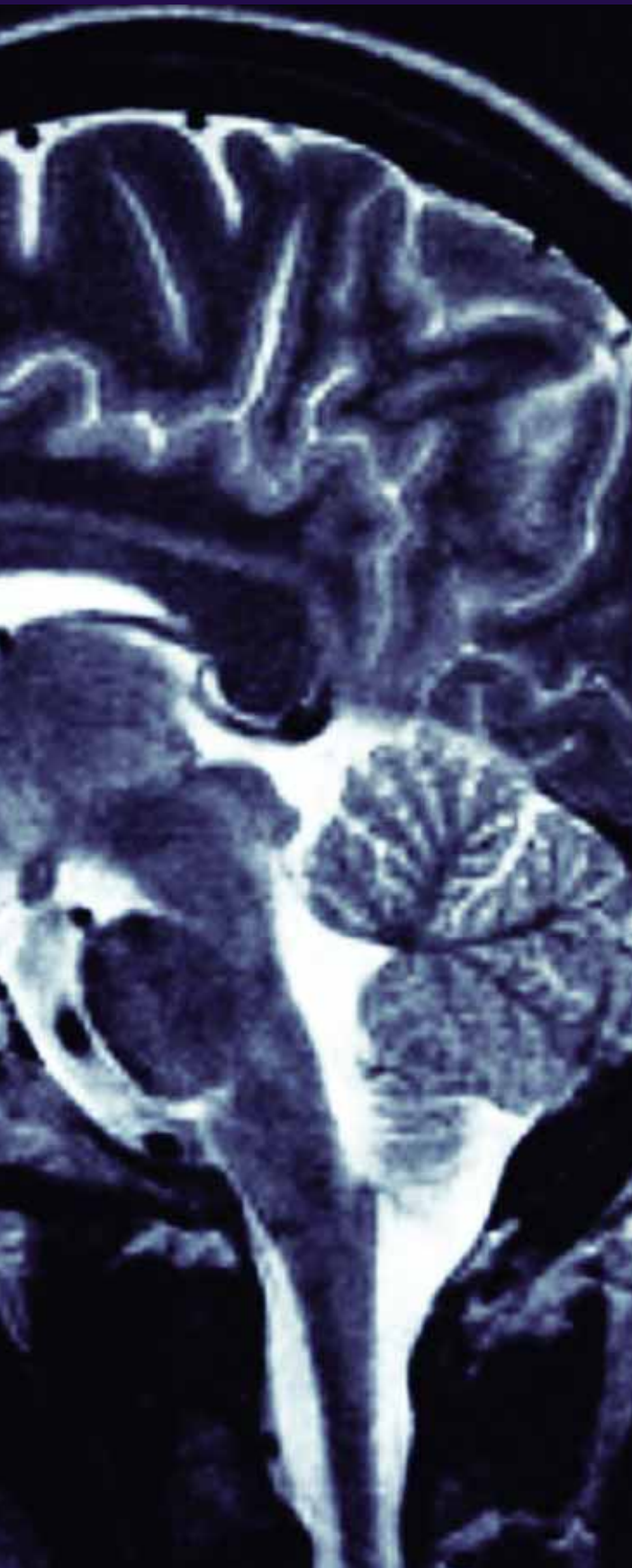


# CONSILIUM MEDICUM [НЕВРОЛОГИЯ | РЕВМАТОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Нейропротекция при ишемическом инсульте

---

Методы коррекции когнитивных нарушений

---

Вертебробазилярные синдромы

---

Болевые синдромы у неврологических больных

---

Локальная терапия болевого синдрома

---

Диабетическая нейропатия

---

Возможности терапии остеоартроза

---

Остеопороз

---

Подтверждение терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов

---

Диалог ревматолога и невролога

---

Интервью с экспертами

---



Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.  
Рег. номер: ПИ № ФС77-43299  
Общий тираж 55 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.  
Информация на сайте [www.hmpmp.ru](http://www.hmpmp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.  
Все права защищены. 2014 г.

Научное производственно-практическое издание. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.



объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83  
E-mail: [or@hmpmp.ru](mailto:or@hmpmp.ru)

**Медицинский директор:**

Б.А. Филимонов

**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

А.В. Шухова (руководитель отдела),  
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,  
Д.А. Катаев

**Арт-директор:**

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,  
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

Электронная версия: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:**

Т.Л. Скоробогат  
[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми**

**клиентами:**

Н.А. Зуева  
[nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru)

**Директор по рекламе:**

Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,  
Ю.В. Соболева, Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова

**Менеджер по работе с подписчиками:**

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

**Аллергология  
и иммунология**

Н.И. Ильина  
Е.С. Феденко  
Р.М. Хайтов

**Ангиология**

В.Ю. Богачев  
И.А. Золотухин  
В.М. Кошкин  
А.В. Покровский  
Ю.М. Стойко

**Анестезиология  
и интенсивная терапия**

А.В. Бутров  
Б.Р. Гельфанд  
И.В. Молчанов  
В.А. Руднов  
А.И. Салтанов  
Л.Е. Цыпин  
Е.М. Шифман

**Внутренние болезни**

О.М. Драпкина  
Л.Б. Лазебник  
А.Л. Сыркин

**Гастроэнтерология  
и гепатология**

Ю.В. Васильев  
В.Т. Ивашкин  
А.В. Калинин  
И.В. Маев  
О.Н. Минушкин  
М.Ю. Надинская  
А.И. Парфенов  
С.Д. Подымова  
П.Л. Щербаков

**Гематология**

А.Г. Румянцев

**Гериатрия**

Л.И. Дворецкий  
Ю.В. Конев

**Гинекология**

И.В. Кузнецова  
А.Д. Макацария  
В.Н. Прилепская  
В.Н. Серов  
В.П. Сметник

**Дерматология  
и венерология**

В.И. Кисина  
Н.Г. Кочергин  
Ю.К. Скрипкин  
С.М. Федоров  
А.А. Халдин

**Инфекции  
и антимикробная  
терапия**

Н.В. Белобородова  
В.Б. Белобородов  
И.И. Деревянко  
С.В. Сидоренко  
С.В. Яковлев

**Кардиология**

Ю.Н. Беленков  
Ю.А. Бунин  
М.А. Гуревич  
А.И. Мартынов  
О.Д. Остроумова  
Б.А. Сидоренко  
С.Н. Терещенко  
И.Е. Чазова  
Е.В. Шляхто

**Клиническая  
фармакология**

Ю.Б. Белоусов  
А.Л. Верткин  
Т.Е. Морозова  
Е.А. Ушкалова  
Е.В. Ших

**Неврология  
и нейрохирургия**

А.Н. Бойко  
О.В. Воробьева  
Е.И. Гусев  
И.В. Дамулин  
Т.Л. Демина  
П.Р. Камчатнов  
В.В. Крылов  
О.С. Левин  
Л.Б. Лихтерман  
В.И. Скворцова  
З.А. Суслина  
А.И. Федин  
Н.Н. Яхно

**Неотложная помощь**

Б.М. Блохин

**Нефрология**

Л.В. Козловская  
Н.А. Мухин

**Онкология**

А.М. Гарин  
И.В. Поддубная

**Оториноларингология**

М.Р. Богомилский  
С.Я. Косяков  
А.И. Крюков  
А.С. Лопатин  
А.Ю. Овчинников

**Педиатрия  
и детская хирургия**

А.А. Баранов  
Н.Н. Ваганов  
Н.А. Тепле  
О.В. Зайцева  
И.Н. Захарова  
Ю.Ф. Исаков  
Н.А. Коровина  
В.А. Ревякина  
Г.А. Самсыгина  
В.К. Таточенко  
В.Ф. Учайкин

**Профессиональные  
болезни**

С.А. Бабанов  
В.В. Косарев

**Психиатрия  
и наркология**

Ю.А. Александровский  
Н.Н. Иванец  
А.Б. Смулевич

**Пульмонология**

С.Н. Авдеев  
А.С. Белевский  
А.А. Визель  
М.М. Илькович  
Н.П. Княжеская  
В.Е. Ноников  
С.И. Овчаренко  
А.И. Синопальников  
А.Г. Чучалин

**Ревматология**

Н.В. Бунчук  
Е.Л. Насонов  
Н.А. Шостак

**Стоматология  
и челюстно-лицевая  
хирургия**

И.М. Макеева  
Е.А. Скатова

**Урология**

Ю.Г. Аляев  
Л.М. Горилковский  
К.И. Забиров  
О.Б. Лоран  
Д.Ю. Пушкарь  
М.Ф. Трапезникова

**Фтизиатрия**

С.Е. Борисов  
В.Ю. Мишин  
Е.И. Шмелев

**Хирургия**

М.Д. Дибиров  
А.И. Кириенко  
В.П. Кочуков  
В.С. Савельев

**Эндокринология**

Ан.А. Александров  
А.С. Аметов  
И.И. Дедов  
И.Ю. Демидова  
Г.А. Мельниченко  
Е.А. Трошина  
В.В. Фадеев  
М.В. Шестакова

# Содержание

## ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

### Вертебробазиллярные синдромы

Е.И.Чуканова, Б.Э.Ходжамжаров, А.С.Чуканова,  
Н.Д.Даниялова 5

### Лекарственная терапия нейропатического болевого синдрома

П.Р.Камчатнов, М.А.Евзельман 10

### Основные направления в оптимизации лечения болевых синдромов у неврологических больных: нейрофизиологический анализ, топиконозологическая интерпретация, алгоритм формирования болезньюмодифицирующей комплексной терапии

С.А.Живолупов, И.Н.Самарцев, Е.В.Яковлев 15

## ПРАКТИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

### Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений

В.В.Захаров 24

### Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте

А.П.Скорородов, А.А.Дудина, Е.А.Колесникова 30

### Некоторые аспекты терапии дорсалгии

О.А.Шавловская 36

### Диабетическая нейропатия: от патогенеза к терапии

И.В.Рябокоть, Е.С.Акарачкова, С.В.Вершинина,  
О.В.Котова 40

## РЕВМАТОЛОГИЯ

### Современные комбинированные препараты в фармакотерапии профессионального деформирующего артроза

В.В.Косарев, С.А.Бабанов 44

### Новые возможности лечения остеоартроза: фокус на препарат Румалайя

В.В.Бадокин, М.В.Журавлева, А.А.Годзенко,  
Ю.Л.Корсакова 50

### Местная терапия при патологии опорно-двигательного аппарата

Г.С.Аникин 54

### Клиническая эффективность и безопасность препарата Мовалис при терапии неспецифических болей в нижней части спины

В.В.Алексеев, А.В.Алексеев 57

## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

### Лечение эректильной дисфункции: эффекты силденафила

А.Л.Верткин, Л.Ю.Моргунов 63

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

### Остеоартроз: фокус на быстрое и максимально полное купирование боли

О.А.Шавловская 67

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### Лечение нейропатической боли с позиций доказательной медицины

М.В.Чурюканов, Э.А.Катушкина 71

### Преимущества локальной терапии в противовоспалительной и обезболивающей терапии

О.В.Котова 74

### Подтверждение терапевтической эквивалентности – первый шаг к взаимозаменяемости лекарственных препаратов

А.Н.Миронов, А.Н.Васильев, Е.В.Гавришина,  
Р.Р.Ниязов, Д.П.Ромодановский, Д.В.Горячев 78

### Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак

Д.И.Трухан, Л.В.Тарасова, М.А.Акимова 84

## ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

### Возможности алендроната в лечении остеопороза

Е.В.Бирюкова 90

### Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов?

С.И.Пиманов, Е.А.Дикарева, Е.В.Макаренко 95

## ДИАЛОГ ЭКСПЕРТОВ

### Боль в спине: диалог ревматолога и невролога

Л.И.Алексеева, О.В.Воробьева 100

## СИМПОЗИУМ

### Лицевая боль: на стыке дисциплин

О.Р.Орлова 103

## ИНТЕРВЬЮ

### Профилактика инсульта: интервью с экспертом

Г.Р.Табеева 108

### Нестероидные противовоспалительные препараты для купирования боли и воспаления при ревматических заболеваниях у пожилых больных: интервью с экспертом

Р.М.Балабанова 112

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

### Болевые феномены в шейном отделе позвоночника: оптимизация диагностических и лечебных мероприятий

С.А.Бабанов, Р.А.Бараева 115

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Сравнительная эффективность препарата Хондроксид® Максимум (крема для наружного применения) и инъекционной формы глюкозамина сульфата (Дона) у пациентов с гонартрозом

С.А.Лапшина, М.А.Афанасьева, Е.В.Сухорукова,  
З.Н.Нигматуллина, Г.Ф.Мингалеева 120

## АЛГОРИТМ

### Когнитивные нарушения сосудистого генеза: диагностика и терапия

126

# Вертебробазиллярные синдромы

Е.И.Чуканова, Б.Э.Ходжамжаров, А.С.Чуканова, Н.Д.Даниялова  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

**Ш**ирокое распространение нарушений мозгового кровообращения (НМК), их постоянный рост, высокий процент летальности и инвалидизации среди заболевших ставят проблему изучения сосудистых мозговых катастроф в группу социально значимых [3, 5, 17, 49].

Вертебробазиллярные синдромы – состояние, развивающееся вследствие недостаточности кровоснабжения области мозга, питаемой позвоночными и основной артериями, и обуславливающее появление временных и/или постоянных симптомов. В зарубежной литературе наряду с термином «вертебробазиллярная недостаточность» (vertebrobasilar insufficiency) в настоящее время используют термин «недостаточность кровообращения в задней черепной ямке» (posterior circulation ischemia) [27]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра сосудистая вертебробазиллярная недостаточность классифицируется как «синдром вертебробазиллярной артериальной системы» в разделе «сосудистые заболевания нервной системы».

Установлено, что среди всех ишемических инсультов только 20% инсультов развиваются в вертебробазиллярном бассейне, при этом численность развившихся транзиторных ишемических атак (ТИА), регистрируемых в вертебробазиллярном бассейне, составляет около 70% от общей численности ТИА [4, 9, 49].

К развитию вертебробазиллярных синдромов приводят разнообразные этиологические факторы. Их условно можно разделить на 2 группы:

- собственно сосудистые;
- внесосудистые [26, 29].

Как правило, развитие сосудистых вертебробазиллярных синдромов является следствием суммирования нескольких причин. Органическое поражение позвоночных артерий (стеноз, экстравазальная компрессия, извитость) может сочетаться с другими этиологическими причинами (шейный остеохондроз и другие вертеброгенные поражения, наличие микроангиопатии на фоне АГ и/или сахарного диабета, внутричерепная гипертензия), поэтому далеко не всегда существует возможность получить четкое представление о ведущей этиопатогенетической причине вертебробазиллярной сосудистой недостаточности [4, 28]. Помимо этих известных факторов, приводящих к развитию сосудистой вертебробазиллярной недостаточности, в последние годы все чаще встречаются патологические состояния, которые ранее считались редкой патологией. К ним относятся фибромышечная дисплазия; диссекции подключичной и/или позвоночной артерий, возникающие при травмах шеи, грубых манипуляциях во время проведения мануальной терапии; наличие васкулопатий; антифосфолипидного синдрома; гематологических заболеваний и радиационных поражений [37, 52].

Клинические проявления вертебробазиллярных синдромов зависят от множества факторов, и их диагностика нередко затруднительна в связи с атипичной клинической картиной, редкостью и неоднозначностью классических симптомов [30]. Данные литературы свидетельствуют о полисимптомности клинических проявлений нарушений кровообращения в вертебробазиллярном бассейне, степень выраженности которых определяется местом и степенью поражения артерий вертебробазиллярного бассейна, общим состоянием гемодинамики, уровнем артериального давления,

состоянием коллатерального кровообращения, и, как правило, проявляются преходящими очаговыми неврологическими расстройствами в разных отделах мозга, питаемых вертебробазиллярной системой [35, 37]. Эти симптомы можно объединить по группам в зависимости от локализации ишемии:

- 1) общемозговые (головная боль, нарушение памяти, забывчивость, снижение интеллекта, внимания и работоспособности) у 30–55%;
- 2) заднеполушарные и корковые (фотопсии, гемианопсии, преходящий амавроз, пелена, сетка перед глазами, скотомы, преходящая амнезия) у 14%;
- 3) кохлеовестибулярные (системные головокружения, преходящая глухота, шум в ушах) у 56–66%;
- 4) стволотомозжечковые (нарушение походки, шатание, неустойчивость) у 34–55%;
- 5) стволотомозжечковые (диплопия, слабость конвергенции, птозы, дроп-атаки, парезы черепно-мозговых нервов, дизартрия, дисфония, дисфагия) у 20–33% [52].

Патогенетические основы развития острых и хронических ишемических НМК как в каротидной, так и вертебробазиллярной системах идентичны и возникают в результате несоответствия между потребностью мозга в кислороде и количеством энергетических субстратов, доставляемых кровью, с одной стороны; резким снижением церебральной перфузии, сочетающейся с недостаточными компенсаторными возможностями коллатерального кровообращения – с другой. Степень повреждающего действия ишемии прежде всего определяется глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока (МК). Среднее значение полушарного МК приблизительно 50 мл/100 г в минуту, но в кровоснабжении отдельных структур мозга имеются существенные различия [1, 15]. Величина МК в сером веществе в 3–4 раза выше, чем в белом. При этом в передних отделах полушарий кровоток выше, чем в остальных областях мозга. Известно, что области мозга, кровоснабжаемые системой вертебробазиллярных артерий, филогенетически более древние и более устойчивые к гипоксии, что определяет преобладание в них развития ТИА и малых инсультов по сравнению с каротидной системой. Исключением являются медиобазальные поверхности височных долей, гипоталамус и другие отделы надсегментарного отдела вегетативной нервной системы, кровоснабжаемые пенетрирующими артериями [24].

Развитие цереброваскулярной недостаточности определяется формированием диффузных атеросклеротических изменений, а также микроангиопатий. Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия (АГ), вызывающая атеросклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). У больных, не страдающих АГ, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным атеросклерозом, амилоидной ангиопатией, наследственными и воспалительными васкулопатиями или другими причинами [1, 7, 12, 50].

Диффузное поражение мелких артерий у пациентов с хроническими формами недостаточности мозгового кровообращения сопровождается широким спектром изменений в головном мозге. Поражение головного мозга характеризуется постепенным накоплением (кумуляцией) ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, обусловленных повторяющимися

ишемическими эпизодами в разных сосудистых бассейнах, прежде всего в зонах кровоснабжения мелких пенетрирующих мозговых артерий и артериол, кровоснабжающих глубинные отделы мозга [13, 20, 24].

Успешное развитие и внедрение в медицинскую науку новейших технологий дополнили наши представления о патогенезе ишемии мозга и заложили основу формирования принципиально новых концепций патогенеза НМК.

Одним из важнейших факторов формирования ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге могут служить развитие эндотелиальной дисфункции, вызывающей снижение реактивности сосудов, и, соответственно, дефицит перфузии в активных участках мозга [33]. В настоящее время доказано, что АГ, являющаяся одним из основных факторов развития хронической ишемии мозга, не только изменяет структуру церебральных сосудов, вызывая гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки, но и также способствует быстрому прогрессированию атеросклероза крупных сосудов и липоглиалиноза мелких сосудов, на прямую связанного с развитием эндотелиальной дисфункции [25, 35].

Важными факторами повреждения мозга и, в частности, течения сосудистой вертебробазиллярной недостаточности также являются изменения реологии и свертываемости крови, возникающие вследствие нарушений в системе регуляции свертывающих и реологических свойств крови – полицитемии, тромбофилии, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии, антифосфолипидного синдрома и гипергомоцистеинемии и т.д. [18]. В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении врожденных и приобретенных тромбофилий. В частности, изучены роль мутации фактора V (лейденского), гена протромбина (20210 G>A), а также недостаточности ингибиторных белков свертываемости: антитромбина III, протеинов C и S. В патогенезе вертебробазиллярных синдромов обсуждается роль нарушений венозного оттока при стенозе, или окклюзии глубоких мозговых вен, или правожелудочковой недостаточности, апноэ во сне, вызывающей гипоксемию, нарушения сердечного ритма, а также оценивается роль сахарного диабета и метаболического синдрома [14, 50].

Особенностью функционирования мелких церебральных сосудов является их тесное взаимодействие с нейронами, которое во многом опосредовано глиальными клетками – прежде всего астроцитами. Нейроны, астроциты и сосудистые клетки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перicyты) функционально тесно связаны между собой и формируют особые «нейроваскулярные единицы» [22]. Аденозин – эндогенный пуриновый нуклеозид, модулирующий многие физиологические процессы, – является важным связующим звеном между нейроном и астроцитом. Повышение уровня аденозина приводит к активации аденозиновых рецепторов (A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>), связанных с аденозинтрифосфатзависимыми калиевыми каналами перicyта, помимо этого аденозин снижает синтез 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ), что играет существенную роль в возникновении феномена функциональной гиперемии [11]. Нарушения взаимодействия внутри нейроваскулярной единицы приводят к нарушениям функционирования мозга и в первую очередь коры, подкорковых структур, а также связей между ними.

Деятельность нейроваскулярных единиц может нарушаться уже на ранних стадиях формирования недостаточности мозгового кровообращения, что сопровождается функциональным разобщением их основных элементов. В результате хронической ишемии или при развитии повторных преходящих эпизодов умеренной ишемии развиваются так называемые «неполные инфаркты», характеризующиеся демиелинизаци-

ей, гибелью олигодендроцитов и аксональной дисфункцией. Кроме того, в зонах диффузного поражения белого вещества обнаруживаются множественные мелкие инфаркты и кисты, расширение периваскулярных пространств, периваскулярный отек, глиоз и другие изменения. В развитии этих изменений важную роль может играть нарушение гематоэнцефалического барьера на уровне мелких сосудов (под влиянием повторяющихся эпизодов гипертонических кризов или иных факторов), что приводит к вазогенному отеку мозга, трансудации плазменных белков и периваскулярному энцефалолизису, активации микроглии и развитию воспалительных процессов [1, 33]. Поражение мелких мозговых сосудов может быть также сопряжено с нарушением клиренса амилоидного белка, ведущим к его накоплению в мозге [46].

Лечение пациентов с церебральной сосудистой недостаточностью представляется сложной медико-социальной проблемой. Патология состояния сосудистой стенки, изменения реологических и свертывающих свойств крови, гемодинамики, а также запускаемый хронической ишемией каскад биохимических изменений, приводящий к апоптозу и некрозу мозговой ткани, диктуют проведение комплексного, индивидуально подобранного лечения, включающего прием лекарственных средств, способствующих предупреждению дальнейшего повреждения мозга, улучшению и стабилизации когнитивных функций, уменьшению двигательных и аффективных расстройств, а также коррекции других клинических проявлений заболевания. Помимо полной коррекции факторов риска, формирующих церебральную сосудистую недостаточность, целесообразно назначать препараты, обладающие комплексным механизмом влияния на основные патогенетические моменты развития хронической и острой недостаточности мозгового кровообращения и, в частности, в системе кровоснабжения вертебробазиллярных артерий [2].

Винпоцетин (Кавинтон®) – этиловый эфир аповинаминовой кислоты, синтетическое производное винкамина, естественного алкалоида барвинка малого, – является селективным блокатором фосфодиэстеразы типа 1. Несмотря на длительную историю применения Кавинтона в широкой клинической практике, интерес к изучению механизмов его действия среди биохимиков, молекулярных биологов, клиницистов не угасает, при этом с каждым годом выявляются ранее неизвестные свойства препарата, открывающие новые перспективы его применения. Именно множественность точек приложения Кавинтона в сочетании с высокой клинической эффективностью и безопасностью применения позволяют ему длительно и успешно конкурировать с постоянно возрастающим количеством новых лекарственных средств на фармакологическом рынке.

Вазотропный эффект Кавинтона связан с ингибированием захвата аденозина, а также с тем, что Кавинтон® повышает внутриклеточный уровень циклического гуанозинмонофосфата в гладкой мускулатуре сосудистой стенки. Его ноотропный эффект реализуется через блокаду Ca<sup>2+</sup>- и Na<sup>+</sup>-каналов, усиление захвата глутамата и торможение NMDA- и АМФА-рецепторов [39]. Кавинтон® оказывает положительное воздействие на состояние гемостаза, что проявляется в снижении агрегационных свойств тромбоцитов и нормализации деформируемости эритроцитов. Антиоксидантный эффект Кавинтона заключается в угнетении образования свободных радикалов и уменьшении синтеза эндогенного пероксида [38, 40, 51].

Новыми выявленными аспектами фармакологического действия Кавинтона являются:

- мембраностабилизирующий эффект;
- стимуляция норадренергической системы восходящей ретикулярной формации;

- участие в модуляции пластичности (рост дендритных шипиков) [32, 38, 41].

Также на фоне приема винпоцетина отмечено снижение эксайтотоксичности и апоптоза за счет блокирования NMDA-рецепторов и уменьшения поступления ионов  $Ca^{2+}$  в клетку [45].

Достоинства препарата заключаются в сочетании высокой эффективности, хорошей переносимости и отсутствии взаимодействия с другими лекарственными средствами; отсутствии синдрома обкрадывания, избирательности действия на центральную нервную систему при отсутствии влияния на функции других органов, на уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений; безопасности лечения пациентов пожилого возраста даже при длительном применении; отсутствии токсического действия и кумуляции.

Проведенные в Италии и Германии клинические исследования доказали эффективность влияния Кавинтона на снижение клинических проявлений недостаточности мозгового кровообращения и благоприятный профиль безопасности препарата. Результаты исследований G.Lipani в 1984 г. [42], M.Peruzza и M.DeJakobis [47], E.Manconi и соавт. [43], E.Fenzl и соавт. [34], R.Balestrieri и соавт. [21], H.Fuchs и H.Erzigkeit [36], L.Blaha и соавт. [23] были обобщены в метаанализе (731 пациент) [44] и показали эффективность применения Кавинтона у пациентов с ранними стадиями цереброваскулярной недостаточности.

A.Szobor и M.Klein [53] исследовали эффективность винпоцетина в группе пациентов с церебральным атеросклерозом, гипертонической энцефалопатией и хронической недостаточностью мозгового кровообращения. По результатам исследования выявлено значимое улучшение неврологической картины и когнитивных функций в исследуемой группе.

В многочисленных статьях отражены результаты исследований по оценке безопасности винпоцетина (Кавинтона). В открытом клиническом исследовании, проведенном T.Pegényi и соавт. [48] на 100 пациентах, получавших винпоцетин в дозе 15 мг/сут в течение 1 года, показано, что при проведении электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга не было выявлено значимых изменений и случаев возникновения аритмии. Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Японии в рамках III фазы клинического испытания винпоцетина, включившем около 8000 пациентов в 1420 центрах [31]. По результатам исследований был сделан вывод, что ни винпоцетин, ни плацебо не влияли на частоту сердечных сокращений, не вызывали появления экстрасистол и не изменяли форму пика T. Однако в случаях наличия хронических заболеваний сердца (особенно при гипертрофии левого желудочка, ишемии или малой фракции выброса левого желудочка), при электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия), удлинении интервала Q-T, при совместном применении Кавинтона и лекарственных препаратов, являющихся блокаторами калиевых каналов (амиодарон, соталол) или ингибиторами цитохрома P-450 (циметидин, кларитромицин, флуоксетин и др.), парентеральную терапию винпоцетином следует проводить под контролем ЭКГ. Важный аспект применения винпоцетина (Кавинтона) – отсутствие влияния на функцию печени, в том числе на систему ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, а также отсутствие воздействия на нормальные и патологически измененные функции почек [44]. Также весьма важным аспектом его действия является отсутствие у него кумулятивного эффекта.

В исследовании эффективности и безопасности препарата Кавинтон®, проведенном в ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН у пациентов с разными видами НМК [8], доказан максимальный эффект монотерапии Кавинтоном, отмечен у пациентов с ТИА, у боль-

ных с локализацией очага поражения мозга в зонах смежного кровоснабжения и в вертебрально-базиллярной системе, а также у больных с преимущественным поражением мелких артерий и/или артериол. В этом исследовании получены новые сведения о гемокорректорных и вазоактивных свойствах Кавинтона. Парентеральное применение Кавинтона в течение 10 дней приводило к улучшению микроциркуляторных характеристик крови и возрастанию атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия в результате модификации уровня простагноидного контроля над ними. В исследовании подтверждена эффективность Кавинтона при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Наиболее отчетливый терапевтический эффект препарата выявлен у больных с длительностью основного сосудистого процесса менее 10 лет. Установлено, что нейропротективный модулирующий цереброваскулярный эффект при приеме Кавинтона был более выражен на ранних стадиях заболевания, что вновь подтверждает целесообразность максимально раннего применения Кавинтона у этой категории больных.

Проведенная открытая многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа КАЛИПСО (Кавинтон в Лечении Пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии) [19], проходившая в 42 городах Российской Федерации и включившая обследование и лечение 4865 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, выявила, что терапия Кавинтоном и Кавинтоном форте достоверно влияла на уменьшение выраженности головной боли, несистемного головокружения, шума в ушах и на улучшение походки. Значимая положительная динамика была выявлена по регрессу двигательных нарушений, вестибулоатактического и амиостатического синдромов, прослеживалась также в улучшении когнитивных функций.

В недавно опубликованных результатах проведенного клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Кавинтон® у пациентов «с хронической недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых» [16], проведенного в клинике ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова» Минздрава России, доказано, что применение Кавинтона и Кавинтона форте улучшает когнитивные функции у выбранной категории больных. Клинический эффект Кавинтона (25 мг внутривенно) наблюдался уже со 2-й недели терапии, что отражало выраженность его нейропротекторного действия. Терапевтический эффект после курсового лечения Кавинтоном в дозах 25 мг внутривенно и 30 мг перорально в течение 3 мес сохраняется более 3 мес, при этом не увеличивается частота нежелательных явлений.

Таким образом, сосудистая вертебробазиллярная недостаточность, развивающаяся вследствие недостаточности кровоснабжения области мозга, питаемой позвоночными и основной артериями, является полиэтиологичным синдромом и характеризуется полисимптомностью клинических проявлений. Ведение пациентов с вертебробазиллярными синдромами должно основываться на тщательном проведенном диагностическом поиске с выявлением всех имеющихся факторов риска с последующим проведением индивидуально подобранного лечения, включающего прием лекарственных средств, корригирующих факторы риска, а также препаратов, способствующих предупреждению дальнейшего повреждения мозга, улучшению и стабилизации когнитивных функций, уменьшению аффективных расстройств и коррекции других клинических проявлений заболевания. Множественность точек приложения препарата Кавинтон® в сочетании с

его высокой клинической эффективностью, особенно в лечении пациентов с вертебробазиллярными синдромами, и безопасностью применения, позволяют рекомендовать данный препарат.

#### Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997; с. 287.
2. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. М., 2002.
3. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебробазиллярной системе. Неврология. 2003; 5 (2).
4. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Вертебробазиллярные синдромы: клиническая картина. Сосудистые заболевания головного мозга. Руководство для врачей. Пер. с англ. Дж.Ф.Тул. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 189–225.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003; 8: 4–9.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
7. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. Неврол. журн. 1999; 4: 4–11.
8. Ионова В.Г., Кистенев Б.А., Максимова М.Ю. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. М.: НИИ неврологии РАМН; РМЖ. 2002; 10 (25).
9. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В. Вертебробазиллярная недостаточность: алгоритмы диагностики и лечения. Неврология. 2003; 5 (8).
10. Камчатнов П.Р., Чукунов А.В., Умарова Х.Я. Вертебробазиллярная недостаточность – вопросы диагностики и лечения. Неврология. 2005; 7: 2.
11. Касаткин Д.С. Полиmodalность эффектов препарата кавинтон: экспериментальные и клинические доказательства. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 9 (2): 2–8.
12. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. Достижения в нейрогерiatrics. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995: 189–228.
13. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
14. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Cons. med. 2007; 8: 72–9.
15. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Современные подходы к профилактике инсульта. Медицина качества жизни. 2004; 4 (7): 20–4.
16. Скоромец А.А., Алиев К.Т., Лалаян Т.В. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 113 (4): 18–24.
17. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). 2007.
18. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика и лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
19. Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «КАЛИПСО». Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; 110 (12): 49–52.
20. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. 6-е изд. М.: Медпресс-информ, 2008.
21. Balestreri R, Fontana L, Astengo E. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. J Am Geriatr Soc 1987; 35: 425–30.
22. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction. Neurology 2007; 68: 1730–2.
23. Blaba L, Erzigkeit H, Adamczyk A et al. Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome. Hum Psychopharmacol 1989; 4: 103–11.
24. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In Terkinjuntti, S.Gauthier (eds). Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz 2002; p. 9–26.
25. Birns J, Jarosz J, Markus HS et al. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. doi: 10.1136/jnnp.2009.174607.
26. Bruneau M, Cornelius JF, Marnette V et al. Anatomical variations of the V2 segment of the vertebral artery. Neurosurgery 2006; 59 (Suppl. 1). ONS20-4; discussion ONS20-4.
27. Caplan L. Posterior Circulation Ischemia: Then, Now, and Tomorrow. Stroke 2000; 31: 2011–23.
28. Caplan LR. Hypoplastic vertebral artery; Frequency and associations with ischemic stroke territory. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007.
29. Cloud GC, Marcus HS. Diagnosis and management of vertebral artery stenosis. QJM 2003; 96: 27–34.



30. Cordonnier C, Van der Flier WM, Sluimer JD et al. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* 2006; 66: 1356–60.
31. Ebi O. Open-labeled phase III clinical trials with vinpocetine in Japan. *Ther Hung* 1985; 33: 1: 41–9.
32. Gaal L, Molnar P. Effect of vinpocetine on noradrenergic neurons in rat locus coeruleus. *Eur J Pharmacol* 1990; 187 (3): 537–9.
33. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 337–52.
34. Fenzl E, Apechea M, Schaltenbrand R et al. Long-term study concerning tolerance and efficacy of vinpocetine in elderly patients suffering from a mild to moderate organic psychosyndrome. In: *Senile demetias: early detection*. Ed. ABes et al. 1986; p. 580–5.
35. Filosa J, Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Exp Physiol* 2007; 92: 641–6.
36. Fuchs HH, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in dementia. *Psychopharmacology* 1988; 96 (Suppl). Abstr. 25: 43.08.
37. Jong-Ho P, Jeong-Min K. Hypoplastic vertebral artery; Frequency and associations with ischemic Stroke territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006.
38. Kiss B, Szporny L. On the Possible Role of Central Monoaminergic Systems in the Central Nervous System Actions of Vinpocetine. *Drug Devel Res* 1988; 14: 263–79.
39. Kiss B, Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm Hung* 1996; 66 (5): 213–24.
40. Kubota S, Ohmori S, Nagasbima C. Experimental and clinical studies of cerebral blood flow in cerebrovascular disorders. In FNagao et al (eds). *Amsterdam: Cytoprotection&Cytobiology; Excerpta Medica* 1987; 4: 164–72
41. Ley Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with periwinkle extract. *BL Publications; Detroit Lakes. MN* 2000; p. 17.
42. Lipani G. A double-blind parallel group placebo controlled evaluation of the patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Cerebral effects of a single dose of General Hospital. Catania, Italy. Protocol* 1984; 84–175.
43. Manconi E, Binagbi E, Pitzus F. A double-blind clinical trial of vinpocetine in the treatment of cerebral insufficiency of vascular and degenerative origin. *Cur Ther Res* 1986; 40 (4): 702–9.
44. Nagy Z, Vargha P, Kovacs L et al. Metaanalysis of cavinton. *Praxis* 1998; 7: 63–8.
45. Nyakas C, Felszegby K, Szabor R et al. Neuroprotective Effects of Vinpocetine and its Major Metabolite Cis-apovincaminic Acid on NMDA-Induced Neurotoxicity in a Rat Entorhinal Cortex Lesion Model. *CNS treatment on the ECG. Ther Hung* 1987; 35: 3: 125–8.
46. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 390–7.
47. Peruzza M, DeJakobis M. A double-blind placebo controlled evaluation of the efficacy and safety of vinpocetine in the treatment of patients with ischemic stroke patients: a PET study. *Neurol Sci* 2005; 229–30, 275–84.
48. Perényi T, Buday G, Kerkovits G et al. The effect of Cavinton on patients susceptible to arrhythmia studied by ECG monitoring. *Orv Hetil* 1983; 124 (47): 2875–6.
49. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115 (5): 69–171.
50. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology* 2002; 1: 426–36.
51. Shibota M, Kakibana M, Nagaoka A. The effect of vinpocetine on brain glucose uptake in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1982; 80: 221–24.
52. Schoneville WJ, Wijman CAC, Michel P et al. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) the BASICS study group. *Int J Stroke* 2007; 2: 220–3.
53. Szobor A, Klein M. Ethyl apovincaminic therapy in neurovascular disease. *Arzneim-Forsch* 1976; 26 (10): 1984–9.

# Лекарственная терапия нейропатического болевого синдрома\*

П.Р.Камчатнов<sup>1</sup>, М.А.Евзельман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО Орловский государственный университет

**Н**ейропатическая боль – это болевой синдром, обусловленный поражением соматосенсорной нервной системы вследствие разных причин, при этом болевые ощущения возникают вне связи с раздражением рецепторного аппарата. Этиологическими факторами развития нейропатической боли являются метаболические, токсические нарушения, травматические и инфекционно-воспалительные поражения.

Нейропатические болевые синдромы (НБС) подразделяются на периферические (радикулопатии, диабетическая полинейропатия, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, туннельные невралгии, комплексный регионарный болевой синдром, алкогольная полинейропатия и др.) и центральные (травма спинного мозга, боль при рассеянном склерозе, постинсультная боль, боль при болезни Паркинсона и др.). В популяции нейропатическая боль встречается в 6–7% случаев у пациентов с болевыми синдромами. Клинически этот тип боли характеризуется комплексом специфических чувствительных расстройств, которые можно разделить на 2 группы:

- к 1-й относятся позитивные симптомы (спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии, парестезии);
- ко 2-й – негативные (гипестезия, гипалгезия).

Патофизиологической основой нейропатической боли является нарушение генерации потенциалов в поврежденном нерве и тормозного контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в центральных структурах мозга. Важную роль в формировании нейропатической боли играют изменения нейрофизиологических характеристик нервных волокон, нейронов спинномозговых ганглиев и задних рогов спинного мозга. Одним из основных механизмов нейропатической боли служит повышение возбудимости мембран нервных волокон, что связано с увеличением числа активных натриевых каналов. Характерным является увеличение количества  $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов нейронов заднего рога спинного мозга, коррелирующее с выраженностью аллодинии [18].

Аллодиния – это ощущение боли при воздействии неболевым стимулом, причем при малейшем прикосновении или дуновении ветра пациенты испытывают сильные боли. Различают температурную (действие температурного стимула) и механическую (действие механического стимула) аллодинию. Механическая аллодиния подразделяется, в свою очередь, на статическую, которая появляется при надавливании на фиксированную точку кожного покрова, и динамическую, возникающую при движущихся стимулах (например, легком раздражении кожи кисточкой или пальцем).

Характерной является гипералгезия – появление выраженного болевого ощущения при нанесении легкого ноцицептивного раздражения (незначительное воздействие на болевые рецепторы). Нанесение повторных ноцицептивных стимулов, особенно высокой интенсивности, может вызвать резкое болевое ощущение, обычно плохо локализованное, боль при этом мо-

жет иметь жгучий оттенок, длительно сохраняться после прекращения раздражения (гиперпатия).

Аллодиния и гипералгезия могут сочетаться со снижением чувствительности в пораженной области (болевая анестезия). Наряду с изменением чувствительности часто выявляются вегетативные нарушения в соответствующей области: изменение окраски кожных покровов (гиперемия или цианоз), нарушение трофики ткани, потоотделение, отечность. Как правило, у таких больных нарушен сон, имеются депрессивные и тревожные нарушения.

В целом возникновение НБС сопровождается инициацией сложного каскада структурных и функциональных изменений в нервной системе, рассматриваемых в рамках концепции нейропластичности [2]. Вследствие реорганизации разных отделов нервной системы формируются устойчивые связи между популяциями нейронов, генерирующими патологическую импульсацию, с одной стороны, и подавлением активности собственных противоболевых структур – с другой [3].

Самой распространенной причиной нейропатической боли, по данным National Center for Health Statistics (США), являются хронические боли в спине. Нейропатический компонент боли выявляется у 10–19% пациентов с болью в спине [41–43]. Для НБС у пациентов с радикулопатиями характерно возникновение стреляющей жгучей боли, иррадиирующей в зону иннервации того или иного спинномозгового корешка или нерва и сопровождающейся объективно выявляемым изменением чувствительности. Наиболее часто причиной появления нейропатического компонента при боли в спине являются дискордикулярный конфликт, стеноз позвоночного канала, спондилез. Радикулярный болевой синдром имеет отличительные особенности: боль возникает не вследствие раздражения соответствующих рецепторов, а обусловлена компрессией нервного корешка, в котором со временем происходят структурные изменения. Именно этим фактом объясняются иррадиация болевых ощущений и их простреливающий характер, а также низкая эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1, 3, 5]. Известно, что интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или выраженностью компрессии корешка. Как правило, такие боли, кроме иррадиации в конечности, сопровождаются другими симптомами поражения корешков (снижение поверхностной и глубокой чувствительности, двигательные нарушения). Присутствие нейропатического компонента боли значительно усугубляет течение болевого синдрома в спине, способствует его хронизации и быстрой дезадаптации больных, нарушает качество жизни, повышает расходы на лечение [10–12], способствует развитию инсомнии, тревоги, депрессии [13–15].

Вторая по частоте встречаемости причина нейропатической боли – болевая форма диабетической полинейропатии. Считается, что до 30% пациентов с сахарным диабетом, находящихся на стационарном лече-

нии, и около 25% пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях, имеют разной степени выраженности дистальную симметричную сенсомоторную диабетическую полинейропатию [35]. Она проявляется онемением, потерей чувствительности, болевыми ощущениями, чувством покалывания в ногах в течение как минимум 3 мес (Gregg, 2014).

В ряде случаев имеет место сочетание ноцицептивной и нейропатической боли (например, при поражении суставных и периартикулярных тканей, компрессионной радикулопатии и спондилогенной дорсопатии). При этом традиционная противоболевая терапия оказывает ощутимый эффект, хотя и не устраняет нейропатического компонента боли. Важно, что существование длительно персистирующего болевого синдрома ведет к значительной перестройке нервной системы на уровне заднего рога спинного мозга, стволовых и таламических структур, что также требует специфических подходов к терапии. Поэтому своевременное выявление нейропатической боли чрезвычайно важно для назначения адекватной терапии.

Диагностика нейропатической боли проводится в том числе при помощи опросников и шкал для верификации и количественной оценки боли, а также сложных инструментальных методов (электромиография, вызванные потенциалы, магнитно-резонансная томография – МРТ). Использование нейровизуализационных методик (компьютерная томография и МРТ) целесообразно при хронических болях в спине, а также при центральной нейропатической боли, поскольку позволяет выявить структурные изменения как в центральной, так и периферической (компрессия корешка) нервной системе. Проводя клиническое обследование пациентов с нейропатической болью, следует определить локализацию, качество и интенсивность боли с ее количественной оценкой (при помощи шкал и опросников). Неврологическое обследование пациентов с подозрением на нейропатическую боль также должно включать в себя картирование двигательных, сенсорных и вегетативных феноменов с целью идентификации всех признаков неврологической дисфункции. В неврологическое обследование важно включить оценку тактильной чувствительности, чувствительности к уколу, температурной и вибрационной чувствительности.

Поскольку одним из основных механизмов нейропатической бо-

ли является периферическая сенситизация, при которой особая роль принадлежит избыточной экспрессии и активности вольтажзависимых натриевых каналов на мембранах сенсорных периферических нейронов, то в данном случае предпочтительнее назначить препараты, блокирующие эти каналы: плаستيны с лидокаином или антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин).

Другой важный механизм нейропатической боли – центральная сенситизация (гипервозбудимость центральных сенсорных нейронов), проявляющаяся аллодинией и вторичной гипералгезией. В этом случае патогенетически обоснованным является назначение средств, уменьшающих центральную сенситизацию (антиконвульсантов габапентина или прегабалина), которые связываются с

$\alpha_2\Delta$ -субъединицей кальциевых каналов и снижают частоту деполяризации ноцицептивных нейронов в заднем роге спинного мозга. Результаты систематических обзоров показывают, что среди используемых для лечения нейропатической боли антидепрессантов, опиоидов и антиконвульсантов наиболее благоприятным соотношением эффективности/переносимость обладает прегабалин, что делает его в настоящее время препаратом 1-го выбора для лечения боли с нейропатическим компонентом [16].

Эффективность представителей перечисленных фармакологических групп была продемонстрирована в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований, вследствие чего они включены в большинство рекомендаций по ведению больных с НБС [4, 20]. Несмотря на близость тера-

певтического профиля этих препаратов, имеются существенные различия в механизмах их действия, переносимости, особенностях вызываемых клинических эффектов и побочного действия. Присущая некоторым из них высокая частота нежелательных побочных эффектов, не всегда удовлетворительная переносимость этих лекарственных препаратов снижают приверженность больных лечению, а также его эффективность, что диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов купирования НБС.

Одним из перспективных в этой ситуации лекарственных препаратов является прегабалин. Прегабалин представляет собой структурный аналог  $\gamma$ -аминомасляной кислоты – ГАМК (ее алкилированная форма), однако лишен рецепторы. Фармакологические свойства препарата в значительной степени обусловлены присутствием ему свойствами лиганда для  $\alpha_2\Delta$ -субъединицы – белка, структурно и функционально связанного с потенциалзависимыми кальциевыми каналами [11, 36]. Наблюдающаяся вследствие действия прегабалина модуляция кальциевого тока, направленного внутрь нейрона, вызывает уменьшение выброса возбуждающих нейротрансмиттеров из пресинаптической щели. Считается, что максимальная концентрация  $\alpha_2\Delta$ -субъединицы находится в заднем роге спинного мозга, хотя имеются данные о ее высокой представленности и в других отделах сенсорных систем [16]. Принимая во внимание высокую коморбидность хронической невропатической боли с тревогой и инсомнией, становится понятной важная роль прегабалина в лечении таких пациентов [16, 21].

В большинстве исследований, посвященных изучению противоболевых эффектов прегабалина, отмечается, что применение препарата у рассматриваемого контингента больных сопровождается не только купированием болевого синдрома, но и нормализацией ночного сна, а также улучшением показателей, характеризующих качество жизни [28]. Указанный эффект наблюдается при назначении препарата в разных дозировках и может быть, по мнению авторов, связан как с устранением болевых ощущений, так и с положительным воздействием на эмоциональное состояние пациентов.

Недавно на российском фармацевтическом рынке появился новый европейский генерик прегабалина – Альгерика. Препарат рекомендован для лечения невропатической боли в дозах от 150 до 600 мг/сут. Эффективным и безопасным представляется индивидуальный подбор дозы Альгерика методом постепенного увеличения суточной дозы на 75 мг каждые 7 дней. Использование Альгерика в комплексном лечении больных с радикулопатией способствует более эффективному лечению этой патологии.

Прегабалин не связывается с белками плазмы, не метаболизируется в печени и не взаимодействует с цитохромом P-450, при этом большая часть (до 98%) препарата в неизменном виде выводится почками. Указанные свойства следует учитывать при его назначении больным с почечной недостаточностью, у которых доза должна быть уменьшена. Ориентиром при выборе дозы препарата может служить клиренс креатинина.

С точки зрения практических требований представляет интерес возможность лекарственных взаимодействий прегабалина с другими препаратами. Следует отметить, что таковых не установлено в отношении прегабалина, что позволяет назначать его в сочетании с другими препаратами. Это особенно актуально для пациентов с радикулопатиями, которые получают комбинированную терапию (НПВП, миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты) с учетом механизмов патогенеза данной нозологии.

По мнению большинства исследователей, препарат отличается хорошей переносимостью, его применение

сопровождается побочными эффектами, большинство из которых имеет легкую и умеренную выраженность и не требует прекращения применения препарата. Наиболее частыми нежелательными побочными эффектами применения прегабалина (Альгерика) являются сонливость и головокружение.

Альгерика позволяет достаточно быстро (уже на 3-й день применения) и эффективно купировать НБС у разного контингента больных.

#### Список использованной литературы

1. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Боль. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М.: Медицина, 2001; 1: 106–24.
2. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2003; 11: 44–8.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
4. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13 (11): 1153–69.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. European Federation of Neurological Societies. *Eur J Neurol* 2010; 17 (9): 1113–88.
6. Cardenas D, Niesboff E, Suda K. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013; 80 (6): 533–9.
7. Devor M, Lomazov P, Matzner O. Sodium channel accumulation in injured axons as a substrate for neuropathic pain. *Touch, temperature and pain in health and disease: mechanisms and assessments*. Eds.: J.Boivie, P.Hansson, U.Lindblom. In: *Progress in pain research and management series*. Seattle: IASP Press 1994; 3: 207–30.
8. Dworkin R, Corbin A, Young J et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60 (8): 1274–83.
9. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115 (3): 254–63.
10. Freynhagen R, Rolke R, Baron R et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain – a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain* 2008; 135 (1–2): 65–74.
11. Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P. *Neuropathic pain: pathophysiology and treatment, progress in pain research and management*. Seattle, WA: IASP Press 2001; 21: 151–67.
12. Jacqy J, Lossignol D, Sternon J. Pregabalin (Lyrica) and neuropathic pain syndromes. *Rev Med Brux* 2006; 27 (5): 445–50.
13. Kim J, Bashford G, Murphy T. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152 (5): 1018–23.
14. Korff M, Saunders K. The course of back pain in primary care. *Spine* 1996; 21: 2833–7.
15. Kroenke K, Krebs E, Bair M. *Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews*. *Gen Hosp Psychiat* 2009; 31 (3): 206–19.
16. Li C, Zhang X, Matthews E et al. Calcium channel  $\alpha_2\delta_1$  subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain* 2006; 125: 20–34.
17. Lopez-Trigo J, Sancho Rieger J. Pregabalin. A new treatment for neuropathic pain. *Neurologia* 2006; 21 (2): 96–103.
18. Luo Z, Chaplan S, Higuera E et al. Upregulation of dorsal root ganglion  $\alpha_2\delta_1$  calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21: 1868–75.
19. LYRICA Study Group. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of a multicenter, non-comparative, open-label study in Indian patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (9): 1060–7.
20. Maizels M, Mccarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *J Am Ac Fam Physicians* 2005; 71 (3): 188–92.
21. Martinez J, Kasamatsu M, Rosales-Hernandez A et al. Comparison of central vs. peripheral delivery of pregabalin in neuropathic pain states. *Molecular Pain* 2012; 8 (1): 3. <http://doi: 10.1186/1744-8069-8-3>
22. Matthews E, Dickenson A. Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain* 2001; 92: 235–46.

23. Moore R, Straube S, Wiffen P et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007076.
24. O'Connor A, Dworkin R. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122 (Suppl. 10): s22–32.
25. Richter R, Portenoy R, Sharma U. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6 (4): 253–60.
26. Romanò C, Romanò D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol* 2009; 10 (4): 185–91.
27. Rosenstock J, Tuchman M, La Moreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110 (3): 628–38.
28. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA. 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109 (1–2): 26–35.
29. Siddall P, Cousins M, Otte A et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67 (10): 1792–800.
30. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
31. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The COMBO-DN study – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013; 154 (12): 2616–25.
32. Tremont-Lukats I, Meggeff C, Backonja M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60 (5): 1029–52.
33. Van Seventer R, Feister H, Young J et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (2): 375–84.
34. Van Seventer R, Bach F, Toth C et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol* 2010; 17 (8): 1082–9.
35. Vinik A, Casellini C. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *J Diabetes Met Syndrome Obesity: Targets Ther* 2013; 6: 57–78.
36. Waxman S, Cummins T, Dib-Hajj S et al. Sodium channels, excitability of primary sensory neurons, and the molecular basis of pain. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1177–87.
37. White D, Zimmermann M. The bradykinin-induced release of substance P from nerve fibre endings in the rat saphenous nerve neuroma is not related to electrophysiological excitation. *Neurosci Lett* 1988; 92: 108–13.
38. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore R. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005452.
39. Zhao Y, Sun P, Bernauer M. Comparing common reasons for inpatient and outpatient visits between commercially-insured duloxetine or pregabalin initiators with fibromyalgia. *J Pain Research* 2012; 5: 443–51.
40. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabet Met Res Rev* 2008; 24 (Suppl. 1): s52–7.
41. Carey TS, Evans AT, Hadler NM et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking. *Spine* 1996; 21 (3): 339–44.
42. Loney PL, Stratford PW. The prevalence of low back pain in adults: a methodological review of the literature. *Phys Ther* 1999; 79 (4): 384–96.
43. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004; 5 (3): 143–9.
44. Данилов АБ. Управление болью. М.: АММ Пресс, 2012.

\*Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1  
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru



# Основные направления в оптимизации лечения болевых синдромов у неврологических больных: нейрофизиологический анализ, топико-нозологическая интерпретация, алгоритм формирования болезньмодифицирующей комплексной терапии

С.А.Живолупов, И.Н.Самарцев, Е.В.Яковлев

Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

**Б**оль – один из самых загадочных клинических феноменов, встречающихся в медицинской практике, потому что, несмотря на многовековую историю ее изучения, до сих пор существуют разногласия в определении, классификации и лечении болевых синдромов (БС). Первоначальная (примитивная) концепция боли зародилась в античные времена, когда боль расценивали как «божью кару» или следствие нарушения внутренней «жизненной энергии». Во времена Гиппократ (460–377 г. до н.э.) и Аристотеля (384–322 г. до н.э.) сердце считалось центром чувственности, а боль рассматривалась как образ восприятия окружающего мира [1]. С развитием идей нервизма в медицине и физиологии (1-я половина XVII в.) появилась концепция специфичности боли (von Frey, 1894): болевой сигнал генерируется только специализированными рецепторами, – и концепция интенсивности раздражения (Goldenscheiner, 1895): боль может восприниматься любыми рецепторами при превышении интенсивности раздражителя определенного уровня.

## Определение

Современная теория боли (концепция суммарного сенсорного взаимодействия) сформирована в 1950 г. П.К.Анохин [2] определял боль как своеобразное психическое состояние человека, обусловленное совокупностью физиологических процессов центральной нервной системы (ЦНС), вызванных к жизни каким-либо сверхсильным или разрушительным раздражением. По мнению физиолога Л.В.Калужного [3], боль как интегративная функция организма является отрицательной биологической потребностью, ответственной за формирование функциональной системы сохранения гомеостаза. Очевидно, что данное определение не может быть ориентиром для практикующего врача, пытающегося преодолеть трудности топической и нозологической диагностики у постели больного. С данной точки зрения вряд ли можно считать абсолютно приемлемым для клиницистов определение боли, предложенное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 1994 г.: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Логический анализ данного определения способен выявить большое количество противоречий. В частности,

насколько относятся к переживаниям болевые рефлексы (например, отдергивание руки от источника боли) или вегетативные комплексы, сопровождающие болевые феномены, как классифицировать данные переживания в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и т.д. Кроме этого, главный недостаток данного определения боли – его низкая прикладная значимость в клинической неврологии. Оно не дает неврологу ключ к интерпретации болевого феномена в рамках конкретных нозологических форм, которые являются ориентиром для эффективной помощи пострадавшим, поскольку лечить целесообразно по принципу причинно-следственной обусловленности не боль, а заболевание, приведшее к ее формированию.

## Классификация

Неслучайно в дальнейшем в отечественной и зарубежной литературе предлагалось большое количество вариантов определения боли. Наша школа [4] использует в научной и практической деятельности следующее: «Боль – мультисистемная реакция организма, протекающая в рамках физиологических (защитный рефлекс) или патофизиологических (один из синдромов какого-либо заболевания) процессов и направленная на восстановление гомеостаза или реализацию патологической доминанты». Данное определение учитывает необходимость принципиального разделения боли на физиологическую (сигнальную – «спасательную» от жизненно опасных повреждений организма) и патологическую, связанную с определенным заболеванием и разрушающую организм. В связи с этим у врача, анализирующего конкретный клинический случай, в котором присутствует или доминирует БС, возникает потребность в проведении дифференциально-диагностических манипуляций. Данное обстоятельство особенно актуально в связи с тем, что в настоящее время в медицинской литературе настойчиво муссируется точка зрения о целесообразности деления боли на ноцицептивную и невропатическую. При этом считается, что ноцицептивная боль вызвана активацией ноцицепторов при тканевом повреждении, соответствует степени тканевой деструкции и длительности заживления. Невропатическая боль (НБ) – это боль, вызванная повреждением периферической нервной системы (ПНС) или ЦНС (или их обеих) и сопровождающаяся нарушениями чувствительности. К НБ относятся все



БС, развивающиеся при заболеваниях и травмах нервной системы.

Изложенный подход к систематизации БС явно носит искусственный и «заказной» характер. С одной стороны, разделение БС на ноцицептивные и невропатические упрощает диагностический алгоритм и уводит клинициста от необходимости топической диагностики заболевания, вызвавшего возникновение болевого феномена. С другой стороны, как представить неврогенные БС, трактуемые в качестве невропатических, без ноцицептивного компонента (например, может ли боль при диабетической полинейропатии возникнуть без сопутствующего повреждения нервных волокон)? И, наконец, с позиций классической неврологии термин «невропатическая» означает «связанная с поражением нерва». Поэтому клиническими примерами НБ являются боль после травмы периферического нерва, боль при полинейропатии, фантомная боль, невралгия тройничного нерва и др. Однако настоящая фантазматика наступает, когда НБ начинают разделять на периферические и центральные. Может быть, более логично провести грамотную топическую диагностику БС, как проводится, например, топическая дифференциация различных парезов или параличей или прочих неврологических синдромов? Тем более что БС отличаются крайним разнообразием и сугубо индивидуальны, что предполагает учитывать не только локализацию боли, но и предполагаемый уровень поражения нервной системы (рис. 1).

Проведенный сотрудниками нашего Центра лечения боли анализ 14 тыс. больных, находившихся в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова с 1985 по 2011 г., показал, что в структуре БС преобладают дорсопатии (78%); на 2-м месте по частоте встречаемости были дисметаболические полинейропатии (алкогольные, диабетические и др.) – 10%; на 3-м – моно- и мультиневропатии, в том числе вы-

званные инфекционными заболеваниями (постгерпетическая невралгия и др.), травмами ПНС, невралгия тройничного нерва – 8%; на 4-м месте были боли, обусловленные заболеваниями ЦНС (последствия острых нарушений мозгового кровообращения, сирингомиелия и др.) и травмами головного и спинного мозга – 4%.

Преобладание БС периферического генеза среди неврологических больных косвенно указывает на ведущую роль сегментарного аппарата спинного мозга в патогенезе БС и согласуется с основными положениями теории воротного контроля боли. Тем не менее идентификация патофизиологических механизмов боли в каждом конкретном случае крайне затруднительна. Поэтому целесообразно во врачебной практике использовать клинико-функциональные критерии (локализация, характер, продолжительность, сопутствующие симптомы) для дифференциации БС с целью совершенствования тактики патогенетической терапии (рис. 2).

В соответствии с этими критериями периферические БС условно разделяются на дизестезические и трункальные. Дизестезическая (деафферентационная, поверхностная) боль характеризуется пациентами как жгучая, саднящая, сопровождающаяся зудом, «ползанием мурашек» и «прохождением электрического тока». Дизестезические боли возникают при вовлечении в патологический процесс малых С-волокон. Трункальная (глубокая) боль характеризуется как ноющая, режущая, ломящая; возникает, как правило, при невралгиях (радикулопатиях) и связана с дисфункцией А-δ-волокон. Вышеуказанные типы НБ редко встречаются в чистом виде и образуют целым комплексом неврологических реакций [5].

### Ноцицептивная система

Боль не является эмоцией, но болевые ощущения, несомненно, могут вызвать эмоциональную реакцию. Подобно эмоции боль, как правило, побуждает организм любого биологического объекта к действию. Так же как страх подготавливает человека или животное к тому, чтобы обороняться или спастись бегством, боль весьма определенно сигнализирует о необходимости что-то предпринять для прекращения контакта с потенциально опасным (вредоносным) объектом, а затем за счет своего интегрирующего действия запускает компенсаторные реакции, если уже произошло повреждение какой-либо части тела. Только очень немногие люди нечувствительны к боли, такое явление – обычно признак какого-либо заболевания (например, сирингомиелии) и часто приводит к серьезным травмам, а нередко и к гибели.

Сенсорные сигналы, поступление которых в нервную систему приводит к болевым ощущениям, называют ноцицептивными. Известно, что все соматические рецепторы по порогу чувствительности разделяются на низкопороговые и высокопороговые [6]. Низкопороговые рецепторы возбуждаются неповреждающими раздражителями (прикосновение, вибрация, умеренное давление и т.д.) и передают импульсацию по А-α- и В-волокам. Высокопороговые рецепторы, как правило, возбуждаются при воздействии сильных (повреждающих) раздражителей (уколы, разрезы, действие химических веществ и т.д.). Эти рецепторы получили название «болевого рецепторы», или «ноцицепторы». Однако низкопороговые рецепторы могут выступать в роли ноцицепторов, поскольку при повторной стимуляции, вызывающей вовлечение только А-α-волокон, наблюдается возникновение болевых ощущений, а высокопороговые волокна могут реагировать и на неповреждающие стимулы. Различают 2 типа ноцицепторов: механоноцицепторы и хемонноцицепторы [5].



Ноцицепторы представляют собой ориентированную в трехмерном пространстве сеть «голых», или свободных, окончатых, пронизывающих все ткани, где боль может быть зарегистрирована. Рецепторы боли у человека находятся в коже, в соединительнотканых оболочках мышц, во внутренних органах, надкостнице, роговице глаза. Болевые импульсы, возникающие в ноцицепторах, поступают в центральные образования нервной системы по тонким миелинизированным волокнам (А-δ), проводящим быструю боль, или по немиелинизированным С-волокам, проводящим «медленную» боль. Трафик ноцицептивных импульсов и составляет суть организации ноцицептивной системы [7].

Первичный анализ болевой импульсации происходит в спинном мозге. В первую очередь возникает разделение ноцицептивных волокон на 2 пучка: медиальный, входящий в состав задних восходящих столбов спинного мозга, и латеральный, переключающийся на нейронах заднего рога спинного мозга. Латеральный пучок представлен А-δ- и С-волоками [8]. Причем А-δ-волокна заканчиваются в первых двух слоях серого вещества спинного мозга, тогда как С-волокна – в студенистом веществе (описано Л.Роландо в 1809 г.), прилегающем наподобие полулуния к заднему концу заднего рога. В студенистом веществе осуществляется передача раздражений на соседние сегменты спинного мозга.

В связи с этим нейроны спинного мозга представляют собой модуль первичного рефлекторного анализа ноцицептивной импульсации, где, с одной стороны, возникает двигательная, висцеральная и вазомоторная реакция на боль, а с другой стороны, формируются восходящие пути болевой импульсации. Этот модуль имеет определенные особенности строения, связанные с тем, что моносинаптические контакты с первичными афферентами имеют нейроны только 1–3 пластин, тогда как нейроны последующих слоев получают импульсацию уже после данного переключения. Часть нейронов активируется только сенсорными стимулами, другая – сенсорными и ноцицептивными, третья – преимущественно ноцицептивными, причем последние проецируются только в спиноталамический путь, а другие – в спиноталамический и спиноцervикальный пути. Ноцицептивные нейроны подразделяются на специфические, реагирующие только на ноцицептивные раздражители, и так называемые широко динамичные нейроны, составляющие 1/3 всех нейронов, реагирующие также на низкопороговые механические стимулы, но максимально – на ноцицептивные раздражители [9].

### «Быстрый» и «медленный» пути

Далее ноцицептивная импульсация поднимается в головной мозг по функционально различным системам. Одна из них является традиционным боковым спиноталамическим трактом, состоящим из миелинизированных быстропроводящих толстых волокон, активация которых дает ощущение острой боли. Волокна «быстрого» пути имеют относительно небольшое число коллатералей, и приблизительно 30% из них заканчиваются моносинаптически в таламусе. Эта система позволяет точно различать, где и в какой момент времени произошло повреждение, насколько оно опасно для организма [9].

Другая система формирует «медленный» путь болевой импульсации и называется мультисинаптической восходящей, или спиноретикулодиэнцефальной. Она состоит из безмиелиновых медленно проводящих волокон, при возбуждении которых возникает разлитая ноющая боль. Эта система отличается диффузностью, большим количеством синапсов и коллатералей к различным образованиям спинного мозга и ствола головного мозга. Волокна «медленного» пути идут к ретику-

лярной формации, к клеткам и центрам продолговатого и среднего мозга, моста, серому веществу около сильвиева водопровода, гипоталамусу и таламусу [10]. Одни волокна образуют синапсы на нейронах, связанных с гипоталамусом и миндалинами в лимбической системе, другие – на клетках диффузных нервных сетей, соединенных с многочисленными образованиями головного мозга. Наличие большого числа синапсов, отсутствие миелиновой оболочки и малая толщина волокон замедляют прохождение импульсов по этому пути.

Обе вышеуказанные системы имеют различные зоны назначения в таламусе – конечной станции переключения болевой импульсации. «Быстрый» путь заканчивается в релейных нейронах так называемого вентробазального комплекса, а «медленный» – в интра-ламинарном и медиальном ядрах. Волокна вентробазального комплекса затем достигают постцентральной извилины, островковой коры (теменной доли) и височной доли. В постцентральной извилине происходит определение локализации боли, оценка ее типа и вероятной причины. Данная система анализа болевого трафика имеет незначительный эмоциональный компонент и названа первичной болью острого повреждения, которая предшествует тревожно ожидаемой вторичной боли, имеющей значительную эмоциональную окраску. Подобное распознавание особенно применимо для нижних и верхних конечностей, где расстояние позволяет значительно разграничить «быстрый» и «медленный» ноцицептивные пути [10].

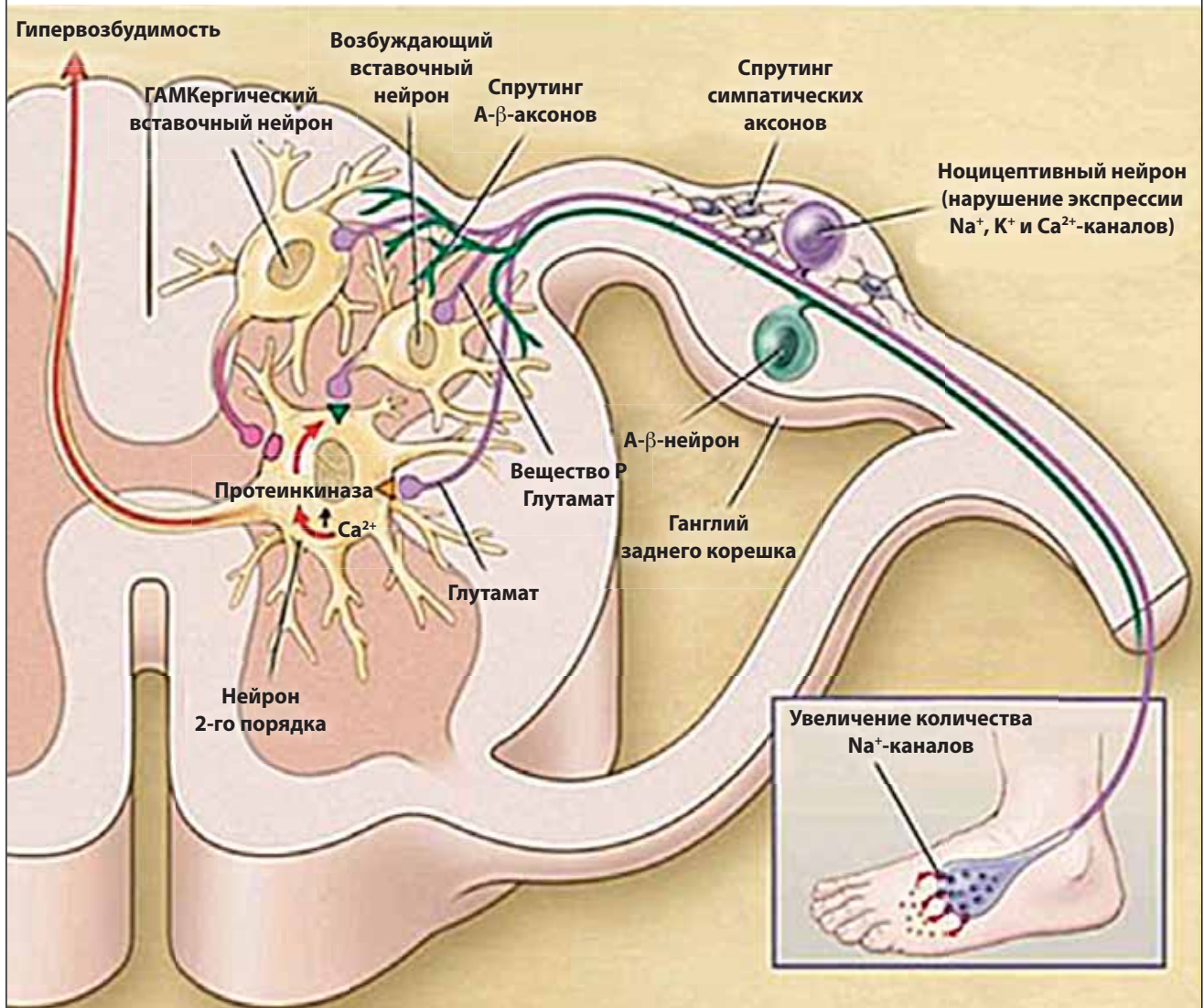
В островковой коре устанавливаются локализация, тип и вероятная причина боли. Теменная доля обеспечивает мнемонический анализ для определения того, является ли данная боль новой или повторением предыдущего болевого опыта в подобных обстоятельствах.

Спиноретикулодиэнцефальный путь, переключаясь в таламусе, заканчивается в лимбической системе и лобных долях. Центром лимбической системы является гипоталамус, имеющий четко организованную систему выходных волокон к исполнительным механизмам вегетативной системы и являющийся, таким образом, высшим регулятором вегетативных функций, участие которых в организации эмоционально-мотивационного поведения не вызывает сомнений. Кроме гипоталамуса в данную систему входят гиппокамп, миндалевидный комплекс, лимбическая кора, передняя группа ядер таламуса, дорсомедиальное таламическое ядро, а также прозрачная перегородка. Одной из характерных особенностей лимбической коры являются ее связи с префронтальной и особенно орбитофронтальной корой [10].

Именно при функционировании этих кортикальных ассоциативных связей осуществляется участие лимбической системы в актах эмоциональной оценки внешних стимулов и ситуаций в целом, которые у человека имеют характер сознательной регуляции. Поэтому ноцицептивное возбуждение лимбической системы формирует сознательно переживаемую боль от острой до агонирующей, вызывает системные висцеральные реакции (тошноту, рвоту, непроизвольное испражнение или мочеиспускание и др.). Лобные доли, особенно префронтальная кора, генерируют предупреждающую тревогу и страх в отношении возможного повторения боли [10].

Таким образом, «быстрая» система, свободная от эмоций, может выполнять функцию предупреждения, доставляя информацию о повреждении, его размерах и месте. Неприятная ноющая боль, характерная для «медленной» системы, как бы напоминает мозгу о происшедшем повреждении, на которое следует обратить внимание, позволяет приписать болевым ощущениям те или иные эмоциональные качества, поскольку наше восприятие боли включает как самоощущение боли,

**Рис. 3. Патогенетические механизмы формирования БС при НБ.** Ноцицептивные нейроны, расположенные в ганглиях заднего корешка и синаптически связанные со вставочными нейронами спинного мозга, возбуждают последние посредством выброса субстанции Р и глутамата. Спинномозговые нейроны 2-го порядка, в норме активизируемые глутаматом через AMPA-рецепторы (оранжевый треугольник) в случае повреждения периферического нерва, стимулируются посредством NMDA-рецепторов (зеленый треугольник), что в итоге формирует их спонтанную активность (центральная сенситизация). Возбуждение нейронов 2-го порядка приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и активизации протеинкиназы, фосфорилирующей такие внутриклеточные протеины, как NMDA-рецепторы. Активизация нейронов 2-го порядка происходит также за счет ослабления тормозного влияния со стороны ГАМК-рецепторов (розовый овал).



так и нашу эмоциональную реакцию на этот феномен [11]. Больные, перенесшие фронтальную лоботомию, редко жалуются на сильную боль или просят дать им болеутоляющее средство. Несмотря на принципиальное различие, обе ноцицептивные системы функционируют как единое целое, выполняя аналитическое и интегрирующее действие в рамках организма.

При повреждении периферических и центральных образований нервной системы происходят следующие биологические изменения: активация «молчащих» ноцицепторов; ускорение синтеза мембранных каналов в ноцицептивных нейронах, расположенных в ганглиях заднего корешка; увеличение количества внутриклеточных мембранных  $\text{Na}^+$ -каналов на протяжении поврежденного нервного волокна, что способствует формированию эктопической нейрональной активности; развитие центральной сенситизации вследствие усиления афферентной периферической импульсации; компенсаторный спрутинг центральных терминалей ноцицепторов в дорзальных рогах спинного мозга и реорганизация работы ноцицептивных нейронов дорзальных рогов; спрутинг симпатических эфферентов, которые формируют синаптическую сеть вокруг тел нейронов, увеличивая свое влияние на ноцицепторы, тем самым

вызывая развитие нейрогенного воспаления и усиление болевого импульса; спрутинг центральных терминалей ноцицептивных нейронов (А-β-аксоны), локализованных в ганглиях заднего корешка, способствует высвобождению аллогенных веществ в заднем роге спинного мозга, что проявляется гипералгезией и аллодинией; изменение обработки ноцицептивных сигналов в центральных структурах мозга с вовлечением в этот процесс структур, ранее не участвующих в ноцицепции (рис. 3).

### Толерантность к боли

Восприятие боли, как и большинство аспектов деятельности мозга, носит достаточно сложный характер. Оно различно у разных людей и даже у одного и того же человека в зависимости от времени, поскольку болевое ощущение отчасти связано с физиологическим состоянием организма. Поэтому чувствительность к боли варьирует в широких пределах. С одной стороны, встречаются, хотя и редко, люди, которые не чувствуют боли, а с другой – есть люди, испытывающие сильную боль даже от самого слабого удара или царапины. Ноцицептивное восприятие во многом зависит от прошлого опыта, от того, какие культурные традиции че-

люди переносят у окружающих и членов своей семьи, от значения, которое человек придает воздействию, вызывающему боль, а также от расовых и психологических факторов, таких как тревожность, внушаемость и т.д. Известно, что этнические группы, проживающие в северных регионах планеты, легче переносят боль по сравнению с южанами.

Усвоение культурных и социальных традиций, несомненно, влияет на восприятие боли человеком. У некоторых народностей роды не рассматриваются как событие, которого следует страшиться, женщина занимается своими делами почти до самого момента родов и вновь возвращается к своим обязанностям спустя несколько часов после рождения ребенка. В других общественных формированиях, что наблюдается гораздо чаще, женщин настраивают на ожидание «ужасной» боли, и она действительно испытывает ее, как будто роды являются тяжелой болезнью. У животных отношение к боли тоже может видоизменяться, например, в результате тренировки. В серии опытов И.П.Павлов обнаружил, что собаки, постоянно получавшие пищу сразу после удара электрическим током, переставали проявлять признаки ощущаемой боли по мере выработки условного рефлекса.

G.K.Beecher (1959 г.), изучавший восприятие боли во время Второй мировой войны, обнаружил, что солдатам, раненным в бою, значительно реже требовался морфин, чем гражданским лицам в послеоперационном периоде. Основную причину этого автор видел в том, что раненый солдат испытывал облегчение, благодарность судьбе и даже эйфорию из-за того, что ему удалось уйти живым с поля боя. В мирное время серьезная хирургическая операция – это источник депрессии и пессимизма для пациента. Даже простое внушение может изменить восприятие боли. Если испытуемому давать в качестве обезболивающего средства плацебо, у некоторых людей боль действительно уменьшится. Другим примером является значительное повышение толерантности к боли под влиянием гипноза [3].

### Антиноцицептивная система

В основе вышеуказанных феноменов лежат определенные физиологические (биохимические) механизмы, которые являются элементами антиноцицептивной системы. Главной теорией механизма регуляции болевой чувствительности является теория «воротного контроля», предложенная R.Melzack, P.D.Wall (1965, 1980 г.), смысл которой заключается в том, что на уровне нейронов заднего рога спинного мозга импульсация, идущая по первичным афферентам, может тормозиться или амплифицироваться на основе механизма пресинаптического торможения или облегчения [12]. В 1998 г. R.Melzack предложил нейроматриксную теорию боли, согласно которой болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейрональных цепях ЦНС (преимущественно в лимбической системе). Нейроматрикс представляет собой обширную сеть нейронов, образующих функциональные петли между таламусом и корой, корой и лимбической системой. Синаптические связи в этой нейронной сети генетически детерминированы и в некотором смысле составляют материнскую «матрицу», генерирующую, воспроизводящую и модулирующую сенсорную информацию. Нейронные петли дивергируют, т.е. расходятся в пространстве и формируют 3 основных компонента нейроматрикса – нейромодули, в которых ведется одновременная параллельная обработка афферентных импульсов. Нейромодули соответствуют 3 главным психологическим компонентам болевого ощущения: сенсорно-дискриминативному, аффективно-мотивационному и оценочно-познавательному. Обработка данных в нейромодулях завершается конвергенцией информации, взаимодействием между ни-

ми и формированием конечного результата – нейросигнатуры. Нейросигнатура представляет собой непрерывный исходящий из нейроматрикса поток генетически детерминированных и ситуационно измененных импульсов, направляющихся в следующий компонент системы – сенсорный невральный центр, в котором происходит оценка этого потока сигналов, его осознание, осмысление и накопление опыта.

К данной теории близка разрабатываемая нашей школой концепция «песочных часов», суть которой заключается в представлении о динамическом взаимодействии 2 противоположных по предназначению систем (ноцицептивной и антиноцицептивной), имеющих единый тип устройства (сегментарные и надсегментарные образования нервной системы) и формирующихся одновременно при действии на организм повреждающего фактора. Антиноцицептивная система оказывает перманентное тоническое тормозное влияние на ноцицептивную, и порог болевой чувствительности определяется уровнем активности этих систем. Большое количество структур, участвующих в работе антиноцицептивной системы с различными механизмами их активации, а также различные состояния организма, при которых возникают изменения болевой чувствительности (эмоции, гипноз, мотивации, акупунктура и т.д.), указывают на то, что антиноцицептивная система является гетерогенным образованием и имеет несколько механизмов контроля и регуляции болевой чувствительности, периферической и центральной сенситизации [4].

Деятельность различных отделов антиноцицептивной системы опосредуется различными нейрорхимическими механизмами. Среди них ведущую роль играет опиоидная регуляция болевой чувствительности. Существование в организме опиоидных рецепторов позволяет связывать не только экзогенные морфинные вещества, но и эндогенные (эндорфины и энкефалины). Эндогенная опиоидная система имеет 2 механизма влияния на опиоидные рецепторы: через активацию гипоталамических эндорфинов с последующим выделением гипофизарных эндорфинов и системным их влиянием через кровь и спинномозговую жидкость и через активацию терминалей, содержащих энкефалины и эндорфины, непосредственно на опиоидные рецепторы.

Эндогенные опиоиды, а также морфин и морфиноподобные вещества при системном введении угнетают действие аллогенных веществ типа брадикинина и простагландинов уже на уровне периферических ноцицепторов [6]. Увеличение их концентрации в области переключательных станций ноцицептивной импульсации, в частности в области заднего рога спинного мозга, вызывает снижение активности С-волокон, угнетает спонтанную и вызванную активность нейронов в ответ на ноцицептивную импульсацию, формируя состояние анальгезии. При этом угнетается выделение Р-модулятора, усиливающего возбуждение ноцицептивных интернейронов.

Кроме опиоидов антиноцицептивным эффектом обладают нейротензин, окситоцин, ангиотензин, серотонин. Нейротензин локализуется в синапсоматической фракции нервных клеток, преимущественно в студенистом веществе, вентральной покрывке и парабрахияльных ядрах, оказывая, как окситоцин и ангиотензин, угнетающее влияние на нейроны заднего рога. Большинство нейронов ядер шва являются серотонинергическими, поэтому при их активации происходит выделение серотонина в терминалях волокон нисходящего пути, идущего через дорсолатеральный канатик к нейронам заднего рога спинного мозга, что приводит к повышению порога ноцицепции. Причем в настоящее время доказана независимость опиоидного и серотонинергического механизмов регуляции болевой чувствительности [12].

Помимо вышеуказанных механизмов имеется эндогенный самостоятельный адренергический механизм антиноцицепции, связанный с активацией отрицательных эмоциогенных зон мозга, имеющий приспособительное значение, поскольку позволяет организму в стрессовых ситуациях пренебрегать воздействием ноцицептивных раздражителей и тем самым бороться за сохранение жизни: при эмоциях страха – спастись бегством, при эмоциях гнева – агрессией [12].

Суточные колебания содержания опиоидных пептидов в спинномозговой жидкости характерны для эндорфинов и лейцин-энкефалина. Энкефалиновая система, преимущественно ее метионин-энкефалический компонент, не подверженный суточным (функциональным) колебаниям активности, обеспечивает постоянство генетически заданного порога боли. Это подтверждается тем, что разрушение энкефалинергических структур гипоталамуса ведет к более резкому и продолжительному снижению порога болевой чувствительности, нежели повреждение других структур. Искусственное длительное увеличение количества опиоидных пептидов, например экзогенным введением морфиноподобных веществ в организм, вызывает состояние толерантности, обусловленное включением механизмов, контролирующих этот уровень и уменьшающих выработку эндогенных опиоидных пептидов, что приводит к развитию абстинентного синдрома [11].

Аналогичное тоническое тормозное влияние на болевую чувствительность оказывает и серотонинергический антиноцицептивный механизм. Выключение в большей или меньшей степени серотонинергического механизма приводит к гипералгезии вплоть до появления спонтанных болевых ощущений. Совокупность влияний антиноцицептивных механизмов является не простым суммированием отдельных эффектов, а сложной их интеграцией, как синергичной, так и антагонистичной, на различных уровнях ЦНС. Опиоидный и серотонинергический механизмы находятся в синергических отношениях, свидетельствующих о тесных взаимосвязях между гипоталамусом, центральным серым околосредоводопроводным веществом и ядрами шва. Более сложные взаимосвязи обнаружены между опиоидным, серотонинергическим и катехоламинным механизмами, так как действие последнего на болевую импульсацию может быть разнонаправленным.

### Диагностика

Обследование пациентов с болью обязательно включает в себя анализ тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности. Устанавливается характер изменений: нормальная, сниженная, усиленная или извращенная чувствительность. Отмеченные изменения могут быть оценены количественно, например при помощи волосков Фрея (механочувствительность) или аргонового лазера (температурная чувствительность). Большое значение отводится определению изменения временной суммации (феномен «взвинчивания», или «wind-up») и эффекту последствия, каждый из которых отражает определенный патофизиологический процесс [4].

Стреляющая пароксизмальная боль (например, при невралгии тройничного нерва) обусловлена эктопическими разрядами, генерируемыми поврежденными нервными волокнами. Возникновение эктопических разрядов связано с повышенной плотностью каналов для ионов  $Na^+$  в поврежденном нерве, и, следовательно, использование блокаторов ионных каналов (карбамазепин, нейромидин), стабилизирующих возбудимые мембраны, оправданно при данной симптоматике.

Причиной возникновения постоянной жгучей боли являются нарушения центрального торможения ноцицептивных нейронов. Данное торможение опосреду-

ется как спинальными, так и супраспинальными механизмами. В спинном мозге контроль за возбуждением ноцицептивных нейронов осуществляют  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин. Нисходящее супраспинальное торможение реализуется посредством серотонин-, норадреналин- и опиоидергических нейротрансмиттерных систем. В связи с этим назначение трициклических антидепрессантов, блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, будет эффективно подавлять жгучую постоянную боль. Аналогичный результат отмечается и у габапентина, который увеличивает синтез и концентрацию ГАМК в спинном мозге. Парестезия и дизестезия также во многом обусловлены эктопическими разрядами в поврежденных нервных волокнах. И, следовательно, назначение мексилетина – блокатора натриевых каналов – будет вполне оправданным.

Механическая аллодиния является частым симптомом у неврологических пациентов. Главным механизмом развития аллодинии является нарушение ГАМК- и глицинергического торможения ноцицептивных нейронов в дорзальных рогах спинного мозга с одновременным усилением N-метил-D-аспартат (NMDA)-опосредованного возбуждения. Поэтому использование препаратов, усиливающих ГАМКергическое торможение (габапентин) и подавляющих активность NMDA-рецепторов (кетамин), демонстрирует высокую эффективность при устранении аллодинии. Вторичная гипералгезия (снижение порогов болевой чувствительности вне зоны повреждения) возникает в результате центральной сенситизации ноцицептивных нейронов из-за усиления ноцицептивного афферентного потока, и, следовательно, торможение эктопических разрядов при помощи локального введения местных анестетиков является вполне обоснованным.

### Медикаментозная терапия

С учетом всего сказанного купирование боли практически всегда представляет значительные трудности как для пострадавшего, так и для медицинского персонала, поскольку интенсивность БС зависит от большого числа взаимосвязанных факторов. Поэтому лечение должно быть, во-первых, максимально индивидуализированным, во-вторых, комплексным, в-третьих, патогенетическим, в-четвертых, этапным и преемственным. Кроме того, лечение боли необходимо рассматривать в аспекте неотложной помощи и проведения профилактики. Ситуация осложняется тем, что на сегодняшний день фармацевтический рынок перенасыщен препаратами, претендующими на роль «идеальных убийц боли». Поэтому только критический анализ терапевтических возможностей и рисков от использования того или иного лечебного средства с точки зрения точек его приложения к регуляции болевой трафика может упорядочить спонтанный выбор лекарств и будет противовесом рекламно-инициируемой мотивации.

Батарея обезболивающих средств представлена следующими группами препаратов.

**Наркотические анальгетики** оказывают выраженное угнетающее действие на ЦНС, не сопровождающееся нарушением сознания или расстройством чувствительности. Типичным представителем данной группы является морфин, анальгезирующее действие которого обусловлено активацией энкефалинергических нейронов на уровне желатинозной субстанции нисходящего корешка тройничного нерва, задних рогов спинного мозга, в антиноцицептивной системе ствола головного мозга и гипоталамических образований. Промедол в 2–4 раза слабее, чем морфин, по анальгезирующему действию, но вызывает существенно меньше побочных явлений, действует 3–4 ч. Фентанил

в 100–400 раз эффективнее морфина, но его анальгезирующее действие продолжается 20–30 мин.

Одно из главных осложнений при применении наркотических анальгетиков – развитие толерантности (снижения эффекта) и зависимости (привыкания), которые могут появиться уже в первые дни при повторном введении препаратов.

Частичные наркотические агонисты (средства со смешанными свойствами агонистов и антагонистов опиатных рецепторов) разделяют на морфиноподобные и налорфиноподобные.

Морфиноподобные (пропирам, профадол, бупренорфин) при парентеральном введении действуют в 20–30 раз сильнее, а при приеме внутрь (сублингвально) – в 10 раз сильнее морфина, толерантность и привыкание к ним очень низкие, но эти препараты пока не получили широкого распространения. Болеутоляющее действие налорфиноподобных агонистов (пентазоцина, нальбуфина, буторфанол) продолжительнее, чем у агонистов, побочные действия выражены меньше, реже развиваются толерантность и физическая зависимость.

В России наркотические средства используются главным образом для купирования боли у онкологических больных.

**Нестероидные противовоспалительные препараты** (НПВП) представляют собой обширную и разнообразную по химическому строению группу лекарственных препаратов, широко применяющихся в неврологической практике для лечения БС. Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40% этих пациентов в возрасте старше 60 лет [1].

Эффективность НПВП обусловлена следующими механизмами их действия:

1. Предупреждение повреждения клеточных структур, уменьшение проницаемости капилляров, ограничивающее воспалительный отек.

2. Угнетение синтеза или инактивация медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и др.).

3. Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления.

4. Торможение болевого трафика в спинном мозге.

5. Ингибирование гемокоагуляции – уменьшение интенсивности свертывания в капиллярах воспаленных областей препятствует нарушению микроциркуляции.

НПВП разделяют на 4 группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ингибиторы циклооксигеназы – ЦОГ-2 является условным):

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП);
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид);
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

**Психотропные препараты** прочно занимают ведущее место в комбинированной терапии БС, что обусловлено их анальгезирующей активностью и способностью потенцировать действие обезболивающих средств. Сочетая психотропные средства с анальгетиками, можно добиться адекватного обезболивания у 80% больных. Анальгетическое действие нейролептиков обусловлено сродством к серотониновым  $5_2$ -рецепторам. Наиболее выраженным обезболивающим эффектом обладает левомепромазин (Тизерцин), галоперидол и в меньшей степени аминазин (хлорпромазин).

**Антидепрессанты** оказывают анальгетический эффект по 3 основным механизмам:

1. Купирование тревоги и страха, уменьшение психовегетативных компонентов БС.

2. Потенцирование действия анальгетиков или эндогенных опиоидных пептидов.

3. Пролонгация синаптической активности норадреналина и серотонина.

Для лечения БС в неврологии чаще всего применяются ингибиторы нейронального захвата нейромедиаторов: неселективные и селективные. К 1-й группе относятся трициклические и четырехциклические антидепрессанты. Основными представителями трициклических антидепрессантов являются амитриптилин, имипрамин и кломипрамин. Одним из основных представителей четырехциклических антидепрессантов является миансерин. Он отличается преимущественным действием на норадренергическую трансмиттерную систему. Препарат применяется при БС в дозе от 10 до 30 мг/сут.

К селективным ингибиторам обратного захвата серотонина относят флуоксетин, венфлаксин, нефазодон, сертралин, пароксетин и др. Они обладают минимальной антихолинергической и  $\alpha$ -адренергической блокирующей активностью и минимальными побочными эффектами (тошнота, рвота, тревожность и беспокойство, сексуальная дисфункция, головные боли, возбуждение).

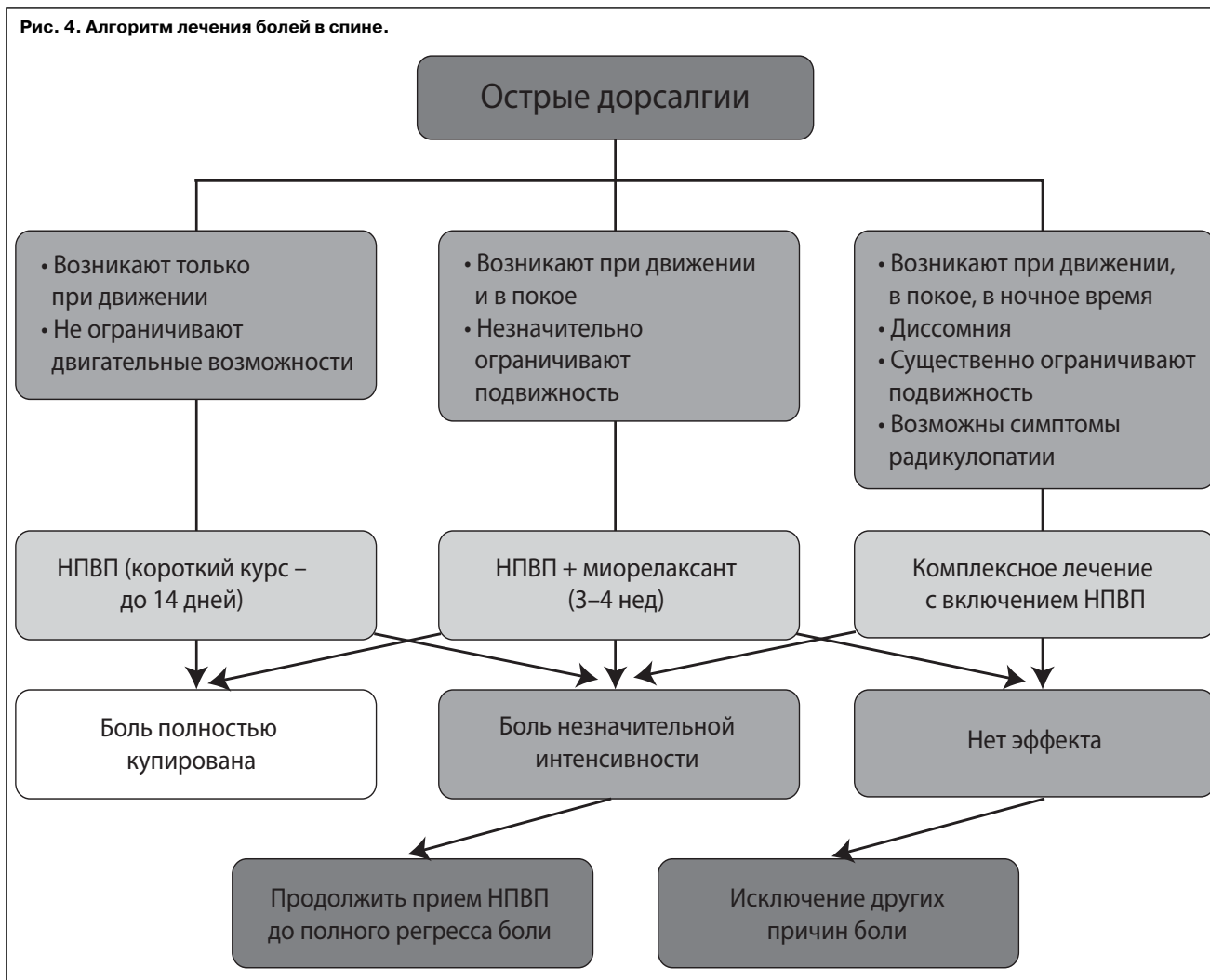
**Антиконвульсанты** в зависимости от механизма действия могут быть разделены на 3 класса:

- блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (фенитоин, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин);
- препараты, усиливающие ГАМКергическую нейромедиацию (бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, оксигутират натрия);
- препараты, блокирующие выделение возбуждающих аминокислот (ламотриджин).

Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (фенитоин, карбамазепин), достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижением возбудимости центральных нейронов. Эффективность карбамазепина доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической невропатией, фантомно-болевым синдромом. Фенитоин также устраняет болевые проявления у пациентов с невралгией тройничного нерва и диабетической невропатией, однако он менее эффективен, чем карбамазепин, и в большей степени вызывает сонливость и двигательные расстройства.

Ламотриджин, ингибируя потенциалзависимые натриевые каналы, блокирует выделение возбуждающих аминокислот из центральных терминалей ноцицепторов и тем самым снижает сенситизацию ноцицептивных нейронов. Его терапевтическая эффективность доказана у пациентов с невралгией тройничного нерва, диабетической невропатией, центральными БС.

Однако существуют отдельные БС, нуждающиеся в **специфическом лечении**. Например, постгерпетическая невралгия, которая, как правило, не поддается обычной терапии, если своевременно не предприняты профилактические меры. Клинические проявления постгерпетической невралгии обусловлены повреждениями, вызываемыми иммунными реакциями в периферических нервных волокнах, нейронах дорзальных ганглиев и дорзальных корешках. Последние связывают со способностью вируса варицелла-зостер к репликации даже в латентную (постклиническую) фазу опоясывающего лишая с последующей продукцией особых гликопротеинов. Стимуляция гликопротеинами клеточных и гуморальных иммунных реакций приводит к повреждению нервных структур и возникновению в них эктопических разрядов и сенситизации ноцицепторов. P.Hugler, P.Siebrecht, K.Hoffmann и соавт. (2004 г.) представили данные о влиянии на развитие постгерпетической невралгии профилактического



внутривенного введения специфического варицелла-зостер-гипериммунного глобулина.

Учитывая огромное количество препаратов, оказывающих обезболивающее действие, наибольшие трудности при лечении пострадавших с БС представляет выбор стратегии или алгоритма терапии. Поэтому разработка стандартизированных схем для лечения различных БС имеет огромное значение не только для неврологии, но и для других специальностей. На рис. 4 приведен примерный алгоритм лечения острых вертебральных болей в спине.

### Немедикаментозная терапия

Существенную роль при лечении БС играют **физиотерапевтические методы и блокады**. Физические и бальнеологические лечебные факторы позволяют селективно активизировать периферические и/или центральные нисходящие звенья антиноцицептивной системы, что в конечном итоге позволяет уменьшить восходящую болевую импульсацию так, что нарушается пропорциональность болевых ощущений и ноцицептивного входного потока.

Купирование БС приносит электрофорез 5–10% раствора новокаина, который проводится по продольной методике по ходу нервов верхних или нижних конечностей. Целесообразно проводить электрофорез новокаина после применения УВЧ-терапии на область шейных или поясничных симпатических узлов, так как она создает лучшие условия для последующего проникновения в организм ионов различных лекарственных веществ [13].

Широкое применение в лечении боли получили грязевые аппликации невысокой температуры на пора-

женную конечность и по внеочаговой методике на шейную или поясничную часть спинного мозга и соответствующие узлы пограничного симпатического ствола.

Одним из качественно новых перспективных подходов к решению проблемы хронических БС в настоящее время является применение методов **нейромодуляции** – малоинвазивные методы оперативных вмешательств, связанные с электрической или медиаторной стимуляцией различных отделов нервной системы.

Все методы противоболевой электростимуляции можно разделить на несколько типов:

- хроническая чрескожная стимуляция периферических нервных стволов и спинного мозга;
- хроническая эпидуральная электростимуляция задних столбов спинного мозга с применением экстракорпоральных генераторов или полностью имплантируемых систем;
- хроническая эпидуральная электростимуляция коры головного мозга;
- хроническая электростимуляция глубоких антиноцицептивных структур головного мозга (периаквадуктальное, перивентрикулярное серое вещество, задненижнее серое вещество гипоталамуса и др.).

Дозированное автоматическое подоболочечное введение анальгетиков и анестетиков позволяет проводить длительное обезболивание при минимуме побочных эффектов. Так, интраспинальное введение морфина позволяет значительно снизить его дозу, что дает возможность избежать наркотической зависимости и нивелировать побочные эффекты, связанные с длительным применением морфина.

В последние годы в практической медицине все чаще применяются **нетрадиционные методы обезболивания**. Одни из них (акупунктура) применялись в народной медицине с давних времен, но не получили должного официального признания, так как не имели общепризнанного научного объяснения, другие, например сенсорная стимуляция (вибрация, электростимуляция спинного мозга и др.), использовались лишь эпизодически и также не имели достаточного научного обоснования, и, наконец, третьи, в частности чрескожная электро- и магнито-нейростимуляция, стали применяться лишь в последнее время на основе концепции активации антиноцицептивной системы.

Таким образом, в основе оптимизации лечения БС лежит целенаправленное контролируемое воздействие на нейрофизиологические и нейрохимические механизмы боли. Дифференциальная диагностика БС должна строиться в соответствии с основными канонами классической неврологии по топико-нозологическому принципу. В основе комбинированной терапии пострадавших указанного профиля находятся НПВП, которые следует отбирать по критерию соответствия значимости анальгетического эффекта и рисков осложнений (например, нимесулид).

#### Литература

1. Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Патогенетическое лечение болевых синдромов в неврологической практике: трудности и перспективы. *Справ. поликлин. врача*. 2006; 7: 52–8.
2. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем*. М.: Медицина, 1975; с. 43–6.
3. Калужный Л.В. *Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности*. М.: Медицина, 1984; с. 34–8.
4. Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Болевые синдромы в неврологической практике. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 9: 80–9.
5. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Медьна О.Д. К вопросу о патогенезе некоторых болевых синдромов в неврологии. *Клин. патофизиология*. 2005; 2 (1): 17–24.
6. Jensen TS et al. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 1–11.
7. Gallagher RM. Neuropathic pain: the global challenge. *Pain Med* 2004; 5 (Suppl. 1): 1–2.
8. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways that Modulate Pain. *J Clin Neurophys* 1997; 14: 2–31.
9. Pasero C. Challenges in pain assessment. *J Perianesth Nurs* 2009; 24: 50–4.
10. Al-Chaer ED, Traub RJ. Biological basis of visceral pain: recent developments. *Pain* 2002; 96: 221.
11. Dworkin RH et al. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524–34.
12. Apkarian AV, Bushnell MC, Freede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9 (4): 463–84.
13. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. *Боль*. 2003; 1: 5–12.
14. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 19 (150): 971–9.



# Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений

В.В.Захаров

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

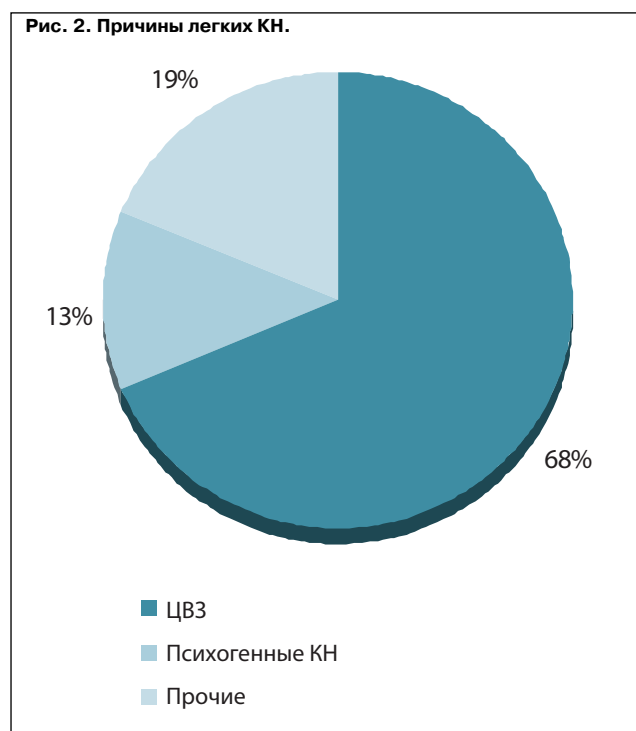
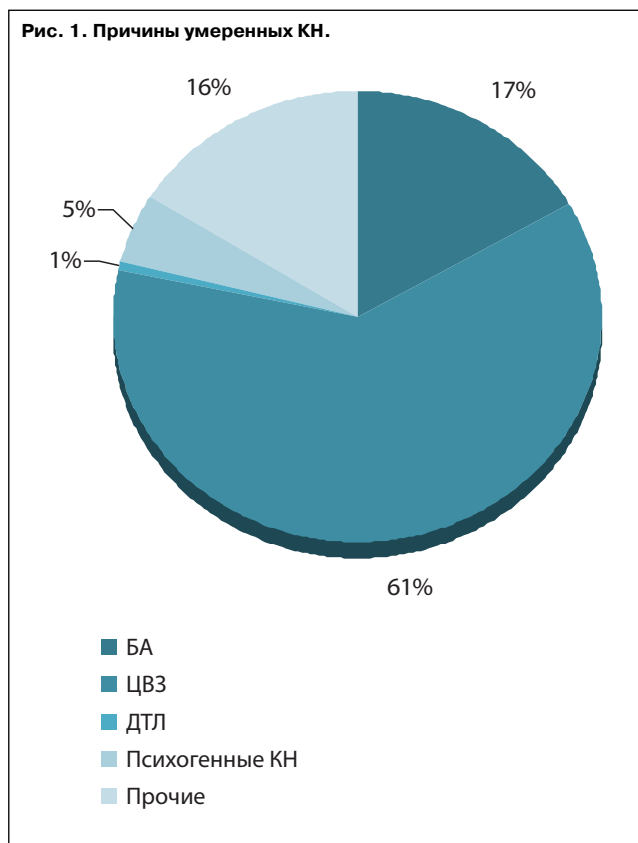
Актуальность проблемы нарушений высших психических функций для неврологов, психиатров и врачей других специальностей не вызывает сомнений. Когнитивные расстройства лишают пациента профессиональной и социально-бытовой компетентности, приводят к значительному эмоциональному дистрессу как у самого пациента, так и у окружающих его лиц. Чрезвычайно велики экономические потери общества в связи с когнитивными расстройствами, вызванные не только расходами на лечение и уход (прямыми расходами), но и вынужденным отказом родственников от профессиональной или иной общественно полезной деятельности. Пациенты с когнитивными нарушениями (КН) хуже выполняют рекомендации врачей по лечению сопутствующих заболеваний и в целом характеризуются более высокими показателями смертности, чем сверстники с нормальными когнитивными функциями. Следует отметить, что КН могут дезадаптировать пациентов в большей степени, чем двигательные и другие неврологические расстройства. К примеру, пациент с нижним парапарезом благодаря креслу-каталке может вернуть себе способность к передвижению и в ряде случаев может продолжать вести активный образ жизни, в то время как для пациентов с когнитивными расстройствами использование каких-либо вспомогательных приспособлений абсолютно невозможно [1].

Распространенность КН весьма велика, особенно среди лиц пожилого возраста. По данным сплошных популяционных исследований, 15–25% лиц старше

65 лет имеют когнитивные расстройства, выходящие за пределы возрастной нормы [2, 3]. Еще более велика распространенность когнитивных расстройств среди неврологических пациентов. Скрининг КН с помощью наиболее простых экспресс-методик на амбулаторном неврологическом приеме показал, что не менее 70% пациентов пожилого возраста, обратившихся к врачу по какой-либо причине, имеют КН различной степени выраженности [4].

С практических позиций очень важна оценка тяжести КН. Наибольшую медико-социальную значимость, безусловно, имеют выраженные КН (деменция), так как такие пациенты инвалидизированы из-за когнитивной недостаточности. Однако деменция крайне редко развивается быстро. Как правило, слабоумие является результатом многолетнего течения патологического процесса. Начальные стадии дементирующих заболеваний длительное время могут быть бессимптомными. Так, по некоторым данным бессимптомный период самого частого дементирующего заболевания – болезни Альцгеймера (БА) – продолжается в течение не менее 10 лет. За бессимптомным периодом болезни обычно длится продромальный период, который также может измеряться годами. В это время имеются жалобы и объективные признаки когнитивной недостаточности, однако пациенты сохраняют независимость и самостоятельность. Очевидно, что наибольшие перспективы имеет лечение начальных стадий когнитивной недостаточности, когда потенциально можно предотвратить или отсрочить наступление деменции [5, 6].

Согласно классификации академика Н.Н.Яхно выделяют легкие, умеренные и выраженные КН [1]. Легкие КН присутствуют на самых начальных симптомных стадиях церебральных заболеваний. Они представ-





**Таблица 1. Базисная терапия деменции**

Группа препаратов	Препараты
Ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы	Донепезил, ривастигмин, галантамин, ипидакрин
Блокаторы НМДА-рецепторов	Мемантин

**Таблица 2. Медикаментозная терапия легких и умеренных КН**

Группа препаратов	Препараты
Дофаминергические и норадренергические препараты	Проноран
Вазоактивные препараты	Винпоцетин, экстракт гинкго билоба, пентоксифиллин, ницерголин, дигидроэргокриптин
Нейрометаболические препараты	Пирацетам и другие производные пирролидона, Церебролизин, Актовегин, цитиколин, этилметилдигидропиридина сукцинат и др.

ляют собой уменьшение толерантности к мнестико-интеллектуальным нагрузкам: пациенты быстрее устают, часто жалуются на снижение умственной работоспособности или уровня концентрации внимания, которое возникает на фоне утомления. В то же самое время объективное нейропсихологическое исследование может не выявлять отклонений от среднестатистических нормативов, или эти отклонения незначительны (так называемые субъективные когнитивные расстройства).

Умеренные КН представляют собой уже сформировавшийся клинически очерченный синдром, который, однако, не лишает пациента самостоятельности. При умеренных КН имеются жалобы когнитивного характера (которые высказывает либо сам пациент, либо окружающие его лица) и объективное подтверждение этих жалоб, т.е. результаты нейропсихологических тестов отклоняются от среднестатистических показателей. Как уже было сказано выше, пациенты с умеренными КН сохраняют самостоятельность, профессиональные и социально-бытовые компетенции, но повседневная деятельность требует от них больших усилий и сопровождается большим, чем в норме, психофизиологическим напряжением. Особенные трудности пациенты испытывают в непривычных для себя видах деятельности [1, 6].

Главным диагностическим критерием выраженных КН (в том числе деменции) являются ограничения в повседневной жизни вследствие расстройств высших психических функций и формирование хотя бы частичной зависимости от окружающих. Пациенты с выраженными КН не могут продолжать работать в прежнем объеме и качестве, хуже справляются со своими семейными и социально-бытовыми обязанностями [1, 6].

Расстройства когнитивных функций – это полиэтиологический синдром, который развивается в результате различных заболеваний головного мозга. Однако нозологическая диагностика когнитивных расстройств не всегда проста на стадии легких и умеренных КН из-за их мягкости и, следовательно, стертости клинической картины. Нередко определенный нозологический диагноз можно установить лишь в процессе динамического наблюдения за пациентом. Зарубежными авторами высказывается мнение, что в структуре умеренных КН, как и в структуре деменции, наибольший удельный вес занимает БА [6]. Однако по результатам анализа базы данных лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова самой частой причиной как легких, так и умеренных когнитивных расстройств в российской популяции являются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – инсульт и хрони-

ческие формы недостаточности мозгового кровообращения (рис. 1, 2) [7]. Впрочем, к этим данным следует относиться с осторожностью, так как клинически крайне трудно заподозрить нейродегенеративный процесс в отсутствие деменции.

Однако подходы к ведению пациентов с КН в настоящее время в меньшей степени зависят от их этиологии, но определяются главным образом тяжестью КН. Это объясняется отсутствием патогенетической терапии основных нозологических форм КН, таких как БА, деменция с тельцами Леви (ДТЛ), лобно-височная дегенерация (ЛВД) и другие нейродегенеративные заболевания. В то же время данные исследований свидетельствуют о разном ответе на проводимую терапию у пациентов с легкими и умеренными (недементными) и с выраженными КН (деменцией) [8].

При деменции, связанной с БА, цереброваскулярной патологией и дегенеративным процессом с тельцами Леви, препаратами 1-го выбора являются ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы и мемантин (табл. 1) [9]. При легких и умеренных КН, не достигающих выраженности деменции, лечение начинают с дофаминергических, норадренергических, вазоактивных и нейрометаболических препаратов (табл. 2) [10]. На этапе легких и умеренных КН, а также начальных стадиях деменции показаны немедикаментозные методы улучшения когнитивных функций в виде рационального питания, когнитивного тренинга и физических упражнений.

### КН и характер питания

По ретроспективным данным, приверженность так называемой средиземноморской диете уменьшает риск развития деменции в пожилом возрасте [11, 12]. Средиземноморская диета включает ежедневное употребление овощей и фруктов, включение в рацион не реже одного раза в неделю морепродуктов, употребление цитрусовых и оливкового масла. Профилактические свойства средиземноморской диеты, вероятно, связаны с повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот и природных антиоксидантов (витамины С и Е), что влияет как на сосудистые факторы риска, так и на нейродегенеративный процесс. Вероятно, различие в пищевых пристрастиях объясняет различия в распространенности КН в северных и южных странах [2, 3]. В то же время проспективные исследования медикаментозных препаратов, содержащих витамины, не показало достоверного влияния на выраженность КН или степень риска деменции [13].

### Физическая активность и КН

Имеются многочисленные свидетельства благоприятного эффекта физической активности в отношении когнитивных функций. Так, согласно азиатско-тихоокеанскому исследованию (Honolulu-Asia Aging Study) пешие прогулки (не менее 2 миль в день) уменьшают риск деменции приблизительно в 2 раза, в том числе у генетически предрасположенных лиц [14]. S.Rovio и соавт. показали, что аэробные физические упражнения в среднем возрасте (не менее 2 раз в неделю) также уменьшают риск КН [15]. Согласно канадскому исследованию высокий уровень физической деятельности связан с уменьшением риска как КН в целом, так и деменции в частности [16].

Точного объяснения влияния физической активности на когнитивные функции не существует. Предполагается несколько механизмов. Во-первых, физическая активность способствует уменьшению индекса массы тела, в то время как абдоминальное ожирение является установленным фактором риска КН. Во-вторых, умеренная физическая активность способствует профилактике многих сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, уменьшает риск развития сосудистых

КН. Кроме того, обсуждается прямой нейропротективный эффект физических упражнений. Так, по данным S.Colcombe и соавт., при использовании нейровизуализации с морфометрической методикой было показано, что физическая активность способствует замедлению темпа церебральной атрофии [17].

### Уровень образования и КН

Существуют противоречивые данные о связи уровня образования и интеллектуальной активности в течение жизни с развитием КН. В канадском исследовании было показано, что риск деменции в 2 раза выше у лиц с уровнем образования менее 6 лет по сравнению с лицами с уровнем образования 13 лет и более [18]. С этим согласуются результаты работы французских исследователей, которые свидетельствуют, что у фермеров и работников сферы обслуживания КН встречаются достоверно чаще, чем среди лиц интеллектуального труда [19].

Данные наблюдения обычно трактуются с позиций концепции «когнитивного резерва». Предполагается, что более высокий уровень образования и интеллектуальных способностей в преморбиде способствует более длительному состоянию компенсации на начальных этапах дементирующего процесса. Так, в исследовании Y.Stern и соавт. было показано, что при одинаковой выраженности КН изменения в мозге у лиц с менее высоким уровнем образования были значительно мягче, т.е. возможности компенсации у данных лиц существенно меньше [20].

В то же время в Рочестерском эпидемиологическом исследовании не было показано связи между уровнем образования, профессией и риском когнитивных расстройств [21].

Гипотеза «когнитивного резерва» не может объяснить все имеющиеся данные. Так, в Исследовании монахинь (Nun study) была найдена достоверная отрицательная корреляция между качеством раскрытия темы в школьных сочинениях, написанных в старших классах, и наличием церебральных альцгеймеровских патоморфологических изменений (сенильные бляшки, нейрофибрилярные клубочки) в пожилом возрасте. Любопытно, что отсутствовала подобная связь с числом орфографических и грамматических ошибок [22]. Связь лингвистических способностей в молодости с церебральными морфологическими изменениями в пожилом возрасте может свидетельствовать о прямом нейропротективном эффекте интеллектуальной активности. Однако возможно и другое объяснение: генетическая предрасположенность к нейродегенеративным заболеваниям может иметь очень ранние субклинические проявления в виде, в частности, недостаточной выразительности речи. Неслучайно многие родственники пациентов с БА сообщают врачу, что пациент всю жизнь был рассеянным и забывчивым.

### Когнитивный тренинг

Когнитивный тренинг представляет собой специальные программы тренировки памяти, внимания и других когнитивных функций, направленные на поддержание оптимального уровня мнестико-интеллектуальной деятельности. Данные программы включают специальные методики, направленные на повышение мотивации пациента к запоминанию и воспроизведению, обучение эффективным стратегиям запоминания (так называемым мнемоническим приемам). Благоприятный эффект оказывают также упражнения, развивающие способность длительно поддерживать надлежащий уровень внимания, активное включение эмоциональной поддержки (как известно, эмоционально окрашенная информация запоминается лучше) и воображения. В то же время механическое заучивание какой-либо информации (например, стихов), разгадыва-

ние кроссвордов, как свидетельствуют многие работы, малоэффективно [23–25].

Когнитивный тренинг показан как здоровым пожилым с целью профилактики, так и лицам с начальными стадиями когнитивной недостаточности. По данным международных исследований, эффективность систематической тренировки памяти и внимания доказана у пациентов с легкой деменцией, а также при недементных (легких и умеренных) КН [23–25]. По нашему опыту трехмесячная программа когнитивного тренинга способствовала умеренному улучшению когнитивных функций у пациентов с легкой сосудистой деменцией.

### Ацетилхолинергическая и глутаматергическая терапия

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), согласно общепринятым международным рекомендациям, показаны при БА с синдромом деменции легкой и умеренной выраженности. Есть также положительный опыт использования данных препаратов при сосудистой деменции, смешанной сосудисто-дегенеративной патологии, ДТЛ, болезни Паркинсона с деменцией. Предпринимались исследования эффективности данных препаратов при умеренных КН. На фоне длительного (2–3 года) использования донепезила и галантамина отмечалось достоверное улучшение когнитивных функций у данной категории пациентов, что, однако, не приводило к снижению заболеваемости деменцией [8, 9].

Для лечения деменции также широко используется антагонист N-метил-D-аспартат (НМДА)-рецепторов мемантин. Исследования влияния долгосрочного применения данного препарата на заболеваемость деменцией не проводилось. Однако по нашему опыту препарат может оказывать положительный симптоматический эффект в отношении выраженности расстройств при синдроме умеренных КН [26].

### Вазоактивная терапия

При сосудистой этиологии или при наличии значимого сосудистого этиологического компонента КН целесообразны мероприятия, направленные на оптимизацию церебрального кровотока. В первую очередь речь идет о максимально возможной компенсации базисного сосудистого заболевания. По соответствующим показаниям проводится антигипертензивная, гиполлипидемическая, антитромбоцитарная терапия. Есть данные, что адекватное лечение базисного сосудистого заболевания способствует вторичной профилактике нарастания выраженности КН [27–31]. Однако симптоматический эффект данной терапии в отношении уже имеющихся КН требует дальнейших уточнений. В то же время положительный симптоматический эффект в отношении когнитивных функций описан у препаратов, воздействующих на церебральную микроциркуляцию (см. табл. 2).

### Нейрометаболическая терапия

К так называемым нейрометаболическим препаратам (см. табл. 2) относятся лекарственные средства, воздействующие на различные аспекты нейронального метаболизма: утилизацию глюкозы и кислорода, процессы перекисного окисления липидов, трансмембранный транспорт, синтез белков и нейротрансмиттеров. На фоне их применения отмечается изменение функциональных свойств нейронов, образование внутриклеточных органелл, рост дендритов и образование новых синапсов. Воздействие нейрометаболических препаратов неспецифично: их эффективность отмечается как при ряде физиологических состояний (естественные возрастные изменения когнитивных функций, утомление), так и при заболеваниях головного мозга (инсульт, хроническая недостаточность моз-

гового кровообращения, нейродегенеративный процесс). При этом отмечается улучшение, прежде всего, концентрации внимания, памяти, нейродинамики когнитивных процессов [10].

### Дофаминергическая и норадренергическая терапия

Весьма перспективным терапевтическим подходом к легким и умеренным КН различной этиологии является воздействие на дофаминергическую и норадренергическую нейротрансмиттерные системы. Когнитивные функции являются интегративными функциями головного мозга: когнитивный процессинг обеспечивается взаимодействием различных церебральных отделов. В обеспечении данного взаимодействия процессы синаптической передачи, опосредованные различными нейротрансмиттерами, играют ключевую роль. Как уже говорилось выше, в лечении деменции наиболее хорошо зарекомендовали себя ацетилхолинергические и глутаматергические препараты. В то же время на этапе недементных КН их эффект менее выражен, что может отражать различную нейрохимию выраженных и менее выраженных КН.

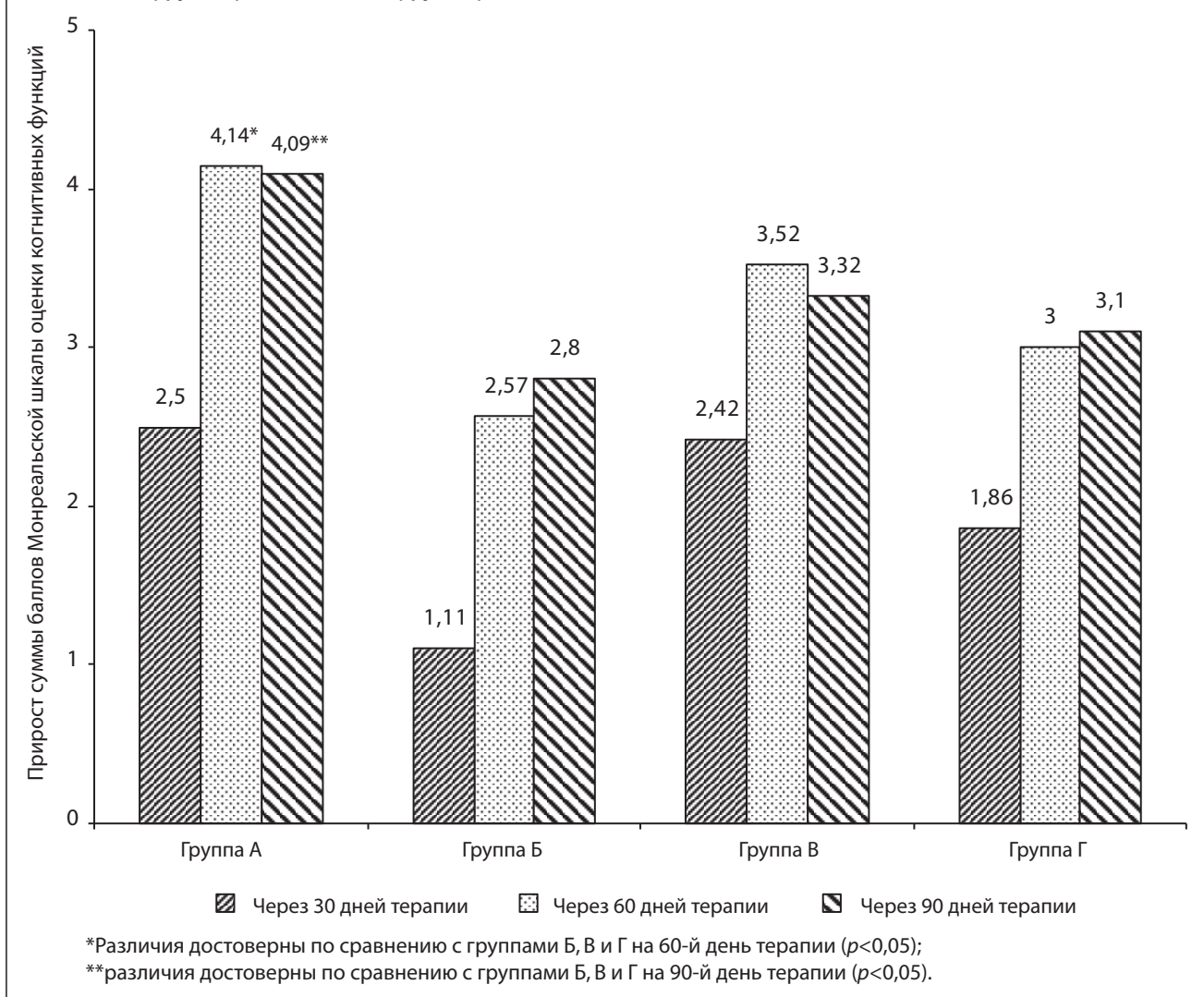
В последние годы была показана значительная роль изменений в дофаминергической и норадренергической системах в патогенезе легких и умеренных КН. Как известно, дофаминергическая и норадренергическая медиация играет важную роль в обеспечении когнитивных функций [32, 33]. Так, дофаминергические проекции из ствола мозга в лобные доли (мезокортикальный дофаминергический путь) участвуют в обеспечении процессов программирования и контроля, за которые отвечает лобная кора [32, 34, 35]. Церебральная норадренергическая система (проекции голубоватого ядра в различные корковые отделы) связана с процессами памяти и внимания [33].

Препаратом, оказывающим как дофаминергический, так и норадренергический эффект, является пирибедил (Проноран, «Лаборатории Сервье»). Проноран действует как прямой агонист D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов к дофамину и как антагонист пресинаптических α<sub>2</sub>-адренорецепторов, усиливающий активность церебральной норадренергической системы. Кроме того, по данным экспериментальных методов исследования, на фоне применения Пронорана увеличивается церебральное и периферическое кровоснабжение, что создает дополнительные преимущества при лечении пациентов с КН сосудистой этиологии [36, 37].

По данным международных исследований, на фоне применения Пронорана отмечается положительная динамика показателей памяти, концентрации внимания, активности и гибкости интеллектуальных процессов, а также регресс субъективных неврологических симптомов: головной боли, несистемного головокружения, повышенной утомляемости и т.д. [36, 37]. Так, D.Nagaradia и S.Jayashree (2001 г.) использовали Проноран у 60 пациентов с синдромом умеренных КН в двойном слепом клиническом исследовании и получили более чем двукратное увеличение частоты когнитивного улучшения по краткой шкале оценки психического статуса по сравнению с плацебо [38]. По нашим данным, терапия Пронораном способствует улучшению прежде всего в сфере памяти, внимания, абстрактного мышления и психомоторных способностей [39].

В 2004–2005 гг. эффективность Пронорана в виде монотерапии и в сочетании с сосудистой и/или нейрометаболической терапией оценивалась в рамках широкой наблюдательной программы ПРОМЕТЕЙ. Терапией получали 574 пациента в возрасте от 60 до 89 лет, средний возраст – 69,5±5,5 года, с легкими или умеренными КН. Было зафиксировано статистически значимое улучшение результата краткой шкалы оценки психического статуса и теста рисования часов, которое от-

**Рис. 3.** Прирост баллов в мокатесте на фоне терапии Пронораном (группа А), пирацетамом (группа Б), стандартным экстрактом гинкго билоба (группа В) и винпоцетином (группа Г).



мечалось уже на 6-й неделе лечения и еще более увеличивалось к окончанию 12-недельного наблюдения [4]. Важно подчеркнуть, что не было достоверной разницы между монотерапией Пронораном и комбинацией данного препарата с другими лекарственными средствами. Это свидетельствует, что когнитивное улучшение было связано в первую очередь с воздействием на дофаминергическую и норадренергическую системы.

Сопоставление эффективности Пронорана с вазоактивной и нейрометаболической терапией проводилось в рамках исследования ФУЭТЕ. Наблюдались 189 пациентов, из них 139 женщин и 57 мужчин, в возрасте от 42 до 82 лет, средний возраст –  $63,6 \pm 8,5$  года, с легкими или умеренными когнитивными расстройствами на фоне артериальной гипертензии или церебрального атеросклероза. Пациенты были распределены на 4 группы, сопоставимые по полу, возрасту, образованию и выраженности КН. Первая группа получала Проноран, 2-я – пирацетам, 3-я – стандартный экстракт гинкго билоба и 4-я – винпоцетин. Срок наблюдения составил 3 мес. На фоне проводимой терапии отмечался регресс как субъективных, так и объективных когнитивных расстройств во всех сравниваемых терапевтических группах. Однако величина терапевтического эффекта начиная со 2-го месяца наблюдения была достоверно большей в группе Пронорана (рис. 3) [22].

Важными преимуществами Пронорана являются удобство применения (1 таблетка 1 раз в день) и хороший профиль безопасности и переносимости. Риск

возникновения нежелательных явлений (сонливость, небольшое снижение артериального давления) крайне невелик.

Таким образом, когнитивные расстройства различной этиологии требуют комплексного подхода с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных средств. Такой комплексный подход позволяет улучшить качество жизни пациентов и их родственников и максимально отсрочить развитие тяжелых осложнений. При этом целесообразно как можно более раннее начало терапевтических мероприятий.

**Литература**

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2005; 11 (Прил. 1): 4–12.
2. DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 775–82.
3. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL et al Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 1997; 349: 1793–6.
4. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврол. журн. 2006; 11: 27–32.
5. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2002; с. 85.
6. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd, 2001; 56.
7. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 2: 30–4.

8. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. *Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (7): 892.
9. Левин О.С. *Диагностика и лечение деменции в клинической практике.* М.: МЕДпресс-информ, 2010; с. 256.
10. Преображенская И.С. *Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии.* *Фарматека.* 2013; s4–13: 14–8.
11. Scrameas N, Stern Y, Tang MX et al. *Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease.* *Ann Neurol* 2006; 59 (6): 877–9.
12. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A et al. *Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5 year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging.* *Neurobiol Aging* 2006; 27 (11): 1694–704.
13. *Heart Protection Study collaborative Group.* MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33.
14. Abbott RD, White RD, Ross GW et al. *Walking and dementia in physically capable elderly men.* *J Am Med Assoc* 2004; 292 (12): 1447–53.
15. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL et al. *Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease.* *Lancet Neurol* 2005; 4 (11): 705–11.
16. Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al. *Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons.* *Arch Neurol* 2001; 58 (3): 498–504.
17. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N et al. *Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans.* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58 (2): 176–80.
18. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. *Mapping the connection between education and dementia.* *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29 (2): 127–41.
19. Dartigues JF, Gagnon M, Letenneur L et al. *Principal life-time occupation and cognitive impairment in French elderly cohort (PAQUID).* *Am J Epidemiol* 1992; 135 (9): 981–8.
20. Stern Y, Alexander GE, Probovnik I, Mayeux R. *Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in AD.* *Ann Neurol*; 32 (3): 371–5.
21. Beard CM, Kokmen E, Offord KP, Kurland LT. *Lack of association between Alzheimer's disease and education, marital status or living arrangement.* *Neurology* 1992; 42 (11): 2063–5.
22. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA et al. *Linguistic ability in early life and cognitive function AD in late life: findings from the Nun Study.* *Ann NY Acad Sci* 2000; 903: 34–8.
23. Olazaran J, Muniz R, Reisberg B et al. *Benefit of cognitive-motor intervention in MCI and mild-to-moderate AD.* *Neurology* 2004; 63 (12): 2348–53.
24. Rapp S, Brenes G, Marsb AP. *Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study.* *Aging and mental health* 2002; 6 (1): 5–11.
25. Smidt IW, Berg IG, Deelman BG. *Memory training for remembering names: initial results in the healthy elderly.* *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1997; 28 (4): 155–62.
26. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. *Эффективность акатинила мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения.* *Неврол. журн.* 2010; 15 (2): 52–8.
27. Tzourio C, Andersen C, Chapman N et al. *Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease.* *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
28. Scradler J, Luder S, Kulschevski A et al. *Morbidity and mortality after stroke – Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES).* *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
29. Forette F, Seux ML, Staessen J et al. *Prevention of dementia in randomized placebo-controlled systolic hypertension in Europe (SYS-EUR) trial.* *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
30. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. *Is the cognitive function of older patients affected by anti-hypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults.* *Br J Med* 1992; 304: 405–12.
31. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. *Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией.* *Неврология, нейронпсихиатрия, психосоматика.* 2011; 1: 27–33.
32. DeKeyser J, Herregodts P, Ebinger G. *The mesoneocortical dopamine neuron system.* *Neurology* 1990; 40: 1660–2.
33. Aston-Jones G, Rajkowsky J, Cohen J. *Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility.* *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1309–20.
34. Bäckman L, Ginovart N, Dixon R et al. *Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system.* *Am J Psychiatry* 2000; 157: 635–7.
35. Volkow N, Wang G, Fowler J et al. *Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging.* *Ann Neurol* 1998; 44 (1): 143–7.
36. Bille J, Bukivsky JV, de Ferron A et al. *Decline cerebral et thérapeutique: une étude clinique multicentrique de Trivastal 50 retard en Neuro-Geriatrie.* *Psych Med* 1986; 18: 609–26.
37. Scholing WE. *A double-blind study using psychometric tests Trivastal versus a reference compound.* *Temp Medical* 1982; 114.
38. Nagaraja D, Jayashree S. *Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment.* *Am J Psychiatry* 2001; 158 (9): 1517–9.
39. Захаров В.В., Локишина А.Б. *Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией.* *Неврол. журн.* 2004; 2: 30–5.
40. Яхно Н.Н., Захаров В.В. *Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом.* *Неврол. журн.* 2012; 4: 49–55.



# Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте

А.П.Скороходов, А.А.Дудина, Е.А.Колесникова

ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко Минздрава России

## Состояние вопроса

В структуре общей смертности в Российской Федерации острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают 2-е место после ишемической болезни сердца и составляют 21,4%, а инвалидизация после перенесенного инсульта достигает показателя 3,2 на 10 000 населения, занимая 1-е место среди всех причин стойкой утраты трудоспособности. Заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) неуклонно растет и составляет 2,5–3,0 случая на 1000 населения в год. В популяции лиц старше 50–55 лет частота мозговых инсультов увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем десятилетии жизни [1]. Становится понятным интерес к проблемам фармакотерапии пациентов с ОНМК. В лечении острого периода ИИ широко используются реперфузия и нейропротекция [2]. Для нейропротекции при ИИ уже длительное время используется церебролизин [3, 4], а в последнее десятилетие активно стал применяться отечественный препарат – Кортексин® [5–8].

## Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности применения церебролизина и Кортексина в качестве нейропротекторов в терапии пациентов с ИИ в остром периоде (поступление в клинику в 1-е сутки от начала заболевания).

## Материал и методы

Обследованы и пролечены 102 пациента (76 мужчин и 26 женщин), средний возраст больных, поступивших в нейрососудистое отделение Городской клинической

больницы скорой медицинской помощи №1 г. Воронежа с диагнозом «инфаркт мозга в каротидном бассейне», составляет  $59,9 \pm 0,7$  года. Диагноз – «первичный атеротромботический ИИ средней тяжести в каротидном бассейне» – имел подтверждение клинически проведенной компьютерной томографией головного мозга, данными ультразвуковой доплерографии сосудов мозга. Клиническая симптоматика ИИ обусловлена размерами и локализацией очага инфаркта мозга. В исследование включены пациенты с ИИ средней тяжести по классификации Е.И.Гусева. У всех больных при поступлении в стационар отсутствовали нарушения сознания, эпилептические припадки, менингеальный симптомокомплекс, симптомы дислокации и вклинения головного мозга, а также нарушения жизненно важных функций (дыхание и сердечная деятельность). Учитывая полушарную локализацию инфаркта мозга у обследуемых больных, не наблюдалась стволовая симптоматика в виде бульбарных нарушений, алыгернирующих синдромов, нистагма, мозжечковой атаксии. Ведущие клинические симптомы, выявленные при

Таблица 1. Распределение пациентов групп исследования по полу

Пол	Кортексин® 10 мг (n=35)		Кортексин® 20 мг (n=34)		Церебролизин (n=33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Муж.	27	77,1	24	70,6	25	75,8
Жен.	8	22,9	10	29,4	8	24,2
Всего...	35	100	34	100	33	100

Таблица 2. Неврологические симптомы ИИ у пациентов разных групп при поступлении в стационар

Неврологические симптомы	Кортексин® 10 мг (n=35)		Кортексин® 20 мг (n=34)		Церебролизин 10 мг (n=33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкие глазодвигательные нарушения	3	9	3	9	7	21
Парез взора	3	9	3	9	3	9
Выраженный центральный парез VII и XII пар ЧМН	34	97	32	94	33	100
Кортиконуклеарная недостаточность VII и XII пар ЧМН	1	3	2	6	0	0
Гемиплегия	2	6	0	0	3	9
Выраженный гемипарез	15	42,5	14	41	15	45,5
Умеренный гемипарез	15	42,5	16	47	13	39,5
Легкий гемипарез	3	9	3	9	2	6
Пирамидная недостаточность	0	0	1	3	0	0
Мышечная гипотония	11	31	7	20,5	10	30,3
Меняющийся тонус	7	20	8	24	10	30,3
Мышечная спастичность	9	26	10	29,5	9	27,3
Умеренная асимметрия тонуса	8	23	9	26	4	12,1
Гемигипалгезия	24	69	22	65	27	82
Частичная гипестезия	6	17	6	18	3	9
Грубая сенсомоторная афазия	5	14	3	9	5	15
Умеренно выраженная сенсорная или моторная афазия	8	23	13	38	8	24
Элементы сенсомоторной афазии, парафазии	6	17	5	15	8	24

исследованиях, – двигательные и чувствительные расстройства, нарушения со стороны сферы черепно-мозговых нервов (ЧМН) и нарушения высших мозговых функций.

Общемозговая симптоматика представлена такими симптомами, как головная боль 73,5%, головокружение несистемного характера у 34% и тошнота у 12% больных.

Пациенты распределены на 3 группы путем простой открытой рандомизации с использованием рандомизационной таблицы. Первая группа, 35 человек, средний возраст  $59,8 \pm 1,2$  года, получали инъекции Кортексина 10 мг внутримышечно 1 раз в сутки утром (8.00). Вторая группа, 34 человека, средний возраст  $60,3 \pm 1,1$  года, – этим пациентам вводили Кортексин® по 10 мг внутримышечно 2 раза в сутки утром (8.00) и вечером (20.00). Третья группа, 33 человека, средний возраст  $59,5 \pm 1,1$  года, – этим пациентам вводили препарат сравнения церебролизин по 10 мл внутривенно 1 раз в сутки утром (8.00). Пациенты всех групп получали унифицированную базисную терапию, включающую дезагреганты, антикоагулянты, гипотензивные и сосудистые препараты, осмотические диуретики. Группы обследованных пациентов сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям и локализации очага инсульта (табл. 1, 2).

Для объективизации выраженности неврологических нарушений у больных, а также для стандартизации обработки клинического материала и проведения статистического анализа оценка неврологического статуса проводилась в баллах по Оригинальной шкале (Е.И.Гусев, В.И.Скворцова, 1991) и по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS; T.Brott, H.Adams, 1989). Степень функционального восстановления, уровень социальной адаптации и бытовой активности оценивались по шкале Бартел (F.Machoney, D.Barthel, 1965) [9]. Оценка эффективности терапии проводилась при поступлении (1-е сутки), после окончания введения препаратов (11-е сутки) и на 21-е сутки. Статистическая обработка материалов исследования – вычислялись выборочные средние арифметические величины, которые представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее, а  $m$  – ошибка среднего. Сравнение количественных показателей проводили по тесту Стьюдента при нормальном распределении. Порядковые показатели сравнивали по критерию Манна–Уитни, качественные – по критерию  $\chi^2$ . Статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ . Указанные аналитиче-

**Таблица 3. Динамика показателей неврологического статуса ( $M \pm m$ ) по Оригинальной шкале и шкале NIHSS у больных групп исследования**

Группа	Сроки обследования	Оригинальная шкала	NIHSS
Церебролизин 10 мл (n=33)	До лечения	37,1±0,60	12,1±0,60
	11-е сутки	39,7±0,30*	8,8±0,60*
	21-е сутки	42,2±0,40*	6,0±0,50*
Кортексин® 10 мг (n=35)	До лечения	37,8±0,50	11,4±0,60
	11-е сутки	41,5±0,20**	6,8±0,40**
	21-е сутки	43,9±0,30**	3,7±0,30**
Кортексин® 20 (10+10) мг (n=34)	До лечения	37,9±0,30	11,5±0,50
	11-е сутки	42,5±0,0**	5,0±0,40**
	21-е сутки	45,0±0,30**	2,5±0,30**

\* $p < 0,05$  (по отношению к 1-м суткам); \*\* $p < 0,05$  (по отношению к группе сравнения).

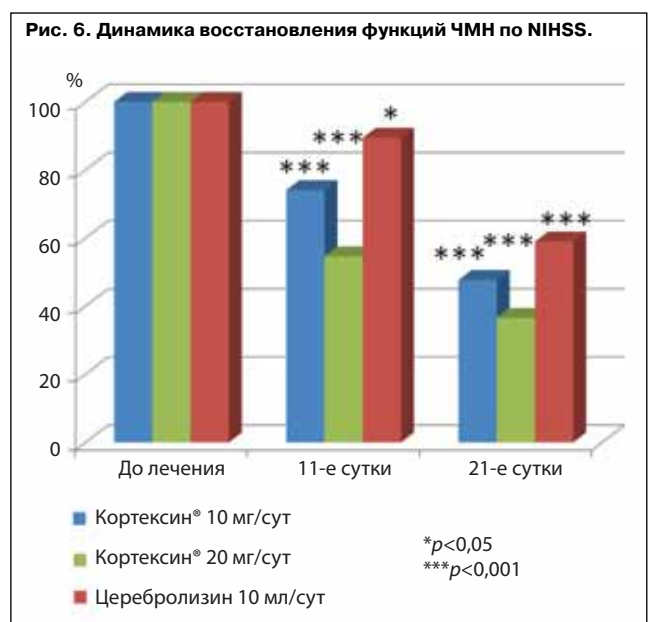
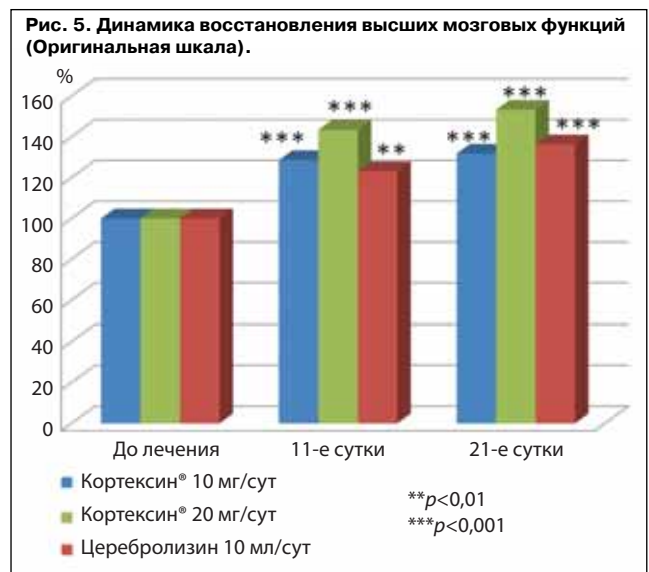
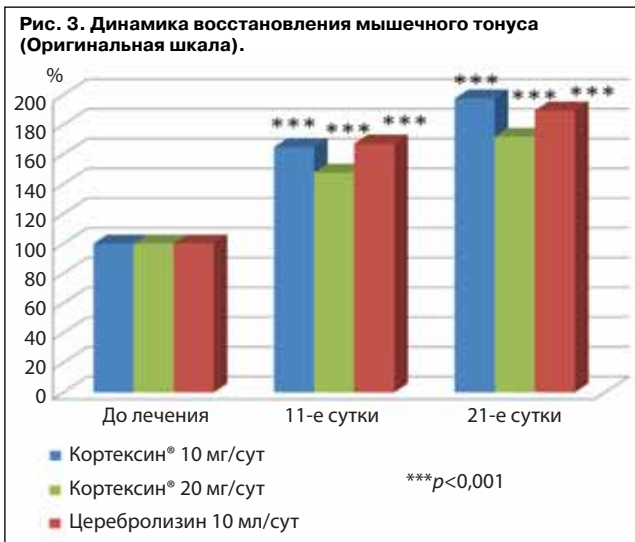
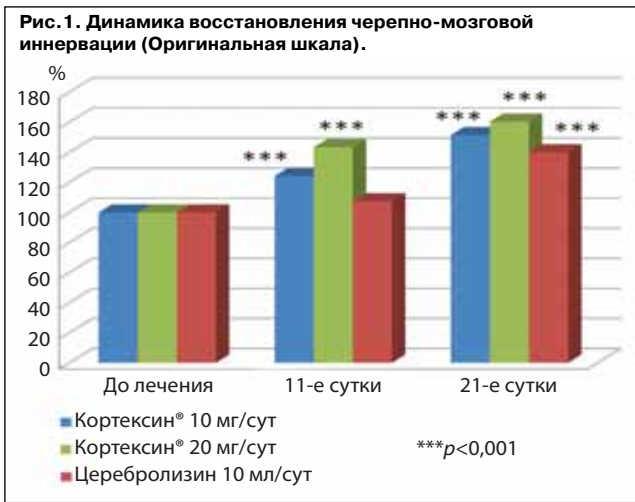
ские вычисления проводились на персональном компьютере – пакет универсальных программ Биостат и Statistica v.б.

### Результаты и их обсуждение

Динамика изменений показателей неврологического дефицита

(в баллах) по шкалам Оригинальная и NIHSS представлена в табл. 3.

Полученные данные свидетельствуют, что уменьшение выраженности неврологического дефицита наблюдается во всех 3 группах больных. Однако показатели восстановления неврологического де-



фицита при лечении церебролизином ниже, чем при лечении Кортексином в исследуемых дозах. При этом лучший эффект наблюдается на фоне лечения Кортексином в дозе 20 (10+10) мг/сут.

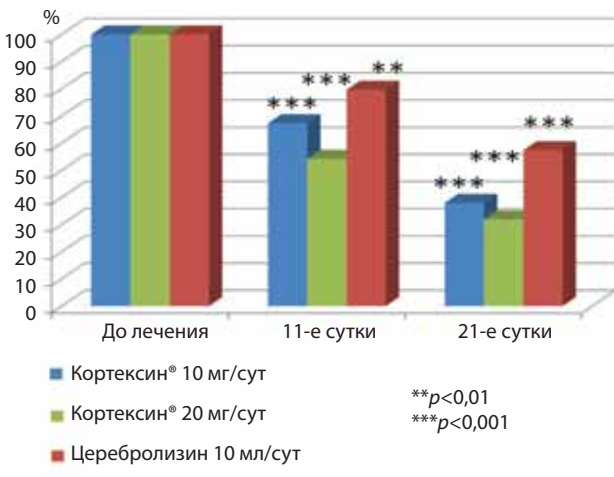
Динамика среднего суммарного балла (в процентном отношении к исходным цифрам) для отдельных неврологических функций при разных программах лечения представлена графически на рис. 1–5 (Оригинальная шкала) и на рис. 6–9 (NIHSS).

При сравнении эффективности влияния Кортексина в дозе 10 мг/сут и церебролизина в дозе 10 мл/сут (тест

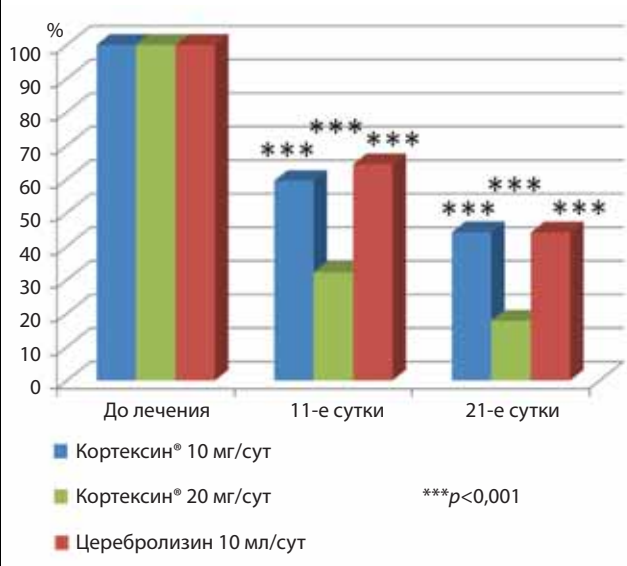
Манна–Уитни) по данным Оригинальной шкалы выявлено, что Кортексин® лучше влияет на восстановление функций черепно-мозговой иннервации ( $p < 0,01$ ), силы в конечностях ( $p < 0,05$ ) уже на 11-е сутки и восстановление мышечного тонуса ( $p < 0,01$ ) к 21-м суткам. Что касается восстановления чувствительности и речи,



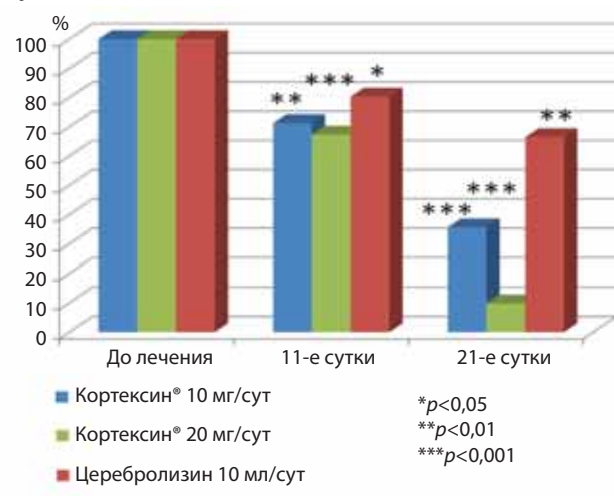
**Рис. 7. Динамика восстановления двигательных нарушений по NIHSS.**



**Рис. 9. Динамика восстановления речи (NIHSS).**



**Рис. 8. Динамика восстановления нарушений чувствительности по NIHSS.**



то в отношении этих нарушений у Кортексина в дозе 10 мг/сут нет преимуществ перед церебролизинном. Эти результаты подтверждаются при анализе отдельных показателей NIHSS: значимые различия ( $p < 0,05$ ) имеются по динамике иннервации лицевой мускулатуры и восстановления силы в нижней конечности (11-е сутки) и между такими функциями, как сила в верхней и нижней конечностях (на 21-е сутки).

При сравнении динамики восстановления неврологических функций по Оригинальной шкале у пациентов, получавших Кортексин® по 20 (10+10) мг/сут и церебролизин по 10 мл/сут, выявлен лучший эффект Кортексина. Так, к 11-м суткам наблюдались восстановление функций ЧМН ( $p < 0,001$ ), силы в конечностях ( $p < 0,001$ ) и мышечного тонуса ( $p < 0,05$ ), а к 21-м суткам выявлена разница между всеми анализируемыми неврологическими функциями ( $p < 0,01$ ), кроме речевых нарушений. По показателям NIHSS наблюдается луч-

шее восстановление иннервации лица ( $p < 0,001$ ), силы в верхней ( $p < 0,001$ ) и нижней ( $p < 0,01$ ) конечностях и чувствительных нарушений ( $p < 0,01$ ) при применении Кортексина.

При анализе динамики нарушений в группах, получавших разные дозы Кортексина (Оригинальная шкала), существенные отличия выявлены между восстановлением черепно-мозговой иннервации ( $p < 0,01$ ) на 11-е сутки и восстановлением чувствительности ( $p < 0,05$ ) на 21-е сутки. При анализе по NIHSS существенные различия выявлены между восстановлением иннервации лицевой мускулатуры, восстановлением силы в руке ( $p < 0,05$ ) на 11-е сутки и показателей чувствительной сферы ( $p < 0,05$ ) на 21-е сутки. Восстановление этих неврологических функций происходит более эффективно при назначении Кортексина в дозе 20 (10+10) мг/сут. Степень восстановления остальных неврологических функций у пациентов этих групп приблизительно одинакова, что следует учитывать при подборе индивидуальной дозы для пациента.

Степень зависимости от посторонней помощи определялась по шкале Бартел. Соотношение числа больных с разной степенью зависимости от окружающих при поступлении в стационар на 11 и 21-е сутки представлено на рис. 10.

При поступлении в стационар у 91% пациентов в каждой группе установлена явная зависимость от посторонней помощи. В ходе лечения в группе, получавшей Кортексин® по 10 мг/сут, у 9% больных выявлена умеренная зависимость. В группах пациентов, получавших Кортексин® по 20 (10+10) мг/сут и церебролизин по 10 мл/сут, у 6% больных выявлена умеренная зависимость, а у 3% – полная зависимость от окружающих.

К 11-м суткам выраженная зависимость преобладает у пациентов, пролеченных церебролизинном, а умеренная – при лечении Кортексином по 10 мг/сут. Больных

**Рис. 10. Число больных (%) с разной степенью зависимости от окружающих при разных программах лечения ИИ.**



**Таблица 4. Динамика показателей уровня социальной адаптации и бытовой активности у пациентов с ИИ (шкала Бартел, баллы, M±m)**

Сроки	Кортексин® 10 мг (n=35)	Кортексин® 20 мг (n=34)	Церебролизин 10 мл (n=33)
До лечения	46±1,7	47±1,8	43±1,8
11-е сутки	70±2,5***	71±2,5***	60±2,5*
21-е сутки	90±1,8**	91±2,2**	85±2,2*

\* $p < 0,001$  (по отношению к 1-м суткам); \*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,01$  (по отношению к группе сравнения).

с легкой зависимостью больше в группе, получавшей Кортексин® по 20 (10+10) мг/сут. В группе больных, получавших церебролизин, пациенты с легкой зависимостью отсутствуют.

К 21-м суткам в группах, получавших Кортексин® в исследуемых дозах, число больных с умеренной, легкой зависимостью отличается незначительно. В группе пациентов, пролеченных Кортексином в дозе 20 мг/сут, преобладают больные, полностью независимые от окружающих. В группе пациентов, получавших церебролизин по 10 мл/сут, больных, полностью независимых от окружающих, меньше всего. В этой группе преобладают больные с умеренной степенью зависимости от окружающих. Представленные данные позволяют считать, что применение Кортексина, особенно в дозе 20 (10+10) мг/сут, при лечении ИИ в большей степени способствует улучшению социальной адаптации больных, чем использование церебролизина.

Динамика суммарного балла по шкале Бартел у пациентов с ИИ средней тяжести при разных режимах лечения отражена в табл. 4.

Уровень бытовой активности у больных в 3 группах при поступлении в стационар был примерно одинаковым ( $p > 0,05$ ). В процессе лечения он становился выше, и к 21-м суткам показатели социальной адаптации значительно возросли. Полученные данные свидетельствуют о лучшей социальной адаптации у больных, пролеченных Кортексином.

Об эффективности Кортексина в дозе 20 (10+10) мг/сут впервые сообщено в 2007 г. (многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Кортексина в остром периоде полушарного ИИ) [7]. Методом простой рандомизации больные были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (32 человека) получали препарат Кортексин® в дозе 20 (10+10) мг/сут внутримышечно в течение 10 сут с первых 6 ч от момента появления симптомов инсульта. Пациентам контрольной группы (30 человек) проводили базисную терапию и вводили плацебо в дозе 20 (10+10) мг внутримышечно в течение 10 дней. Исследование показало, что применение Кортексина в остром периоде ИИ ведет к снижению смертности, способствует регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению клинического состояния пациентов.

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ЭСКОРТ, в которое были включены 272 пациента с полушарным ИИ, также оказались успешными.

Больным назначали Кортексин® (n=136) в дозе 20 (10+10) мг в день внутримышечно 2 курсами в течение 10 дней каждый с перерывами между ними в 10 дней, либо Кортексин® на 1-м курсе и плацебо во время 2-го (n=72), либо вводили внутримышечно плацебо 2 курсами (n=64). Доказаны безопасность повторного курса Кортексина, а также достоверное улучшение степени функционального восстановления через 2 мес в группе больных, которые получали Кортексин® в течение 2 курсов по сравнению с плацебо и группой получавших Кортексин® в течение 1 курса [8].

Таким образом, проведенные исследования по изучению эффективности нейропротекторов у больных с полушарным ИИ подтверждают представленные данные об эффективности Кортексина в дозе 20 (10+10) мг/сут в остром периоде ИИ.

## Выводы

1. Включение в программу лечения церебролизина в дозе 10 мл/сут в целом оказывает положительное действие на нарушенные функции в остром периоде ИИ средней тяжести, повышает уровень социальной адаптации и бытовой активности пациентов.

2. Применение Кортексина в дозе 10 мг/сут в рамках стандартной терапии уменьшает выраженность нарушений черепно-мозговой иннервации, снижает силы в конечностях, изменения мышечного тонуса и чувствительных расстройств, сопровождается более высоким уровнем социальной адаптации и бытовой активности.

3. Использование Кортексина в дозе 20 (10+10) мг/сут в составе комплексной терапии ИИ приводит к выраженному регрессу всех неврологических симптомов, при этом наблюдаются быстрое восстановление нарушенных функций, более высокий уровень социальной адаптации и бытовой активности больных, чем при использовании церебролизина.

## Литература

1. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. *Неврология и психиатрия. Инсульт (Прил.)*. 2003; 9: 3–5.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина, 2001; с. 328.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. *Терапия ишемического инсульта*. *Cons. Med. Неврология (Spec. вып.)*. 2003; с. 18–25.
4. Акрас А. *Церебролизин: общие сведения*. В кн.: *Третий международный симпозиум по церебролизину*. М., 1991; с. 5.
5. Скороходов А.П., Кобанцев Ю.А. *Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилом*. *Неотложные состояния в неврологии. Труды Всероссийского совещания неврологов России*. Орел–М., 2002; с. 312–6.
6. Скороходов А.П., Дудина А.А., Колесникова Е.А. и др. *Современные подходы к терапии острейшего периода ишемического инсульта*. *Вестн. Российской военно-медицинской академии*. 2005; 2 (14): 30–4.
7. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. *Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта*. *Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения*. СПб.: Наука, 2007; с. 7–16.
8. Стаховская Л.В., Мешикова К.С., Дадашева М.Н. и др. *Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта*. *Вестн. Российской военно-медицинской академии*. 2012; 1 (37): 238–44.
9. Белова А.Н., Щенетова О.Н. *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации*. М.: Антидор, 2002; с. 205–24.





# Некоторые аспекты терапии дорсалгии

О.А.Шавловская  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Известно, что боль относится к самым частым жалобам, с которыми имеют дело врачи разных специальностей в своей повседневной практике. По данным Всемирной организации здравоохранения, в развитых странах мира боль по масштабам своего распространения вполне сопоставима с пандемией. По определению Международной ассоциации по изучению боли: «Боль – неприятное сенсорное и/или эмоциональное переживание, связанное с текущим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [2]. Боль изначально является жизненно важным защитным биологическим феноменом. Она – стимулятор антистрессовой защитной реакции организма, активирующей системы поддержания гомеостатического равновесия в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды [3]. Боль, причиняющая страдание миллионам людей, возникла в процессе эволюции как защитная реакция. Она сигнализирует о повреждении и рассматривается как опасность при наличии патогенного фактора, побуждает к развитию защитных рефлексов или осмысленного защитного действия, помогает врачу в диагностике болезни [8].

По временному признаку различают транзиторную, острую и хроническую боль (длительность боли более 3 мес). С патофизиологической точки зрения выделяют боль ноцицептивную, нейропатическую и психогенную (рис. 1). Боль воспринимается болевыми рецепторами (ноцицепторами), раздражение которых запускает систему перцепции боли. Ноцицепторы являются периферическим звеном, представляют собой свободные нервные некапсулированные окончания древовидно разветвленных афферентных волокон.

Ноцицептивная боль (синонимы: соматогенная, соматическая) возникает при любом повреждении ткани, вызывающем возбуждение периферических болевых рецепторов или висцеральных афферентных волокон [6, 10]. Она, как правило, транзиторная или острая; болевой раздражитель очевиден; боль обычно четко локализована и хорошо описывается самим больным. Основным патофизиологическим механизмом этой боли является воспаление, что оправдывает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Нейропатическая (синоним: неврогенная) боль обусловлена поражением нервной системы

(центральной или периферической), вовлекающей структуры, воспринимающие, проводящие или модулирующие боль, – соматосенсорную систему [6, 10]. Нейропатическая боль может сохраняться и развиваться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя. Для купирования нейропатической боли НПВП неэффективны. Такая боль чаще относится к хронической. Хроническая боль рассматривается как боль, которая «оторвалась» от основного заболевания и приобрела «надорганый» характер. Международная ассоциация по изучению боли определяет хроническую боль как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления...» [1].

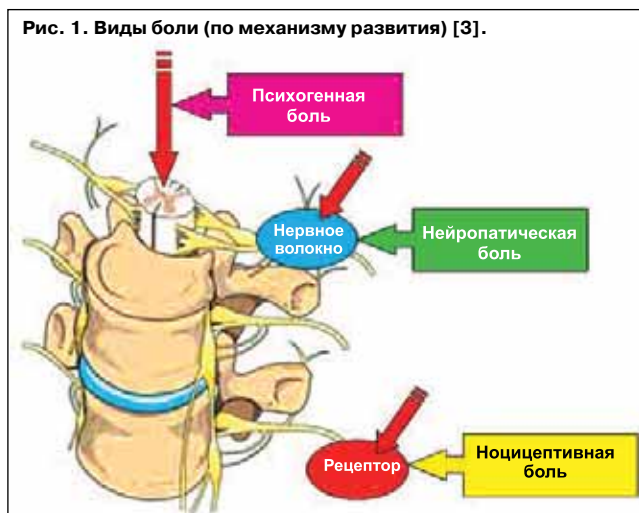
Некоторые варианты боли нельзя трактовать однозначно и в большинстве случаев приходится сталкиваться со смешанным типом боли, что требует комплексной терапии.

От боли в спине страдают около 90% взрослого населения мира. Дорсалгия – болевой синдром (БС) в спине, обусловленный дистрофическими и функциональными изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата (дугоотростчатые суставы, межпозвонокковый диск, фасции, мышцы, сухожилия, связки) с возможным вовлечением смежных структур (корешок, нерв). Среди всех видов дорсалгий на долю люмбагии приходится около 70% случаев. Боль в нижней части спины (БНС) характеризуется БС, мышечным напряжением или ригидностью, которые локализуются ниже реберных краев и выше нижних ягодичных складок, с наличием или без боли в ногах. Она может быть острой, а также принимать хроническое течение. БНС является пятой наиболее частой причиной всех посещений врача. В течение жизни БНС возникает у 60–80% европейцев; распространенность тяжелых случаев составляет около 14% [20]. Приблизительно 25% взрослых страдают БНС, и около 1/3 из них сообщают об ограничении мобильности (затруднения в выполнении работы) вследствие персистирующих или рецидивирующих эпизодов БНС. Клинически заболевание может протекать остро (до 3 нед) или хронически (более 12 нед в году либо до 25 эпизодов болей в спине ранее) [12].

В рамках такой проблемы, как хронизация боли в спине, согласно Европейским рекомендациям по ведению больных с болями в нижней части спины (2004 г.), используют систему «желтых флажков» (факторы, которые указывают на высокую вероятность перехода острой и подострой боли в спине в хроническую), к ним относятся:

- убеждения и отношение к боли в спине (пессимизм, пассивность, боязнь активности и т.д.);
- поведенческие реакции (длительные периоды отдыха, сниженная активность, повышение дозы курения и алкоголя с начала болей и др.);
- эмоциональные нарушения (депрессия, чувство беспомощности, раздражительность и др.);
- семейные и производственные факторы (конфликты, малообразованность, немеханизированный труд и др.);
- вопросы финансовой компенсации (страховки, больничные листы и др.);
- периоды нетрудоспособности из-за болей в спине в анамнезе.

Большинство структур суставного аппарата и позвоночного столба содержит нервные окончания: наружная треть фиброзного кольца межпозвонокковых дисков,



паравертебральные мышцы и периост позвонков, капсула дугоотростчатого сустава, задняя продольная, желтая, межостистая связки, эпидуральная жировая клетчатка, стенки артериол и вен и другие, которые участвуют в формировании БС в области спины [10]. В нормальных условиях многие из них относятся к «спящим» рецепторам и становятся восприимчивыми только при интенсивной стимуляции с изменением порога чувствительности. Иннервация перечисленных структур обеспечивается задними ветвями спинномозговых нервов. Из соединительных ветвей спинномозговых нервов формируются синуввертебральные нервы, которые через межпозвоночные отверстия проникают в позвоночный канал и иннервируют все содержащиеся в нем структуры на 1–2 сегмента выше или ниже своего входа через межпозвоночные отверстия [10]. Часть болевых рецепторов реагирует на один тип раздражителей, тогда как большинство из них может реагировать одновременно на разные, как внешние механические и термические болевые раздражители, так и химические, вырабатывающиеся в самом организме. Причиной боли в последнем случае нередко является воспаление, которое не только представляет собой периферический феномен, но и затрагивает центральную нервную систему (ЦНС). Это касается особенностей проявления гипералгезии в механизме комплексного ответа на боль с последующей ее хронизацией [10].

Цель терапии при острой боли, с одной стороны, – уменьшение выраженности боли и помощь пациенту в скорейшем возвращении к активному образу жизни, с другой – предупреждение трансформации острой боли в хроническую. Основным методом лечения дорсалгии являются НПВП, назначаемые с 1-го дня заболевания [10, 12, 13]. Диклофенак – один из наиболее часто назначаемых препаратов этой группы. Основным

механизмом его обезболивающего действия, как и других НПВП, при системном и локальном применении является уменьшение выработки простагландинов за счет подавления активности циклооксигеназы. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2–3 ч после приема стандартной дозы (100 мг).

Несмотря на достаточно высокую эффективность препаратов группы НПВП, широко используются адъювантные средства, ее повышающие и при этом позволяющие добиться обезболивающего эффекта с применением меньших доз препаратов и, соответственно, меньшим риском развития побочных эффектов [8]. Таким адъювантным средством могут быть витамины группы В, что обусловлено их активным участием в метаболизме нервной ткани. По данным ряда независимых исследований, витамины группы В способствуют более быстрому регрессу БС [9, 11]. Прямое нейротропное и анальгезирующее действие витаминов группы В определяет целесообразность их назначения при БС. Так, витамин В<sub>1</sub> (тиамин) участвует в синтезе нейромедиаторов и улучшает проведение нервных импульсов, обеспечивает аксональный транспорт, определяющий регенерацию нервной ткани. Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) включен в биосинтез белка, обеспечивающего синаптическую передачу, нормализует соотношение процессов возбуждения и торможения в ЦНС, способствуя поддержанию достаточного уровня микроциркуляции в тканях. Витамин В<sub>12</sub> (цианкобаламин), кроме участия в процессе кроветворения, блокирует синтез медиаторов воспаления и боли, усиливая эффект антиноцицептивной системы, в том числе и благодаря улучшению обмена серотонина, а также способствует миелинизации нервных клеток. При большинстве заболеваний целесообразно применение не одного витамина группы В, а их

комплекса, так как в комплексе эти витамины потенцируют действие друг друга.

Витамины группы В оказывают несомненное влияние на ноцицептивную боль. В эксперименте с формалиновой моделью «воспалительной», т.е. ноцицептивной боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> или только при приеме витаминов В. Показано, что имеется синергический эффект диклофенака и витаминов группы В в отношении БС [18, 19, 21, 22, 24].

В последние годы значительно расширились наши представления о разнообразных ноцицептивных, воспалительных, нейропатических и травматических/механических стимулах, которые влияют на патофизиологию БНС. Например, в формировании поясничной боли могут вносить вклад механические причины, связанные с опорно-двигательной системой, что приводит к появлению ноцицептивной боли. Однако в то же время может наблюдаться раздражение или повреждение нервной системы, что также будет влиять на формирование поясничной боли, вызывая нейропатическую боль. Поликомпонентность БНС наблюдается очень часто, поэтому недавно были предложены концепция и термин «боль смешанной этиологии». Борьба с патогенетически смешанной ноцицептивной и нейропатической болью будет намного проще, если оптимизировать терапию так, чтобы она учитывала вовлечение этих разных механизмов в формирование боли. По-видимому, комбинированная терапия НПВП с витаминами группы В подтверждает это положение. Обезболивающий эффект НПВП направлен в основном против ноцицептивной/воспалительной боли, в то время как витамины группы В более склонны подавлять процессы, вовлеченные в нейропатическую боль [20]. Поэтому с целью повышения эффективности терапии был создан комбинированный препарат Нейродикловит, в 1 капсуле которого содержится: 50 мг диклофенака натрия, 50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,25 мг цианокобаламина.

В ряде клинических исследований показаны эффективность и преимущество совместного назначения НПВП (диклофенак натрия) и витаминов группы В, используемых для лечения БС. Проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование в параллельных группах по оценке влияния витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> на обезболивающую активность НПВП при лечении люмбаго [20]. В исследование вошли 372 пациента, которых методом рандомизации разделили на 2 группы: 1-я – НПВП + витамины группы В (n=187) – получала 2 раза в день комбинированную терапию НПВП (диклофенак натрия – 50 мг, тиамин – 50 мг, пиридоксин – 50 мг, цианокобаламин – 1 мг); 2-я – НПВП (n=185) – только НПВП (диклофенак натрия – 50 мг). Период исследования составил 7 дней. Уменьшение выраженности БС отмечено на 3-й день: 46,5% в 1-й группе vs 29% – во 2-й. В 1-й группе наблюдались более выраженное уменьшение боли, увеличение мобильности в суставах позвоночника и общей функциональности пациентов. Терапия комбинированным лечением НПВП и витаминами группы В обладает большей эффективностью, укорачивая время лечения и, таким образом, потенциально снижает риск развития побочных эффектов. Обезболивающий эффект НПВП воздействует в основном на механизмы формирования ноцицептивной боли, тогда как витамины группы В – на нейропатическую боль. На основании проведенного исследования авторы, принимая во внимание разные механизмы действия НПВП и витаминов группы В, пришли к выводу, что у большинства наблюдаемых ими пациентов БНС носила смешанный (ноцицептивный и нейропатический) характер. Результаты данного исследования убедительно проде-

монстрировали синергизм действия НПВП и витаминов группы В в лечении дорсалгии.

В исследовании Я.Б.Юдельсона и соавт. (2008 г.) дана оценка эффективности и безопасности применения у пациентов, страдающих дорсалгией, комбинированного препарата Нейродикловит, содержащего 50 мг диклофенака натрия, 50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,25 мг цианокобаламина [13]. В исследование вошли 50 больных с верифицированным диагнозом «дорсалгия» (возраст – 46,3±1,7 года; длительность заболевания – 4,40±0,42 года; длительность последнего обострения – 27,60±3,74 дня). Критерии включения: соответствие диагнозу острой или обострение хронической дорсалгии, входящей в раздел М54 Международной классификации болезней 10-го пересмотра, интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 5 баллов и более. Препарат Нейродикловит назначался по 1 капсуле 2 раза в день в течение 14 дней. Динамика состояния оценивалась с использованием опросников, оценивающих нарушения жизнедеятельности при БНС: Роланда–Морриса, ВАШ, Освестровский. На фоне проводимой терапии отмечено уменьшение интенсивности боли по ВАШ (6,8 балла до лечения vs 1,1 балла после) и по вербальной шкале (2,8 балла до лечения vs 0,84 балла после). Анализ результатов опросника Роланда–Морриса через 2 нед терапии показал достоверное улучшение показателей двигательной функции (ходьба, самообслуживание, работа по дому). Положительная динамика показателей получена также при оценке жизнедеятельности по Освестровскому опроснику (с 27,50±1,60 до 6,32±0,72 балла). До начала применения Нейродикловита у большинства пациентов имело место ограничение объема движений на 50–74%, после терапии оно восстановилось до индивидуальной нормы. Таким образом, анализ результатов применения Нейродикловита у 50 пациентов, страдающих дорсалгией, подтвердил благоприятный профиль эффективности и безопасности препарата, что дает возможность рекомендовать его применение у данной категории больных.

В проспективном сравнительном рандомизированном открытом исследовании [5] дана оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности Нейродикловита и диклофенака в амбулаторной неврологической практике у пациентов с острым БС на фоне грыжи межпозвонкового диска. В критерии включения входили в том числе верифицированная грыжа межпозвонкового диска (компьютерная или магнитно-резонансная томография), длительность БС не более 5 дней, интенсивность боли по ВАШ – 7 баллов. В исследовании приняли участие 60 больных, разделенных на 2 группы: 1-я (n=40; 54,2±1,2 года) – получала Нейродикловит по 1 капсуле 2 раза в день в течение 14 дней; 2-я (n=20; 56,1±0,9 года) – диклофенак по 50 мг 2 раза в день в течение 14 дней. Терапевтический эффект разной степени выраженности наблюдали в 95% пациенты 1-й группы и в 80% – 2-й. Снижение среднего суммарного балла по ВАШ, отмечавшееся на 3-й день лечения, более выражено в 1-й группе (4,7±0,27), чем во 2-й (6,1±0,4). По результатам тестирования (шкала тревоги и депрессии Бека, ВАШ, шкала общего клинического впечатления – GCI, шкала самооценки функционального состояния – САН) и динамике неврологического статуса улучшение состояния отмечено через 3 дня лечения у 75% больных, получавших Нейродикловит, и у 65% – получавших диклофенак. Переносимость Нейродикловита и диклофенака была оценена как отличная в 87,5 и 80%, хорошая – 5 и 0%, удовлетворительная – 7,5 и 20% соответственно. Безопасность и переносимость препарата Нейродикловит оказались выше, чем у диклофенака. Таким образом, Нейродикловит является эффективным средством лечения пациентов с острым БС,

Рис. 2. Схема двухэтапного подхода в терапии БНС.



обусловленным дегенеративным поражением позвоночника. Рекомендовано применение Нейродикловита в качестве препарата первой очереди при лечении пациентов с острым БС, вызванным грыжей межпозвоночного диска, в частности при необходимости длительной терапии.

В другом исследовании проведена оценка эффективности Нейродикловита у 24 больных анкилозирующим спондилоартритом (АС) [7]. Препарат Нейродикловит назначался по 1 капсуле 1 раз в день, при неэффективности через 3–4 дня доза Нейродикловита увеличивалась до 1 капсулы 2 раза в день. Длительность лечения – 14 дней. Динамику состояния оценивали по ВАШ, длительности утренней скованности (в минутах), степени активности (индекс BASDAI), функциональной способности (индекс BASFI), суммарному эффекту от терапии – в соответствии с градациями рабочей группы по изучению АС (ASAS). По всем исследуемым тестам получена достоверная положительная динамика. Таким образом, первый опыт применения Нейродикловита у больных АС показал его клиническую эффективность при данном заболевании. Учитывая высокую частоту сенсорных нарушений у больных АС, авторы предположили, что сочетание диклофенака с витаминами группы В позволит предупреждать поражение периферической нервной системы у данной категории больных, а при его возникновении – своевременно корригировать.

Для профилактики хронизации БС возможно дальнейшее применение витаминов группы В – признанных нейротропных метаболических препаратов, обладающих воздействием на нейропатический компонент боли. Комбинированным препаратом, включающим нейротропные витамины группы В, является Нейромультивит. В состав препарата входят витамины: В<sub>1</sub> (тиамина гидрохлорид 100 мг), В<sub>6</sub> (пиридоксина гидрохлорид 200 мг), В<sub>12</sub> (цианокобаламин 200 мкг) [11]. Основное фармакологическое действие Нейромультивита определяется свойствами входящих в его состав витаминов – стимулирующим метаболизм в ЦНС и регенерацию нервной ткани, анальгезирующим.

В экспериментальных исследованиях (сдавление дорзального ганглия, наложение лигатуры на седалищ-

ный нерв и спинальный корешок) показан обезболивающий эффект отдельных витаминов группы В и их комплексов при невропатической боли [15–17, 26, 27]. Так, при сдавлении дорзального ганглия или наложении лигатуры на седалищный нерв интраперитонеально вводимые витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> уменьшают температурную гипералгезию. Повторные введения витаминов В вызывают стойкое уменьшение температурной гипералгезии, а комбинация витаминов группы В оказывает синергетический эффект при обеих моделях невропатической боли [14]. В эксперименте с тактильной аллодинией (лигатура, наложенная на спинальный корешок) показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) значительно уменьшают аллодинию. Одновременное введение тиамин или цианокобаламина с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект [23]. В другом исследовании с экспериментальной тактильной аллодинией подтверждено подавляющее невропатическую боль действие витамина В<sub>12</sub> [25]. В эксперименте (компрессия дорзального ганглия) показано, что тиамин проявляет дозозависимое уменьшение температурной гипералгезии и подавляет гипервозбудимость нейронов дорзального ганглия (преимущественно в нейронах малого размера) [4].

В ряде проведенных исследований [3, 4] показана высокая эффективность комплекса витаминов группы В в комплексной терапии БС в качестве дополнительного средства при лечении вертеброгенного БС. Таким образом, поскольку БНС является многогранным синдромом, назначение только НПВП может не обеспечить достаточный обезболивающий эффект или потребовать более длительного времени лечения, чтобы достичь желаемого результата. В то же время комбинация НПВП с витаминами группы В обладает большей эффективностью, укорачивая время лечения и таким образом потенциально снижая риск развития побочных эффектов [20].

Главный принцип лечения боли в спине – рациональная полифармакотерапия, которая должна включать двухэтапный подход: в острый период купировать боль и воспаление, воздействуя на ноцицептивный механизм формирования боли, назначив препарат Нейродикловит, далее продолжить терапию

Нейромультивитом, используя нейротропный эффект витаминов группы В с целью предотвращения хронизации БС, воздействуя на нейропатический характер боли (рис. 2). Таким образом, следует подчеркнуть целесообразность назначения терапии комбинированными препаратами, действующими на оба компонента боли – ноцицептивный и нейропатический.

#### Литература

1. Баинов АН. Комплексное лечение боли. РМЖ. 2007; 15 (4): 215–9.
2. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. проф. В.Л.Голубева. Изд. 4-е. М., 2010.
3. Вялов С.С. Пациенты с поясничной невралгией: особенности терапии поясничного синдрома. Справ. поликлин. врача. 2013; 12: 16–22.
4. Данилов АБ. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? РМЖ. Спец. вып. Болевой синдром. 2010; с. 35–8.
5. Камчатнов П.Р., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др. Нейродикловит: возможности применения у пациентов с болью в спине. Фарматека. 2010; 7: 63–8.
6. Лукина Е.В., Колоколов О.В., Колоколова А.М. Болевой синдром: возможности использования миорелаксантов. РМЖ. 2013; 16: 852–6.
7. Немцов Б.Ф., Михайлова Н.Ю., Коцелалов А.Н. Первый опыт применения Нейродикловита при анкилозирующем спондилоартрите. Атмосфера. Нервные болезни. 2009; 3: 27–30.
8. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Боль. В кн.: Клиническая неврология. Т. 1. Под ред. Е.И. Гусева. М.: Медицина, 2002; с. 561–74.
9. Соловьева Э.Ю. Терапия болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 2: 96–9.
10. Цурко В.В., Шавловская О.А., Мальшиева Н.В. Боль как периферический феномен дорсопатии: приоритет местной терапии. РМЖ. 2013; 21 (21): 1051–8.
11. Шавловская О.А. Витамины группы В в неврологической практике. РМЖ. 2013; 21 (30): 1582–5.
12. Шостак Н.А., Клименко А.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине – некоторые аспекты диагностики и лечения. РМЖ. 2006; 14 (2): 87–90.
13. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П., Белогорохов О.О. Эффективность и безопасность применения препарата Нейродикловит при дорсалгии. Фарматека. 2008; 20: 1–3.
14. Caram-Salas NL, Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology* 2006; 77 (2): 53–62.

15. Franca DS, Souza AL, Almeida KR et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421 (3): 157–64.
16. Granados-Soto V, Sanchez-Ramirez G, La-Torre MR et al. Effect of diclofenac on the antiallostatic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 92–4.
17. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Mosbiri M et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneimittelforschung* 2012; 62 (7): 324–9. doi: 10.1055/s-0032-1311635. Epub 2012 May 15.
18. Kopruszinski CM, Reis RC, Cbichorro JG. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats. *Life Sci* 2012; 91 (23–24): 1187–95.
19. Magaña-Villa MC, Rocha-González HI, Fernández del Valle-Laisequilla C et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)* 2013; 63 (6): 289–92. doi: 10.1055/s-0033-1334963. Epub 2013 March 22.
20. Mibielli MA, Geller M, Coben JC et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2589–99. doi: 10.3111/13696990903246911.
21. Mibielli MA, Nunes CP, Coben JC et al. Treatment of acute, non-traumatic pain using a combination of diclofenac-cholestyramine, uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxycobalamin. *Proc West Pharmacol Soc* 2010; 53: 5–12.
22. Mixcoatl-Zecuatl T, Quimonez-Bastidas GN, Caram-Salas NL et al. Synergistic antiallostatic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008; 30: 431–41.
23. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 104782. doi: 10.1155/2012/104782. Epub 2011 Oct 31.
24. Roch-Gonzalez HI, Teran-Rosales F, Reyes-Garcia G et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 84–7.
25. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppressed thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology* 2009; 110 (2): 387–400.
26. Turk DC, Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management (In «Textbook of Pain, 5th Edition. Ed. SBMcMahon, MKoltzenburg). Elsevier Churchill Livingstone 2006: 339–48.
27. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss. *Pain*. 2005; 114: 266–77.

## Диабетическая нейропатия: от патогенеза к терапии

И.В.Рябоконе, Е.С.Акарачкова, С.В.Вершинина, О.В.Котова  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

**В** настоящее время одной из важнейших проблем клинической неврологии являются заболевания периферической нервной системы. Они составляют почти 50% неврологической заболеваемости взрослых.

#### Анатомия и гистология

К периферической нервной системе относятся задние и передние корешки спинного мозга, межпозвоночные спинальные ганглии, спинномозговые нервы, их сплетения, периферические нервы, а также корешки и ганглии черепных нервов и черепные нервы.

Формирование периферического нерва происходит следующим образом. Задние и передние корешки, сближаясь, образуют до межпозвоночного ганглия так называемый корешковый нерв; после ганглия, который расположен в межпозвоночном отверстии, следует спинальный нерв. Выходя из межпозвоночного отверстия, спинальные нервы делятся на задние ветви, иннервирующие

мышцы и кожу задней поверхности спины и шеи, и передние, более мощные, иннервирующие мышцы и кожу вентральных отделов туловища и конечностей. Передние ветви грудных сегментов образуют межреберные мышцы; ветви шейных поясничных и крестцовых сегментов вступают в определенные соединения, образуя пучки сплетений: шейного, плечевого, поясничного, крестцового. От пучков сплетений отходят периферические нервные стволы, или периферические нервы.

Периферические нервы являются в большинстве своем смешанными и состоят из двигательных волокон передних корешков (аксонов клеток передних рогов), чувствительных волокон (дендритов клеток межпозвоночных узлов) и вазомоторно-секреторно-трофических волокон (симпатических и парасимпатических) от соответствующих клеток серого вещества боковых рогов спинного мозга и ганглиев симпатического пограничного ствола.



Нервное волокно, входящее в состав периферического нерва, состоит из осевого цилиндра, расположенного в центре волокна, миелиновой, или мякотной, оболочки, одевающей осевой цилиндр, и шванновской оболочки.

Миелиновая оболочка нервного волокна местами прерывается, образуя так называемые перехваты Ранвье. В области перехватов осевой цилиндр прилежит непосредственно к шванновской оболочке. Миелиновая оболочка обеспечивает роль электрического изолятора, предполагается ее участие в процессах обмена осевого цилиндра. Шванновские клетки имеют общее происхождение с нервными элементами. Они сопровождают осевой цилиндр периферического нервного волокна подобно тому, как глиозные элементы сопровождают осевые цилиндры в центральной нервной системе, поэтому шванновские клетки иногда называют «периферической глией».

Соединительная ткань в периферических нервах представлена оболочками, одевающими нервный ствол (эпиневрий), отдельные его пучки (периневрий) и нервные волокна (эндоневрий). В оболочках проходят сосуды, питающие нерв.

### **Полинейропатия при сахарном диабете**

Поражения периферической нервной системы – одно из наиболее часто встречающихся осложнений у больных сахарным диабетом (СД).

Полинейропатия – клиническое состояние, обусловленное дистрофически-дегенеративными изменениями в строении и соответствующими нарушениями функций периферических соматических (чувствительных и двигательных) и вегетативных нейронов, возникающими на фоне разных соматических заболеваний, – наиболее часто при СД. Диабетическая периферическая нейропатия (ПН) – это наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферического нерва у больных СД после исключения других причин (Международное руководство по амбулаторному ведению диабетической ПН, 1995). По разным данным, распространенность диабетической нейропатии (ДН) колеблется от 20 до 70% [1–4].

Так, частота нейропатии, определяемой на основании симптомов, составляет около 25%, а при проведении электромиографического исследования нейропатия обнаруживается практически у 100% больных СД. Анализ эпидемиологических исследований позволяет предположить, что частота выявляемой при клиническом обследовании ПН составляет около 50% [5, 6].

### **Патогенез**

Патогенез ПН гетерогенен. В основе лежит прогрессирующая потеря миелинизированных волокон – сегментная демиелинизация и аксональная дегенерация, и как следствие – замедление проведения нервного импульса.

Ключевую роль в патогенезе нейропатии играет хроническая гипергликемия. Исследование DCCT доказало, что именно гипергликемия ответственна за развитие ДН [7]. Глюкоза является основным субстратом энергетического метаболизма нервной ткани, причем ее поступление происходит путем диффузии и не регулируется инсулином. Вследствие этого одним из звеньев патогенеза является глюкозотоксичный эффект гипергликемии.

Структурные повреждения наблюдаются в аксоне, миелиновой оболочке, окружающей соединительной ткани и эндоневральных капиллярах. В результате этих повреждений нарушаются аксоплазматический транспорт, процесс деполяризации клеточных мембран и функция нервных волокон. Среди наиболее подтвержденных теорий, объясняющих патогенез ДН, доминируют две – метаболическая и сосудистая [8]. Метаболическая теория в современной ее трактовке базируется на

гипотезе глюкозотоксичности, согласно которой поражение нервной системы возникает как следствие токсического влияния высоких концентраций глюкозы на нервную ткань. Подтверждением данной гипотезы является то, что клинические и морфологические проявления ДН идентичны у больных СД типа 1 и 2 – формами заболевания, кардинально отличающимися по своей этиологии и патогенетическим механизмам развития. Убедительные доказательства в пользу данной гипотезы получены в ходе исследований DCCT, UKPDS, Kumamoto. Результаты этих исследований показали, что при нормализации углеводного обмена уменьшается риск возникновения и прогрессирования хронических осложнений диабета, в том числе и нейропатии [7, 9].

Токсическое влияние высоких концентраций глюкозы на нервную ткань может реализоваться несколькими путями. Один из них связан с активацией процесса гликозилирования белков, который заключается в присоединении молекул глюкозы к аминокетогруппам белков. В результате этого возникают повреждения белковых молекул, являющихся структурными компонентами клеточных и базальных мембран, белков-ферментов, рецепторных белков или белков, находящихся в системе циркуляции. Это ведет к нарушению многих жизненно важных процессов, обеспечиваемых этими белками в клетках [10].

Другой механизм, по которому реализуется токсическое действие высоких концентраций глюкозы, заключается в том, что она в присутствии металлов с переменной валентностью образует высокотоксичные молекулы: кетоальдегиды, свободнорадикальные формы кислорода, гидроксильные радикалы, также способные изменять структуру белка с формированием перекрестных сшивок между молекулами белков и утратой их функции. Взаимодействие активных форм кислорода с фосфолипидами клеточных мембран изменяет их структурно-функциональное состояние, нарушает процессы трансмембранного транспорта и другие жизнеобеспечивающие функции клетки. Взаимодействие активных форм кислорода с SH-группами белков приводит к окислению последних, что лежит в основе нарушения функции мембранных ионных насосов, внутриклеточных ферментов. Данный механизм можно рассматривать как универсальный механизм клеточного повреждения, лежащий в основе многих патологических состояний, в том числе и ДН. Его активации способствует снижение защитной функции естественных антиоксидантных систем организма, имеющее место у больных СД [11]. Важная роль в системе антиоксидантной защиты принадлежит системе глутатиона, включающей фермент глутатионпероксидазу и восстановленный глутатион. Последний используется в ходе реакций, обеспечиваемых глутатионпероксидазой, в результате чего он переходит в окисленную форму. Окисленный глутатион в последующем восстанавливается с участием фермента глутатионредуктазы и восстановленной формы никотинамиддениндинуклеотида (НАДФ•Н). Установлено, что уровень НАДФ•Н у больных СД снижен, особенно при хронической декомпенсации заболевания. Это нарушает естественный физиологический ход реакций, в процессе которых происходит восстановление окисленного глутатиона. По этой причине снижается функциональная активность антиоксидантных систем организма и увеличивается риск повреждения клеточных мембран. В результате гликирования структурных белков клеточных мембран происходит их дезинтеграция, вследствие чего мембранные фосфолипиды становятся более доступными перекисной деградации. По сути, возникает порочный круг, в котором одно нарушение влечет за собой и поддерживает другое.

Третьим фактором, под влиянием которого реализуется токсическое действие глюкозы, является активация

ее обмена по альтернативным путям, в частности сорбитоловому. Включение глюкозы в мозг, периферические нервы, эндотелий сосудов, хрусталик, сетчатку глаза, клетки почечных клубочков – инсулинонезависимый процесс. В условиях гипергликемии поступление глюкозы в нервную ткань значительно возрастает. На фоне повышенной внутриклеточной концентрации глюкозы увеличивается активность альдозоредуктазы – внутриклеточного фермента, участвующего в превращении глюкозы в сорбитол. Последний в дальнейшем при участии фермента сорбитолдегидрогеназы превращается во фруктозу. Таким образом, в нервных клетках накапливается большое количество сорбитола и фруктозы, повышающих осмолярность цитоплазмы с развитием гидропического отека и последующей их деструкцией. Активация сорбитолового пути обмена глюкозы имеет и другие негативные последствия. В ходе реакций, обеспечиваемых альдозоредуктазой, потребляется большое количество восстановленной формы НАДФ, необходимого для нормального функционирования глутатионовой антиоксидантной системы. В результате этого возрастает активность процессов свободнорадикального окисления с формированием токсических продуктов, оказывающих повреждающее действие на клетки и ткани [12].

Теория сосудистых повреждений рассматривает патогенез ДН с позиции недостаточности *vasa nervorum*. Утолщение базальной мембраны, агрегация форменных элементов крови, нарушение кровотока, повреждение эндотелия, нарушение тонуса *vasa nervorum* – изменения, характерные для больных с ДН. В генезе этих изменений принимают участие все патогенетические факторы, перечисленные ранее, но особая роль в повреждении сосудистой стенки принадлежит продуктам свободнорадикального окисления. Регуляция сосудистого тонуса во многом зависит от состояния эндотелиальных клеток, которые вырабатывают вазоактивные вещества, оказывающие локальное вазодилатирующее действие, такие как оксид азота, простациклин, эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор. С другой стороны, эндотелий вырабатывает также вещества, способствующие вазоконстрикции, такие как эндотелин, супероксид-анион и др. Физиологическое равновесие между дилатирующими и констрикторными агентами – непременное условие поддержания нормального тонуса и функции сосудов. В результате активации процессов свободнорадикального окисления повреждаются структурные элементы сосудистой стенки, подавляется продукция простациклина, оксида азота и увеличивается образование тромбоксана, эндотелина; нарушается физиологическое равновесие между этими вазоактивными субстанциями, что способствует развитию факторов, лежащих в основе деструктивных изменений нервной ткани, – вазоконстрикции, повышенному тромбообразованию, нарушению кровотока и тканевой гипоксии [13].

### Лечение ДН

Очевидно, что при СД создается своеобразный порочный круг, в который вовлечены многие метаболические звенья, и это создает значительные трудности при выборе тактики лечения хронических осложнений, возникающих у пациентов, страдающих данным заболеванием. Большинство схем лечения ДН в основном сводится к симптоматической терапии, направленной на уменьшение болевого синдрома и улучшение психологического состояния больного.

В этой связи чрезвычайно важна роль препаратов, способных оказывать влияние на многие патогенетические звенья, задействованные в развитии как самого заболевания, так и его осложнений. Одним из таких препаратов является  $\alpha$ -липоевая (тиоктовая) кислота. Многоцентровые рандомизированные исследования, проведенные в

ряде клиник Европы, показали высокую эффективность этого препарата при лечении разных форм ДН. Важным достоинством  $\alpha$ -липоевой кислоты является ее способность нормализовать многие метаболические нарушения, возникающие в организме больного СД.

Как показали клинические исследования (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, DEKAN, ORPIL), при использовании  $\alpha$ -липоевой кислоты существенно улучшается состояние пациентов и уменьшаются клинические проявления ДН. Уже после 3-недельного курса лечения препаратом в дозе 600 мг/сут у большинства пациентов значительно уменьшались боли, парестезии, чувство жжения, онемения. У 82% больных улучшалось общее самочувствие. Положительная субъективная оценка подтверждена динамикой объективных и инструментальных показателей. Доказано, что  $\alpha$ -липоевая кислота нормализует функцию всех отделов периферической нервной системы более чем у 76% больных, что свидетельствует о ее высокой эффективности. Пролонгированный курс лечения препаратом в дозе 1800 мг/сут в течение 4 мес оказывает положительное влияние на течение автономной ДН (состояние, которое в клинической практике наиболее трудно поддается коррекции) [14].

Проведенные многочисленные клинические исследования доказали высокую эффективность препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты при лечении диабетических поражений нервной системы – диабетической дистальной полинейропатии, энцефалопатии, синдрома диабетической стопы, диабетической автономной нейропатии сердца и желудочно-кишечного тракта, а также эректильной дисфункции [15].

Эффективность препаратов тиоктовой кислоты связана с тем, что она является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса. Тиоктовая кислота способна также предотвращать образование конечных продуктов гликирования, играющих ключевую роль в развитии нейропатии. Дополнительным плюсом в механизме действия тиоктовой кислоты является ее четко зафиксированный эффект на утилизацию глюкозы [16].

Основные механизмы патогенетического действия препарата  $\alpha$ -липоевой кислоты Тиогама® (производство компании «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ», Германия), представляющего собой меглюминовую соль  $\alpha$ -липоевой кислоты и в качестве солибилизатора использующего полиэтиленгликоль, состоят в подавлении образования свободных радикалов, улучшении энергетического метаболизма нейронов, восстановлении нарушенного эндоневрального кровотока. Результатом такого действия является увеличение проводимости по сенсорным и моторным нервным волокнам [17]. Это подтверждено в таком многоцентровом исследовании, как DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [18]. При длительном наблюдении 73 пациентов было отмечено, что пероральная терапия тиоктовой кислотой ежедневно на протяжении 4 мес значительно улучшала функциональные параметры кардиальной нервной системы.

На основании данных, представленных в многоцентровых исследованиях, можно выделить основные клинические эффекты тиоктовой кислоты:

- быстро и эффективно снимает боль, жжение и онемение в конечностях;
- положительно влияет на симптомы вегетативной нейропатии;
- хорошо всасывается и является эффективным средством при диабетической энтеропатии;

- не требует регулирования дозы;
- широко используется у пациентов с сердечной недостаточностью;
- хорошо переносится пациентами;
- улучшает качество жизни.

На фоне применения Тиогаммы происходит также улучшение показателей углеводного обмена. Кроме того, отмечено положительное влияние препарата на клетки печени: уменьшение морфологических проявлений жирового гепатоза и нормализация биохимических показателей [19].

#### Список использованной литературы

1. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р., Удовиченко О.В. Синдром диабетической стопы. М.: Папаниа Гриззли, 2002.
2. Галстян Г.Р. Диабетическая полинейропатия. 2000.
3. Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация медико-социальной помощи больным с синдромом диабетической стопы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2000; с. 175–8.
5. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
6. Dyck PJ, Litchy WJ, Leisman NA et al. Variables influences neuropathic endpoints. *The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology* 1995; 45: 1115–1.
7. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
8. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 2): 31–7.
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
10. Singh R, Barea A, Mori T. Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia* 2001; 44 (2): 129–46.
11. Van Dam PS, Van Asbesk BS, Erceles DW et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metabol Rev* 1995; 11: 181–2.
12. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999; 13: 23–30.
13. Ward JD. Upright posture and the microvasculature in human diabetic neuropathy. A hypothesis. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 2).
14. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая терапия. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 4: 31–4.
15. Корпачев В.В., Борщевская М.И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты. *Фармакология*. 2005; 6: 16–23.
16. Балаболкин М.И. и др. Диабетическая нейропатия. М., 2003.
17. Храмлилин В.Н. Диабетическая нейропатия. Перспективы клинического применения  $\alpha$ -липоевой кислоты. 2006; [http://www.uoerwagpharmaru/data/articles/art\\_020.htm](http://www.uoerwagpharmaru/data/articles/art_020.htm)
18. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 369–72.
19. Балаболкин М.И. Современные средства и подходы к лечению сахарного диабета. Итоговая коллегия Министерства здравоохранения России. Выставка «Медицина – достижения и перспективы»: Материалы научной программы. М., 2003; с. 6–12.
20. Дедев И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003.
21. Лечение бенфотиамином. Мильгамма. Научный обзор. Верваг Фарма ГмбХ и Ко., 2004.
22. Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогама. Научный обзор. Верваг Фарма ГмбХ и Ко., 2003.
23. Скворцов В.В. К вопросу о диагностике и лечении диабетической полинейропатии.
24. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 909–29.
25. Flynn MD, O'Brien IA, Corral RJM. The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulin-treated diabetic subjects. *Diabetic Med* 1995; 12: 310–3.
26. Ziegler D. Diagnosis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 34–97.
27. Shichiri M, Kishikawa H, Okubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; (Suppl. 2): B21–9.



# Современные комбинированные препараты в фармакотерапии профессионального деформирующего артроза

В.В.Косарев, С.А.Бабанов  
ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

**П**рофессиональный деформирующий артроз, связанный с воздействием вредных производственных факторов (физическое перенапряжение, микротравматизация), в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди профессиональных ортопедических заболеваний, приводящих к снижению работоспособности, а зачастую и к стойкой ее утрате. Профессиональный деформирующий артроз – хроническое заболевание сустава, которое является следствием однократной тяжелой внутрисуставной травмы, или инфекционного артрита, или длительной работы, связанной с микротравматизацией, перенапряжением сустава. Профессиональные деформирующие артрозы могут быть вызваны повышенной длительной физической нагрузкой на отдельные суставы в процессе трудовой деятельности заболевшего [1–5].

В перечень профессиональных заболеваний, утвержденный Приказом №417н Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», включены деформирующие артрозы трех локализаций – плечевой, локтевой и коленный, которые в случае нарушения функции и при наличии соответствующих значительных физических нагрузок, постепенного развития, связи обострений с работой могут быть признаны профессиональными. Для профессионального артроза характерно первичное поражение хряща сустава, несущего значительную нагрузку. Вследствие этого снижается его эластичность, нарушается питание, возникают дегенеративные изменения, в том числе очаговый некроз.

Общим принципом является возможность признания заболевания профессиональным при поражении суставов на наиболее нагруженной конечности при отсутствии других причин для его развития, кроме воздействия вредных производственных факторов. Например, при поражении локтевого или плечевого суставов профессиональная этиология может быть установлена в случае развития изолированного поражения указанных суставов на наиболее нагруженной руке

(чаще правая) или двух руках при одновременной нагрузке у плотника, кузнеца ручнойковки при значительном стаже физически тяжелых работ и дебюте заболевания в возрасте до 40–45 лет. Деформирующий артроз коленных суставов обычно рассматривается как профессиональное заболевание у пациентов, длительное время работавших с опорой на колени, например у паркетчиков, шахтеров в низких горных выработках [1, 3, 5]. Также рассматривается вопрос о возможности признания профессиональным деформирующего артроза у артистов балета или цирка, тренировки и выступления которых сопровождаются повышенными нагрузками на ноги. Что касается возраста пациентов, то в экспертной практике ему уделяется существенное значение.

Профессиональный артроз наблюдается обычно в молодом или среднем возрасте. При развитии рассматриваемой патологии у пациентов старше 50 лет связь заболевания с профессией обычно не устанавливается, так как по мере увеличения возраста деформирующий артроз становится все более и более широко распространенным в общей популяции заболеванием, а каких-либо специфических клинических признаков, а также данных лабораторных и инструментальных исследований, которые бы указали на развитие заболевания от воздействия физических перегрузок, не существует.

При постановке диагноза профессионального деформирующего артроза не должно быть проявления генерализованного поражения суставов, вследствие чего полиостеоартроз (изменения в трех и более суставах) не является профессиональным заболеванием; как правило, имеется общепатологическая причина развития процесса – метаболические нарушения, нарушение гипофизарно-генитального равновесия, аномалии скелета, дисплазии и др. (см. таблицу). Доказано, что узелковый остеоартроз межфаланговых суставов кистей (дистальных – узелки Гебердена и проксимальных – узелки Бушара) генетически опосредован и передается по женской линии. Возможно

## Дифференциальный диагноз при профессиональном деформирующем артрозе

Заболевание или состояние, вызвавшее развитие заболевания	Комментарий
Профессиональный деформирующий артроз	Заболевание может возникнуть вследствие как однократной тяжелой внутрисуставной травмы, так и длительной работы, связанной с микротравматизацией, перенапряжением сустава
Посттравматический деформирующий артроз	Может возникнуть в результате перенесенной травмы сустава
Поражение суставов в результате врожденных, приобретенных или эндемических заболеваний	Может возникнуть при болезни Пертеса, синдроме гипермобильности суставов и др.
Поражение суставов в результате метаболических болезней	Может возникнуть при охронозе, гемохроматозе, болезни Вильсона, болезни Гоше
Поражение суставов в результате эндокринопатий	Может возникнуть при акромегалии, гиперпаратиреозе, сахарном диабете, гипотиреозе
Поражение суставов в результате отложения кальция	Может возникнуть при болезни отложения кристаллов кальция
Поражение суставов при нефропатии	Может возникнуть при болезни Шарко
Поражение суставов при других заболеваниях	Может возникнуть при аваскулярном некрозе, ревматоидном артрите, болезни Педжета и др.

развитие остеоартроза, имеющего непрофессиональную этиологию, в результате врожденных, приобретенных заболеваний, эндемических заболеваний (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.), метаболических болезней: охроноза, гемохроматоза, болезни Вильсона, болезни Гоше. Также непрофессиональный остеоартроз может быть следствием эндокринопатий: акромегалии, гиперпаратиреоза, сахарного диабета, гипотиреоза, болезней отложения кальция, нефропатии (болезнь Шарко). Исключением для связи полиостеоартроза с выполнением профессиональных обязанностей, воздействием вредных производственных факторов является клиническая картина кессонной (декомпрессионной) болезни, когда может развиваться генерализованное поражение опорно-двигательного аппарата.

Остеоартроз, не имеющий профессионального генеза, как правило, носит генерализованный характер – патологический процесс поражает 3 и более суставных группы. При этом наиболее частой и характерной локализацией первичного артроза являются коленные суставы, межфаланговые суставы кистей, позвоночник, первый палец стопы и тазобедренные суставы. Возникновение остеоартроза, не имеющего профессионального генеза, как правило, имеет вторичный характер, т.е. у заболевания есть конкретная причина. Оно может возникнуть в результате взаимодействия различных внутренних (возраст, женский пол, менопауза у женщин, дефекты развития, наследственная предрасположенность) и внешних факторов (травма, чрезмерные спортивные и профессиональные нагрузки, избыточная масса тела), приводящих к повреждению суставного хряща и/или подлежащей костной ткани. Кроме того, особое место среди факторов риска развития остеоартроза занимает избыточная масса тела. Так, у женщин с ожирением остеоартроз коленных суставов развивается в 4 раза чаще по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Это относится и к тазобедренным суставам. Установлено, что избыточная масса тела способствует не только возникновению заболевания, но и более быстрому его прогрессированию, приводящему к инвалидности [1, 2].

### Клиническая картина

Клинически различают компенсированную форму артрита без реактивного синовита, декомпенсированную с реактивным синовитом и декомпенсированную с изменениями в системах и органах.

Основными клиническими проявлениями профессионального деформирующего артроза являются боль и деформация суставов, приводящие к их функциональной недостаточности. Заболевание развивается постепенно с появления небольшой боли в суставах, испытывающих наибольшую нагрузку. При этом если в начале заболевания боли механического характера возникают только периодически после значительной физической нагрузки и быстро проходят в покое, то по мере прогрессирования патологического процесса интенсивность боли увеличивается, она не проходит после отдыха и появляется в ночные часы.

При прогрессировании патологического процесса может появляться так называемая метеочувствительность – интенсивность боли меняется в зависимости от температуры, влажности воздуха и атмосферного давления, которое оказывает влияние на давление в полости сустава. Кроме того, по мере прогрессирования профессионального деформирующего артроза боль может возникать и/или усиливаться при изменении положения тела, при вставании со стула, спуске по лестнице.

Появление болей ночью (в первую половину) свидетельствует об активизации патологического процесса в суставе. Боли часто сочетаются с утренней скован-

ностью, являющейся признаком наличия латентно протекающего воспалительного процесса. Также может отмечаться небольшая крепитация в пораженном суставе. При пальпации пораженные суставы болезненные, особенно по ходу суставной щели. Развитие синовита сопровождается припухлостью сустава, повышением кожной температуры над ним.

При прогрессировании заболевания в связи с наличием боли и появлением рефлекторного спазма мышц может возникнуть ограничение движений в пораженном суставе вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур. Также характерным является увеличение пораженного сустава за счет пролиферации хряща, кости, капсулы, синовиальной оболочки [6, 7].

При нарушении подвижности в суставе различают:

- анкилоз (полная неподвижность): истинный – костный и ложный – фиброзный;
- ригидность – возможны качающие движения;
- контрактуру (ограничение подвижности): при сгибании – разгибательная; при разгибании – сгибательная; при отведении – приводящая. При этом контрактуры могут быть артрогенные, неврогенные, миогенные, тендогенные, десмогенные, дерматогенные, психогенные и смешанные.

Клинически А.И.Нестеров выделял 3 стадии функциональной недостаточности суставов:

I – суставы мало изменены, больные жалуются на боли в суставах, движения в них не ограничены, не болезненны;

II – выражен болевой синдром, движения и функции ограничены, тугоподвижность, могут быть явления бурсита, тендовагинита, гипотрофия мышц, мышечные контрактуры, вазомоторные расстройства, трофические изменения кожи, придатков (выпадение волос, ломкость ногтей), сморщивание суставной сумки;

III – стойкие изменения в нескольких суставах, сопровождающиеся полной неподвижностью и деформацией или анкилозом, выраженными болями. Больные не могут себя обслуживать.

### Диагностика

Помимо клинической диагностики используют рутинные рентгенографические методы, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), остеосцинтиграфию, остеоденситометрию, артроскопию. Диагноз «профессиональный деформирующий артроз» может быть установлен на основании наличия характерной клинической симптоматики, рентгенологических признаков (сужение суставной щели, уплощение головки сустава и суставной впадины, наличие субхондрального остеосклероза, выпявление по краям суставных поверхностей костных разрастаний). При проведении компьютерной томографии костные структуры визуализируются достаточно четко. МРТ позволяет оценить структуры в любой плоскости. Правильные параметры импульсной последовательности дают изображения естественной контрастности (особенно для гидрофильных тканей). Информативным методом диагностики заболевания является также артроскопия.

При этом следует учитывать, что клиническая симптоматика далеко не всегда коррелирует с данными рентгенографии суставов, МРТ, ультразвуковых методов, а также с макро- и микроскопическими показателями, полученными при артроскопии или биопсии синовиальной оболочки. Хорошо известно, что многие рентгенопозитивные больные не имеют клинических симптомов деформирующего профессионального артроза и, напротив, при выраженной клинической картине этого заболевания может наблюдаться рентгенонегативность [6, 7].

В отличие от артритов, при профессиональном деформирующем артрозе общий анализ крови в норме,

однако при синовите может повышаться СОЭ до 25 мм/ч, незначительно – фибриноген. Синовиальная жидкость прозрачная, количество клеток менее 2000 в 1 мм<sup>3</sup>. При выявлении признаков деформирующего артроза больному помимо консультации профпатолога могут быть рекомендованы консультации ревматолога, травматолога-ортопеда, невролога, эндокринолога для определения ведущей причины возникновения заболевания, выработки рациональной диагностической и лечебно-профилактической тактики.

### Лечение

Лечение деформирующих артрозов любой этиологии обязательно должно быть комплексным, и действительно, рекомендации по управлению остеоартрозом, созданные EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) и OARSI (Osteoarthritis Research Society International – Международное общество по изучению остеоартроза), включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы [8, 9].

В настоящее время основная цель лечения профессионального деформирующего артроза заключается в устранении внешних причин, способствующих его развитию и прогрессированию; уменьшении боли (прежде всего за счет воздействия на проявления реактивного артрита и воспаления в других тканях сустава), нормализации или позитивном влиянии на нарушенный метаболизм суставного хряща, что обеспечивается симптоматической медленнодействующей (хондропротективной) терапией; снижении риска обострения, предотвращении развития деформации суставов и снижении трудоспособности пациентов, улучшении качества жизни больных (как за счет активной фармакотерапевтической тактики, так и за счет восстановления функции пораженных суставов с использованием большого спектра реабилитационных мероприятий, включая методы хирургической коррекции).

Как и при любом другом заболевании опорно-двигательной системы, нефармакологические методы занимают важное место в лечении профессионального деформирующего артроза. Рекомендуется снижение нагрузки на пораженные суставы, что замедляет развитие дегенеративных изменений. При профессиональном деформирующем артрозе рекомендуют длительную ходьбу, ношение тяжестей. При плоскостопии используют обувь на низком каблуке, супинаторы (ортопедические стельки). Применение трости и опорного регулируемого по высоте костыля при ходьбе существенно снижает нагрузку на тазобедренный сустав. Двигательная активность больных улучшается при дозированных физических нагрузках с постепенным увеличением движений, проведении лечебной физкультуры. Это способствует увеличению объема движений в суставе, снижению болевого синдрома.

При избыточной массе тела рекомендуется диетотерапия, направленная на ее нормализацию, т.е. достижение индекса массы тела в пределах 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>, что позволит уменьшить нагрузку на суставы. При этом прежде всего нужно уменьшить количество жиров в пище, увеличить потребление рыбы, свежих овощей и фруктов. В меню нужно включать пищу, содержащую клетчатку, и продукты, содержащие серу, такие как аспарагус, чеснок, лук. Сера необходима для построения костей, хряща и соединительной ткани. Желательно избегать употребления черного перца, яичного желтка, томатов, белого картофеля.

Физические упражнения должны проводиться без статических нагрузок (сидя, лежа, в бассейне). Главный принцип лечебной физкультуры – частое повторение упражнений в течение дня. Не следует делать упражнения, преодолевая боль. Выполняют их медленно, плавно, постепенно увеличивая нагрузку. Заниматься нуж-

но не менее 30–40 мин в день, по 10–15 мин несколько раз в течение дня.

При профессиональном деформирующем артрозе коленных суставов основными являются упражнения, способствующие укреплению мышц бедра (например, поднять выпрямленную ногу в положении лежа на спине и удерживать ее несколько секунд); упражнения, направленные на увеличение объема движений («велосипед»); упражнения, способствующие улучшению общего аэробного состояния мышц (ходьба по ровной местности в умеренном темпе). Начинать ходить нужно с расстояния, которое не вызывает боль, и постепенно увеличивать продолжительность ходьбы до 30–60 мин 5–7 дней в неделю. Данные нагрузки, кроме того, способствуют снижению массы тела.

### Фармакотерапевтическая тактика

Медикаментозные препараты, используемые в терапии профессионального деформирующего артроза, делятся на 2 основные группы: быстродействующие и медленнодействующие симптоммодифицирующие. Препараты 1-й группы направлены на подавление боли и нормализацию функции пораженных суставов. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также глюкокортикоиды. Для уменьшения боли, припухлости суставов и скованности используют анальгетики (парацетамол до 1,0 г 4 раза в день), НПВП, трамадол. Эффективен селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) мелоксикам по 7,5–15 мг 1 раз в сутки. Также используют мазевые формы ибупрофена.

Назначение больным профессиональным деформирующим артрозом НПВП обосновано персистированием воспалительного процесса в суставах и перипартикулярных мягких тканях. Однако следует отметить, что эти препараты активно вмешиваются в метаболизм хряща, в основном снижая синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты, и таким образом способствуют нарастанию структурных изменений. Кроме того, у пожилых больных с артрозом НПВП повышают риск развития гастропатий и сердечно-сосудистых катастроф, даже у лиц без наличия сопутствующей патологии. Так, по данным Н.А.Шостака [10], было показано, что в Москве 34,6% случаев госпитализаций с диагнозом «острое желудочно-кишечное кровотечение» непосредственно связаны с приемом НПВП.

Среди препаратов 2-й группы – симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия первостепенная роль принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества – хондроитин сульфату и глюкозамину, которые являются наиболее изученными среди лекарственных средств этой группы [2, 7]. Препараты 2-й группы обладают не только симптоммодифицирующим эффектом, но способны контролировать течение заболевания, замедлять темпы его прогрессирования, стабилизировать структурные изменения в гиалиновом хряще и предупреждать развитие остеоартроза в интактных суставах. Вследствие этого препараты 2-й группы рассматриваются как препараты патогенетического (базисного, хондромодулирующего) действия в лечении профессионального деформирующего артроза. Данные препараты характеризуются более медленным развитием симптоммодифицирующего действия, выраженным последствием, когда после прекращения лечения эффект сохраняется еще в течение 4–8 нед, а иногда и дольше, и, самое главное, обладают потенциальным структурномодифицирующим действием.

Хондроитин сульфат является одним из важнейших базовых компонентов соединительной ткани и входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок, протеогликанов, во многом осуществляя механическую функцию

сустава, в частности резистентность к компрессии [11–13]. Рациональное использование данного препарата в качестве лекарственного средства обосновано тем, что развитие артрозов любой этиологии ассоциируется с локальным дефицитом некоторых естественных субстанций, включая хондроитин сульфат.

Действие хондроитин сульфата у больных с профессиональным деформирующим артрозом является результатом большого комплекса биологических реакций, включая его противовоспалительную активность, стимуляцию синтеза протеогликанов, коллагена и гиалуроновой кислоты, а также снижение катаболической активности хондроцитов, ингибирующих синтез протеолитических энзимов, оксида азота и других субстанций. Хондроитин сульфат улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости, определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща. Кроме того, необходимо отметить его влияние на метаболизм субхондральной кости, гидрофобность и стимуляцию синтеза гиалуроновой кислоты, что способствует осуществлению хрящом своей основной функции. Доказано, что его биологическая активность осуществляется путем воздействия на нуклеарный фактор  $\kappa\text{B}$  (один из главных регуляторов воспалительного ответа), снижения экспрессии интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$  хондроцитами и синовиоцитами, снижения концентрации провоспалительных молекул (С-реактивный белок, ИЛ-6), ингибиции экспрессии ЦОГ-2.

При приеме per os препарат быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты до 90% от принятой дозы и только 10% нативных молекул. Биодоступность хондроитин сульфата зависит от молекулярной массы, степени сульфатирования, наличия примесей и в среднем составляет от 10 до 20%. Максимальная концентрация хондроитин сульфата в крови достигается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости – спустя 4–5 ч. Выводится препарат преимущественно почками.

Необходимым условием эффективности хондроитин сульфата является его накопление в тканях сустава, что доказали F.Ronca и соавт. [14], используя радиоактивные метки. Авторы выявили повышенное накопление хондроитин сульфата как в хряще, так и в синовиальной жидкости. В целом стабильная концентрация хондроитин сульфата в системном кровотоке достигается через 3–4 дня, однако для развития клинического эффекта может понадобиться от 8 до 12 нед терапии.

В 2012 г. H.Schneider и соавт. [15] с использованием баз MEDLINE, Cochrane Register и EMBASE нашли 39 публикаций об эффективности хондроитин сульфата при остеоартрозе. Подробно проанализированы 3 исследования с адекватным дизайном (5 баллов по шкале Jadad), в которых оценивался эффект хондроитин сульфата при остеоартрозе коленных суставов. Исследования включали 588 больных, 291 из которых принимал хондроитин сульфат и 297 – плацебо. Все пациенты (не только между группами внутри исследования, но и во всех 3 испытаниях) были сопоставимы по возрасту и выраженности боли в коленных суставах. Результаты данных исследований подтвердили, что хондроитин сульфат в дозе 1 г/сут статистически значимо уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов. Уровень доказательности данных по хондроитин сульфату в отношении модификации симптомов остеоартроза нашел свое отображение в рекомендациях как EULAR, так и OARSI [9].

Структурно-модифицирующий эффект хондроитин сульфата изучен в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, В.Michel и соавт. [16] на основании лечения 300 больных гонартрозом в течение 2 лет выявили значимое стабилизирующее влияние хондроитин сульфата на ширину суставной

щели. В рандомизированном исследовании STOPP A.Kahan и соавт. оценивали прогрессирование гонартроза при приеме хондроитин сульфата [17]. В исследовании было 622 больных, которые принимали или хондроитин сульфат (основная группа), или плацебо (контрольная группа) в течение 2 лет. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (0,07 и 0,31 мм соответственно;  $p < 0,0005$ ) и было меньше больных с рентгенологическим прогрессированием 0,25 мм и более по сравнению с плацебо (28 против 41%;  $p < 0,0005$ ). Это исследование также показало, что интенсивность боли в суставах лучше контролировалась применением хондроитин сульфата, чем плацебо ( $p < 0,001$ ). Структурно-модифицирующее действие хондроитин сульфата связывают с повышением вязкости синовиальной жидкости, увеличением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибировании энзимов деструкции хряща ММП-3, 9, 13, 14, эластазы, катепсина В, медиаторов воспаления: ИЛ-1, ЦОГ-2, простагландина  $E_2$  (ПГЕ $_2$ ), нуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$ , – снижении апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов [18].

Таким образом, анализ многочисленных исследований свидетельствует о том, что механизм действия хондроитин сульфата сложен, многогранен и охватывает почти все ключевые стороны патогенеза артрозов профессиональной и непрофессиональной этиологии.

Также солидную доказательную базу имеет глюкозамин сульфат [19–21]. Он является моносахаридом и естественным компонентом гликозаминогликанов суставного матрикса и синовиальной жидкости. Глюкозамин сульфат обладает специфическим влиянием на остеоартритический хрящ и стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего наиболее важных его составляющих – протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он достоверно снижает активность катаболических энзимов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы (ММП), подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты. Сульфаты, содержащиеся в молекуле этого соединения, способствуют образованию гликозаминогликанов, а сульфидные эфиры боковых цепей в составе протеогликанов поддерживают эластичность хряща и удерживают воду матриксом хряща.

Глюкозамин представляет собой моноаминосахарид, который синтезируется из глюкозы в процессе гексозаминового цикла. Существует несколько солей глюкозамина, в качестве лекарственных средств используются глюкозамин сульфат и глюкозамин гидрохлорид.

Существуют различные мнения об эффективности отдельных солей глюкозамина. Некоторые авторы полагают, что только глюкозамина сульфату присущи симптоммодифицирующее и структурно-модифицирующее действия. В других исследованиях подчеркивается, что глюкозамин гидрохлорид и глюкозамин сульфат обладают одинаковой эффективностью [25].

Биодоступность глюкозамина при приеме внутрь составляет 25%. При приеме глюкозамина сульфата в терапевтических дозах отмечается поступление глюкозамина как в плазму, так и в синовиальную жидкость, при этом концентрация препарата в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл. Период полувыведения глюкозамина – около 15 ч.

В систематическом Кохрановском обзоре, в котором анализировались наиболее значимые исследования по изучению эффективности и переносимости глюкозамина сульфата, дана высокая оценка его симптоматического действия [21]. Эффективность глюкозамина

сульфата достоверно выше по сравнению с плацебо в плане уменьшения интенсивности болей в суставах, улучшения индекса Лекена, а также процента больных, ответивших на проводимую терапию. Структурно-модифицирующий эффект данного препарата также был изучен в двух контролируемых исследованиях [19, 22, 23]. В первом из них 212 больных с гонартрозом были рандомизированы на 2 группы, которые регулярно принимали глюкозамин сульфат или плацебо в течение 3 лет. Ширина суставной щели увеличилась к концу исследования на 0,12 мм в основной группе, в то время как в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм. Эти данные свидетельствуют о структурно-модифицирующем действии этого препарата и его способности активно воздействовать на скорость прогрессирования остеоартроза. Однако далеко не у всех больных при многолетнем лечении этим препаратом наблюдалось снижение темпов рентгенологического прогрессирования. После 3-летнего непрерывного приема глюкозамина сульфата быстрое прогрессирование заболевания отмечено у 15% больных, при этом сужение суставной щели превышало 0,5 мм. Факторы риска такого агрессивного течения остеоартроза пока не были идентифицированы. Следует также отметить, что терапевтическая активность глюкозамина сульфата показана только у больных с гонартрозом, но не с коксартрозом. Структурно-модифицирующий эффект глюкозамина сульфата подтверждается результатами длительного 8-летнего наблюдения за больными, которые лечились этим препаратом в течение первых 3 лет. В последующие 5 лет в эндопротезировании коленного сустава нуждались 10,2% больных основной группы и 14,5% контрольной, принимающих плацебо.

Доказанная эффективность хондроитин сульфата и глюкозамина сульфата или гидрохлорида в виде монотерапии создала предпосылки для разработки комбинированных препаратов. Существуют комбинированные препараты, в которые входят глюкозамин сульфат (или гидрохлорид) и хондроитин сульфат. Целесообразность их применения и клиническая эффективность доказана экспериментальными и клиническими данными. Такие препараты на экспериментальной модели остеоартроза у кроликов способствовали нарастанию синтеза глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6%, а на фоне монотерапии симптоммодифицирующими средствами замедленного действия – только на 32% [24]. На фоне комбинированной терапии поражение хряща было также менее тяжелым по сравнению с применением монопрепаратов глюкозамина или хондроитин сульфата.

Следует иметь в виду, что структурные аналоги хряща (хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат) имеют не только общие, но и отличительные механизмы своего влияния на боль и воспаление. Целесообразность комбинации двух основных препаратов с хондропротективной активностью объясняется возможностью потенцирования положительного эффекта каждого из них, что связано с особенностями фармакологического действия глюкозамина и хондроитин сульфата. Как известно, хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат оказывают многообразное, но не во всем идентичное действие на боль и воспаление в тканях сустава, в частности гиалиновом хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке. Они являются синергистами, дополняя и усиливая действие друг друга. В эксперименте на культуре хондроцитов лошади было показано, что глюкозамин гидрохлорид подавлял продукцию окиси углерода и ПГЕ<sub>2</sub>, в то время как хондроитин сульфат не влиял на продукцию ПГЕ<sub>2</sub>. В то же время комбинация этих солей уменьшала активность ММП-9 и ММП-13, т.е. медиаторов дегградации хряща [26].

К наиболее известным комбинированным препаратам с доказанной хондропротективной активностью

относится Терафлекс® (компания Bayer, Германия). Он включает 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата и назначается по 1 капсуле 3 раза в сутки 3 нед, а затем по 2 капсулы в день. Длительность приема должна составлять не менее 6 мес. Эффективность препарата повышается при его длительном (многомесячном и многолетнем) использовании. Учитывая наличие последствий препарата, его можно назначать повторными 6-месячными курсами с последующим перерывом на 3–6 мес.

Указанная комбинация хондропротективных препаратов обладает доказанной эффективностью. Так, T.McAlindon и соавт. [27] выполнили метаанализ 15 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности глюкозамина и хондроитин сульфата в качестве симптоматических средств (уменьшение боли и улучшение функционального статуса) для лечения остеоартроза коленных и тазобедренных суставов (6 исследований – глюкозамин, 9 – хондроитин сульфат). Согласно результатам анализа, общий эффект для хондроитин сульфата составил 0,78 (95% доверительный интервал 0,6–0,95), однако при учете только крупномасштабных исследований или исследований, характеризующихся высоким качеством, показатели эффективности снижались.

В эксперименте выявлено, что комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом увеличивала продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% на монотерапии и подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща, в частности уменьшала желатинолитическую активность ММП-9, способствовала уменьшению концентрации ММП-13 и уменьшению уровня кератан сульфата в тканях. Комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом у больных с остеоартрозом коленных суставов (72 человека) с умеренными рентгенологическими изменениями показала достоверное снижение индекса Лекена через 6 мес по сравнению с плацебо ( $p=0,04$ ) [13, 28].

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) было установлено, что у пациентов с интенсивным болевым синдромом (301–400 мм по WOMAC) эффективность комбинированной терапии (хондроитин сульфат и глюкозамина гидрохлорид) была достоверно выше по сравнению с плацебо и монотерапией данными препаратами [29].

Эффективность и безопасность применения комбинированной терапии хондроитин сульфатом/глюкозамина гидрохлоридом (препарат Терафлекс®) подтверждена результатами открытого исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН у 50 амбулаторных больных с остеоартрозом коленных суставов [30]. Далее было проведено сравнительное изучение эффективности, безопасности, длительности последствия постоянного и интермиттирующего приема препарата Терафлекс® у пациентов с остеоартрозом коленных суставов [31]. В исследовании принимали участие 100 амбулаторных больных. Длительность наблюдения составила 12 мес (9 мес – лечение и 3 мес – наблюдение для оценки последствия препаратов в обеих группах). Первая группа, основная, находилась на постоянном приеме Терафлекса в течение 9 мес, вторая – группа сравнения – получала Терафлекс® в течение 3 мес, затем 3-месячный перерыв и последующие 3 мес – опять терапия данным препаратом. Анализ результатов показал, что интермиттирующая терапия Терафлексом обладает равной эффективностью с постоянным приемом препарата по влиянию на боль, функцию суставов и длительность последствия. Через 9 мес более 1/3 больных отказались от приема НПВП, что свидетельствует



о наличии у препарата анальгетического и противовоспалительного действия, а уменьшение дозы или прекращение приема НПВП имеет существенное значение в безопасности терапии при остеоартрозе, особенно у пожилых больных. Доказательство равной эффективности двух схем лечения позволяет рекомендовать интермиттирующий прием препарата, что может повысить комплаентность лечению и снизить затраты на медикаменты.

### Профилактика

Важность профилактики профессионального деформирующего артроза от физического перенапряжения определяется тем, что он занимает одно из ведущих мест в структуре профессиональных ортопедических заболеваний. Это связано с тем, что в условиях производства физическим нагрузкам подвергаются практически все работающие. Большой процент людей, работающих с физическими нагрузками, и медико-социальная значимость последствий патологии диктуют разработку новых методов профилактики и лечения.

Улучшение условий труда (технические, физиолого-эргометрические мероприятия, использование средств индивидуальной защиты, соблюдение рациональных режимов труда и отдыха, лечебно-профилактические мероприятия) позволяет проводить первичную профилактику, направленную на предупреждение патологии. Существенное влияние оказывает организация рабочего места с учетом антропометрических данных: обучение рациональным приемам труда, внедрение регламентированных перерывов. При длительных работах в вынужденной позе необходим режим, включающий перерыв не менее 40 мин и перерывы по 5–10 мин через каждый час работы с проведением гимнастики, мышечной релаксации, самомассажа. Кроме того, в первичной профилактике профессионального деформирующего артроза ведущая роль принадлежит экспертизе профессиональной пригодности (предварительному и периодическим медицинским осмотрам) – соблюдению медицинских регламентов допуска к работе в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России №302н от 12.04.2011 «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» для выявления медицинских противопоказаний для работы в условиях воздействия вредного фактора, признаков воздействия вредного производственного фактора [2, 3]. Так, противопоказаниями для приема на работу, связанную с воздействием физических перегрузок, являются имеющиеся врожденные и приобретенные заболевания опорно-двигательного аппарата, суставов, хрящевой ткани, тяжелые травмы в анамнезе.

### Литература

1. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В. *Остеоартроз*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Крюков Н.Н., Качковский М.А., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. *Справочник терапевта*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013.
3. Котельников Г.П., Косарев В.В., Аришин В.В. *Профессиональные заболевания опорно-двигательной системы от функционального перенапряжения*. Самара, 1997.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. *Профессиональные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. *Профессиональные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
6. Насонова В.А. *Остеоартроз – проблема полиморбидности*. *Cons. Med.* 2009; 1: 5–8.
7. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. *Остеоартроз. Практическое руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Морион, 2005.
8. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–62.
9. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009*. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–99.
10. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.Н. *Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов*. *Терапевт. арх.* 2003; 5: 70–4.
11. Volpi N. *Chondroitin sulfate for the treatment osteoarthritis?* *Curr Med Chem* 2005; 4: 221–34.
12. Чичасова Н.В. *Хондроитин сульфат (Структурм) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность*. *РМЖ* 2009; 17 (3).
13. Hochberg M. *Structure effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trial of 2-year duration*. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 28–31.
14. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. *Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate*. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl. A): 14–21.
15. Schneider H, Mabeu E, Cucherat M. *Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with StructumR*. *Open Rheumatol J* 2012; 6: 183–9.
16. Michel BA, Stucki G, Frey D et al. *Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (3): 779–86.
17. Kaban A et al. *Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (2): 524–33.
18. Souich P. *Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate*. *European Musculoskeletal Review* 2009; 4 (2): 8–10.
19. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. *Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial*. *Lancet* 2001; 357 (9252): 251–6.
20. Herrero-Beaumont G, Rovati LC. *Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis*. *Future Rheumatol* 2006; 1 (4): 397–414.
21. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. *Glucosamine therapy for treating osteoarthritis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 (2). CD002946.
22. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M et al. *Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study*. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2113–23.
23. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC et al. *Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials*. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2): 254–60.
24. Lippiello L, Woodward J, Karpman D et al. *Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis*. *Arthritis Rheum* 1999; Suppl. 42: 256.
25. Qiu GX, Weng XS, Zhang K et al. *A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis [in Chinese]*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85 (43): 3067–70.
26. Orth MW, Peters TL, Hawkins JN. *Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate*. *Equine Veterinary J* 2002; Suppl. 224–9.
27. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. *Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis*. *JAMA* 2000; 283 (11): 1469–75.
28. Hochberg MC. *Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration*. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 (Suppl. 1): S28–31.
29. Das Afr, Hammaad TA. *Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8 (5): 343–50.
30. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. *Эффективность препарата терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование)*. *РМЖ*. 2005; 13 (8): 525–7.
31. Алексеева Л.И., Кашиварова Н.Г., Шаратова Е.П. и др. *Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс»*. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 3: 68–72.



# Новые возможности лечения остеоартроза: фокус на препарат Румалайя

В.В.Бадокин<sup>1</sup>, М.В.Журавлева<sup>2</sup>, А.А.Годзенко<sup>1</sup>, Ю.Л.Корсакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России

Ревматические заболевания являются одной из основных причин временной нетрудоспособности и инвалидности населения России. Среди них особого внимания заслуживает остеоартроз (ОА) в связи с его высокой распространенностью, тяжестью клинических проявлений и ранней инвалидизацией пациентов. ОА является наиболее часто встречающимся ревматическим заболеванием, которое приводит к нарушению функциональной способности опорно-двигательного аппарата и представляет собой большую медико-социальную проблему. Это заболевание является самой распространенной формой поражения суставов, приводит к потере трудоспособности, вызывает ухудшение качества жизни и значительные финансовые затраты.

ОА является по своей природе гетерогенным заболеванием, что находит свое выражение прежде всего в преимущественной локализации патологического процесса. Субтипы ОА характеризуются особенностями клинической картины, своим течением и прогнозом и своими факторами риска, которые определяют не только развитие заболевания, но и темпы его прогрессирования. Наибольшее значение имеет ОА коленного сустава, который встречается чаще других локализаций этого патологического процесса. В одном из последних крупных исследований по эпидемиологии ОА в Европе – Zoetermeer Community Survey – распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим критериям составила 14 100/100 тыс. у мужчин и 22 800/100 тыс. у женщин старше 45 лет [1]. Интересно, что клиническая симптоматика ОА наблюдается существенно реже, чем рентгенологическая. В Великобритании среди женщин в возрасте 45–65 лет распространенность симптоматического гонартроза составляет только 2–3%, однако по данным рентгенологического исследования патология наблюдается у 17%. В то же время для выявления ОА следует отдавать предпочтение комплексной оценке клинико-рентгенологической картины заболевания.

Распространенность ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей возрастает с возрастом, и более высокой она является у женщин по сравнению с мужчинами. Пол имеет значение для выявления уровня встречаемости и заболеваемости ОА. Распространенность этого заболевания неуклонно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни населения.

Боль в области сустава является основным признаком ОА и обусловлена не только синовитом, но и поражением кости (остеит, периостит), заинтересованностью периартикулярных мягких тканей (тендиниты, теносиновиты, миалгии, энтезопатия, растяжение капсулы сустава), дегенерацией менисков и заинтересованностью нейросенсорной системы (например, раздражением нервных стволов крупными остеофитами). Такие изменения возможны в любом суставе, но наиболее характерны для суставов кистей с поражением дистальных, проксимальных межфаланговых суставов и 1-го запястно-пястного сустава (ризартроз Форестье), 1-го плюснефалангового сустава, позвоночника, а также коленного и тазобедренного суставов.

В противоположность ревматоидному артриту (РА), при ОА только начинает разрабатываться базисная бо-

лезньмодифицирующая терапия (DMOADs – disease modifying osteoarthritis drugs), т.е. препараты, которые могли бы остановить или обратить вспять структурные изменения суставов. Разработка DMOADs затруднена наличием многих причин, в частности отсутствием удовлетворяющих практические нужды экспериментальных моделей ОА, высокочувствительных и специфичных методов лучевой диагностики, общедоступных биохимических и иммунохимических маркеров этой патологии, а также различными темпами прогрессирования ОА, диссоциацией между эффективностью симптоматической и структурно-модифицирующей терапии.

В настоящее время основой терапии ОА являются симптоммодифицирующие препараты, способные активно влиять на боль, снижать активность воспаления в тканях сустава, повышать подвижность пораженных суставов. Первостепенное место в этом ряду занимают простые и опиоидные анальгетики, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Последние обладают не только большим спектром нежелательных явлений (НЯ), особенно у лиц пожилого возраста, но и негативным влиянием на метаболизм гиалинового хряща – основного плацдарма развития патологического процесса при ОА [2, 3]. Поэтому поиск медикаментозных препаратов для лечения этого заболевания представляется своевременным и актуальным.

Более чем сорокалетний опыт использования препарата Румалайя свидетельствует о том, что его применение у пациентов с ОА оказывает достоверный положительный эффект и, как правило, не сопровождается развитием серьезных НЯ. Этот препарат (производитель «ХИМАЛАЙЯ ДРАГ Ко.», Индия) представляет собой комплекс активных растительных компонентов, который обладает противовоспалительным, анальгетическим, жаропонижающим и противоотечным действием, а также снимает мышечный спазм и нормализует микроциркуляцию в целевых тканях. Он содержит 5 активных компонентов сухого вещества и 5 водных экстрактов из смеси растительного сырья, широко применяющихся в традиционной индийской медицине. Основным компонентом таблеток Румалайя – индийский бделиум (Mahayograj guggul). Он отличается отчетливым противовоспалительным действием, и его в основном применяют при заболеваниях суставов.

Противовоспалительное действие препарата Румалайя осуществляется путем ингибирования синтеза простагландинов – циклооксигеназы-1 и 2. Его ингибирующее действие на биотрансформацию арахидоновой кислоты сопоставимо с действием классических НПВП, что позволяет использовать этот препарат при остром и хроническом воспалении. В экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, у которых вызывали артрит инъекцией формалина, противовоспалительный эффект Румалайя был приблизительно равен 0,5 мг преднизолона.

Румалайя характеризуется и мембраностабилизирующей активностью. Он является модификатором анальгетической толерантности и обладает как центральным, так и периферическим действием вследствие взаимодействия между различными нейро-

трансмиссивными системами. Ему также присуща антиоксидантная активность благодаря ингибированию iNOS. Антиоксидантные свойства объясняют его цитопротекторное действие на желудочно-кишечный тракт, что способствует снижению или устранению побочных эффектов при лечении многими медикаментозными препаратами. Румалайя способствует нормализации метаболических нарушений, в частности он снижает уровень холестерина в крови и способствует выведению мочевой кислоты; он уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, сохраняя при этом активность других антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион пероксидазы). Румалайя обладает высокой безопасностью, так как не вызывает патологического изменения крови, желудочно-кишечного кровотечения или других серьезных НЯ. Он может использоваться вместе с ацетилсалициловой кислотой, другими НПВП или базисными препаратами, применяющимися в терапии ревматических заболеваний.

Препарат Румалайя был разработан в 1957 г., и с тех пор проведено более 55 исследований по изучению его эффективности и безопасности как при воспалительных, так и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. В стране-производителе препарат Румалайя применяется при болях в суставах различной этиологии, РА и других воспалительных заболеваниях суставов, анкилозирующем спондилите (АС) и спондилоартритах, подагре и других кристаллических артропатиях, первичном и вторичном ОА, межпозвоночном остеохондрозе и деформирующем спондилоартрозе. Показано, что его терапевтический эффект, хотя и медленный, является более устойчивым и длительным по сравнению со многими другими лекарственными препаратами.

Обобщенный анализ результатов исследований по эффективности и безопасности лекарственного средства Румалайя, включая и рандомизированные контролируемые исследования, показал эффективность и хорошую переносимость этого препарата при многих ревматических болезнях [4–7]. Румалайя таблетки и Румалайя крим применяются для купирования болевого синдрома при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, причем в режиме как комбинированной терапии, так и монотерапии. При совместном применении увеличивается клиническая их эффективность. Длительность терапии в каждом конкрет-

ном случае решается по-разному в зависимости от характера заболевания и его активности [4].

При РА и АС препарат Румалайя следует применять произвольно долго (на протяжении многих месяцев). В одном из исследований 163 пациента ортопедического отделения больницы при Медицинском колледже Силчар в течение 6 мес принимали Румалайя таблетки в общепринятой дозе (по 2 таблетки 3 раза в день) и/или Румалайя крим местно. Среди испытуемых были пациенты с РА, АС, ОА, спондилоартрозом. Положительный эффект отмечен у 60% пациентов с РА, у 83,33% – с ОА, у 57,5% – со спондилоартрозом и у 33,3% – с АС. Токсических реакций и явлений непереносимости не наблюдалось [5]. В другом двойном слепом исследовании терапевтического действия препарата Румалайя были включены 88 паци-

ентов с РА и 135 – с ОА. Эффективность препарата была существенно выше у пациентов с ОА. Из 111 пациентов с этим заболеванием полное разрешение субъективных проявлений наблюдалось в 84,6% случаев и частичное – в 9%. Данные результаты сопоставимы с опубликованными результатами исследований по эффективности различных НПВП.

201 больной ОА коленных суставов использовал Румалайя таблетки – по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1-й нед, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 12 нед, а также Румалайя крим, который наносился местно 2–3 раза в день после распаривания. На фоне проводимой терапии купировались боли в целевом суставе, разрешалась синовиит, увеличивалась подвижность. В целом отличные результаты терапии получены у 54,7% наблюда-

шихся пациентов, хорошие – у 30,3%, удовлетворительные – у 10% и неудовлетворительные – у 5%. Серьезных токсических и нежелательных реакций не было, но у 3 пациентов наблюдались кратковременное беспокойство и тошнота. Назначенную терапию продолжали, и вскоре эти явления полностью прошли без каких-либо вмешательств. Авторы высоко оценивают эффективность этого лекарственного средства растительного происхождения у пациентов с гонартрозом [8].

Действие препарата Румалайя изучалось у 146 пациентов с ОА, РА, плечелопаточным периартритом в течение 5–8 нед [9]. 19 пациентов получали плацебо. У 52 (64,2%) пациентов из 81 с ОА результаты терапии были оценены как отличные, у 18 (22,2%) – как хорошие, у 11 (13,6%) – как слабые. Из 29 пациентов с РА у 14 (48,3%) наблюдались отличные результаты терапии, у 8 (27,6%) – хорошие, у 7 (24,1%) – отсутствие эффекта. Из 4 случаев плечелопаточного периартрита в 3 (75%) получены отличные результаты, в 1 (25%) – хорошие. У 19 пациентов, принимавших плацебо, не отмечено какого-либо улучшения. Их состояние или не изменялось, или ухудшалось.

Детальная оценка безопасности и переносимости таблеток Румалайя осуществлялась на здоровых добровольцах [10]. Проводилось физическое обследование, исследование клинического анализа крови и биохимических показателей. Всем добровольцам была выполнена исходная ЭКГ, проводился мониторинг артериального давления, пульса и возможного развития НЯ. Исследование продолжалось 42 дня, и весь этот период добровольцы принимали по 1 таблетке 3 раза в день (препарат Румалайя). За время проведения исследования объективные показатели сердечно-сосудистой системы или субъективные ощущения какой-либо патологии у добровольцев не наблюдались. Результаты анализов крови и биохимических исследований, проведенных на 15 и 42-й дни приема таблеток Румалайя, были в пределах нормы. За время исследования ни один из добровольцев не сообщил о каком-либо побочном эффекте препарата.

Как уже говорилось, Румалайя выпускается в двух лекарственных формах – Румалайя таблетки и Румалайя крем, который используется для наружной терапии заболеваний суставов и периартикулярных мягких тканей. В настоящей статье впервые в России публикуются данные открытого мультицентрового рандомизированного контролируемого сравнительного исследования по оценке эффективности и переносимости препарата Румалайя в таблетках и диклофенака в таблетках у больных ОА.

В данной работе приняли участие амбулаторные больные с подтвержденным диагнозом достоверного гонартроза с реактивным синовитом или без клинически значимого воспаления коленного сустава. Всего в исследовании участвовали 72 пациента, которые составили основную (39 человек) и контрольную (33 человека) группы. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы по дате 1-го визита (четные дни – основная группа и нечетные – контрольная группа). Пациенты основной группы получали исследуемый препарат Румалайя по 2 таблетки 3 раза в день

после еды, а контрольной – диклофенак по 50 мг 2 раза в день в таблетках. Длительность лечения составила 28 дней. Всем пациентам до включения в исследование были проведены клинико-диагностическое, лабораторное и рентгенологическое обследования. В данной работе приняли участие только те пациенты, которые прекратили внутрисуставное введение кристаллических глюкокортикоидов за 6 нед до включения в исследование, и те, которые принимали стабильную дозу симптоматических препаратов медленного действия (хондропротекторов) также за 6 нед до исследования и в период исследования.

Наблюдение за пациентами и оценка результатов по сравнению с исходным уровнем осуществлялись в дни визитов: 0-й визит (скрининговое обследование), 1-й визит (до лечения), 2-й визит (спустя 2 нед от начала лечения) и 3-й визит (4 нед после начала лечения). Первичные результаты – предварительная оценка эффективности проводилась на 2-м визите, а заключительная оценка – на 3-м визите на основании данных осмотра, объективной оценки состояния пациента и суставного синдрома, общей оценки состояния здоровья пациентом, клинического и биохимического анализа крови.

В основную группу вошли 39 пациентов с ОА в возрасте от 43 до 79 (54,13±8,60) лет, из них 7 мужчин и 32 женщины. Преобладающее большинство из них имели возраст от 51 года до 70 лет. Длительность заболевания колебалась от 2 до 15 лет и в среднем составила 6,73 года. Во всех случаях диагноз подтверждался данными клинического, рентгенологического и лабораторного обследований. У всех пациентов наблюдались гонартроз, при этом у 28 был выявлен синовит коленного сустава. У 33 пациентов наблюдалась II рентгенологическая стадия заболевания и у 6 – III стадия. Функциональная недостаточность имела у 38 из 39 пациентов, причем преобладала 1-я степень (у 24).

В соответствии с протоколом клинического исследования пациенты могли получать другую терапию ОА при условии стабильной дозы симптоматических препаратов медленного действия (хондропротекторов). Хондропротекторы получали всего 28 пациентов обеих групп (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат). При наличии интенсивных болей в суставах (соответствующих по визуальной аналоговой шкале – ВАШ 50 мм и более) пациент мог принимать до 1,5 г (3 таблетки) парацетамола в день. Прием парацетамола изначально потребовался для уменьшения боли в суставах 2 пациентам. В этой группе у 23 пациентов имелись сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца – 5, артериальная гипертония I–II стадии – 16, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит – 2, сахарный диабет – 2, узловой зоб – 2.

Группу контроля составили 33 пациента с ОА с преимущественным поражением коленных суставов. Среди них было 8 мужчин и 25 женщин в возрасте от 41 года до 83 лет. Длительность заболевания колебалась от 5 до 14 лет и в среднем составила 7,1 года. У 18 пациентов наблюдались вторичный (реактивный) синовит, II и III рентгенологическая стадия ОА (у 29), 1-я (у 19) и 2-я (у 14) степень функциональной недостаточности

Таблица 1. Динамика суставного синдрома при лечении препаратом Румалайя ОА (n=39)

Показатель	До лечения (M±σ)	Через 14 дней (M±σ)	Через 28 дней (M±σ)
Боль в покое (ВАШ, мм)	53,91±11,17	42,83±12,51*	40,64±13,71**
Боль при пальпации (ВАШ, мм)	50,09±9,16	44,74 ±9,76*	41,05±7,71**
Боль при движении (ВАШ, мм)	59,57±8,29	50,13±11,09*	48,50±10,83**
Боль при подъеме по лестнице (ВАШ, мм)	58,39±9,59	52,13±8,44*	47,45±10,66**
Боль при спуске по лестнице (ВАШ, мм)	61,30±11,34	54,61±12,29*	49,68 ±10,8**
Продолжительность утренней скованности, мин	20,22±10,25	17,09±8,09	14,32±6,13**
Окружность целевого сустава, см	42,86±4,4	42,07±4,28	42,50±2,78

\*p<0,05 (до лечения – через 14 дней), \*\*p<0,05 (до лечения – через 28 дней).

**Таблица 2. Глобальная оценка пациентом и врачом эффективности терапии ОА препаратом Румалайя**

Показатель	До лечения (M±σ)	Через 14 дней (M±σ)	Через 28 дней (M±σ)
Глобальная оценка состояния здоровья пациентом с ОА (ВАШ, мм)	44,25±9,13	44,31±9,22	39,13±8,22*
Глобальная оценка состояния здоровья врачом (ВАШ, мм)	44,7±8,0	41,43±8,23	38,09±8,45*

\* $p < 0,05$  (до лечения – через 28 дней).**Таблица 3. Динамика показателей суставного синдрома на фоне терапии препаратами Румалайя и диклофенак (процент по отношению к исходному)**

Показатель, %	Румалайя (M±m)	Диклофенак (M±m)
Боль в покое	13,62±19,92	10,83±21,92
Боль при пальпации	19,89±12,37	16,20±14,46
Боль при движении	17,90±17,96	25,07±13,73
Боль при подъеме по лестнице	17,30±9,49	12,54±16,12
Боль при спуске по лестнице	19,36±11,01	21,68±10,18
Продолжительность утренней скованности	39,74±31,21	37,50±32,27
Окружность целевого сустава	0,54±0,73	0,63±1,09

опорно-двигательного аппарата. Из 33 пациентов, получавших терапию диклофенаком, у 10 имелись сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (у 3), артериальная гипертензия I–II стадии (у 9). Сопутствующая патология со стороны других органов и систем у включенных в исследование пациентов находилась в стадии ремиссии.

Через 14 дней применения препарата Румалайя у пациентов с ОА отмечена достоверная положительная динамика суставного синдрома, в частности уменьшение выраженности боли в покое, при движении, при пальпации, при подъеме и спуске по лестнице. Положительная динамика не только сохранялась к 28-му дню лечения, но и нарастала (табл. 1). Утренняя скованность была до лечения у 23 пациентов этой подгруппы, и продолжительность ее составляла в среднем 23,13±10,25 мин. Через 28 дней терапии у преобладающего большинства пациентов ее продолжительность уменьшилась (в среднем до 14,32±6,13 мин), что статистически значимо по сравнению с аналогичным показателем до лечения ( $p < 0,05$ ). Припухлость коленного сустава была до лечения у 28 пациентов, в процессе терапии она уменьшилась у 25 (89,2%) пациентов и появилась только у одного.

Анализ данных лабораторного обследования пациентов до и после лечения, получавших препарат Румалайя, включая содержание гемоглобина, лейкоцитов, печеночных аминотрансфераз, не выявил существенных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови, а также значений острофазовых показателей – С-реактивного белка и СОЭ. Применение препарата Румалайя способствовало достижению положительного терапевтического эффекта у 91,3% больных (среди них у 30,4% – хороший, у 60,87% – удовлетворительный).

Общая оценка состояния здоровья пациента при лечении препаратом Румалайя проводилась с применением ВАШ, где состояние пациента оценивалось в баллах от очень хорошего до очень плохого. По оценке пациентов с ОА их состояние через 14 дней лечения существенно не изменилось (44,25±9,13 и 44,31±9,22 мм ВАШ). К концу курса лечения, через 28 дней, гло-

бальная оценка состояния здоровья претерпела достоверные положительные изменения и соответствовала 39,13±8,22 мм ВАШ. То же самое относится и к оценке врачом эффективности терапии ОА препаратом Румалайя (до лечения – 44,7±8,0 мм ВАШ, через 14 дней терапии – 41,43±8,23 и через 28 дней – 38,09±8,45). В целом эффективность терапии была оценена как хорошая – у 13 пациентов, удовлетворительная – у 22, отсутствие эффекта – у 2 пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат Румалайя обладает достаточной клинической эффективностью у пациентов с ОА и способствует достоверному уменьшению выраженности проявлений суставного синдрома (табл. 2).

Для сравнения величины изменений отдельных параметров суставного синдрома в динамике заболевания на фоне проводимой терапии (между начальным визитом и 28-м днем) был введен дополнительный параметр, представляющий собой процент изменения соответствующего показателя ВАШ у пациента после завершения лечения относительно его начальной оценки пациентом. Существенного различия в динамике показателей суставного синдрома по отношению к исходным значениям (в процентах) между группами людей, принимавших таблетки Румалайя и диклофенак, не было выявлено (табл. 3). Но все же динамика снижения интенсивности боли в покое, при пальпации сустава, спуске и особенно подъеме по лестнице была более выраженной при применении препарата Румалайя по сравнению с диклофенаком.

На заключительном 3-м визите оценивалась переносимость препарата исходя из 3-балльной полуколичественной шкалы оценки состояния: 1 – переносимость хорошая (жалобы и побочные эффекты отсутствуют); 2 – переносимость удовлетворительная (легкие транзиторные побочные эффекты, прием препарата продолжен); 3 – переносимость плохая (выраженные побочные эффекты, прием препарата прекращен). Переносимость препарата Румалайя у 32 пациентов была оценена как очень хорошая, у 4 – как удовлетворительная, у 1 – как плохая. НЯ при приеме таблеток Румалайя развились у 4 пациентов с ОА. Три пациента предъявляли жалобы на преходящие боли в верхней половине живота, диспепсию, которая проявлялась в виде небольшой тошноты (2 пациента), диареи (1 пациент) и горечи во рту (1 пациент). У 2 пациентов НЯ было купировано после снижения суточной дозы до 3 таблеток в день. У 2 пациентов явления диспепсии были легко выраженными, непостоянными, и снижения дозы им не потребовалось. В одном случае после лечения наблюдалось небольшое повышение аланинаминотрансферазы (до 51 Ед/л). В повторном анализе гиперферментемии выявлено не было, взаимосвязь с препаратом Румалайя оценена как возможная. НЯ при приеме диклофенака развились у 5 пациентов. Все пациенты предъявляли жалобы на боли в области эпигастрия, изжогу, нарушения стула. У 2 пациентов боли носили выраженный характер, и лечение было прервано через 2 нед от момента появления болей. У 1 пациента боли в эпигастрии беспокоили последние 5 дней приема препарата и были купированы Алмагелем. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение при ОА препарата Румалайя в дозе по 2 таблетки 3 раза в день безопасно и, как правило, хорошо переносится больными. Хотя диклофенак также часто, как и препарат Румалайя, приводит к НЯ, но при его приеме они более серьезные и чаще ведут к прерыванию лечения.

Таким образом, применение препарата Румалайя у пациентов с ОА способствует уменьшению интенсивности боли, продолжительности утренней скованности и ее выраженности. Он обладает противовоспалительным действием и приводит к снижению экссудативных явлений в пораженных суставах. Применение

этого препарата способствует достижению положительного терапевтического эффекта у 82,61% больных ОА. При лечении препаратом Румалайя улучшение клинической симптоматики отмечается уже к 14-му дню, достигая достоверных изменений к 28-му дню его применения. По своей эффективности он сопоставим с эталонным НПВП – диклофенаком. Сравнительная переносимость препаратов Румалайя и диклофенак также сопоставима и оценена как хорошая. Румалайя не приводит к серьезным НЯ. Клиническое исследование этого растительного препарата показало его безопасность, хорошую переносимость и достоверную эффективность, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в клинической практике в составе комплексной терапии ОА в качестве эффективного симптомомодифицирующего препарата.

## Литература

1. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. Br J Med 2009.
2. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. Cons. Med. 2009; 11 (9): 91–5.
3. Huskisson EC. Nimesulide, a balanced drug for treatment for treatment of osteoarthritis. Clin Exp Rheumatol 2001; 19 (Suppl. 22): 21–5.
4. Adbikari AK. Use of Rumataya in conditions of pain. A clinical trial. Capsule 1984; 3: 56.
5. Chakravarty RN. Therapeutic studies on Rumataya in orthopaedic practice. Probe 1978; XVII (4): 323.
6. Singh K, Thakur, SR, Handa R. Clinical trial of Rumataya tablets and Rumataya cream in cases of low backache. Curr Medical Pract 1984; 28 (11): 691.
7. Rastogi S. Efficacy of Rumataya Tablets in Arthritis A Double Blind Placebo Controlled Trial. The Antiseptic 2001; 98 (5): 172–3.
8. Das B. Clinical trial of Rumataya tablets and cream in osteoarthritis of knee joints. Probe 1983; XXII (3): 175.
9. Singh Sandhu H. Rumataya therapy in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and periarthritis shoulder. The Antiseptic 1978; 10: 631.
10. Srivastava N, Sood R, Jain B, Kolhapure S. Evaluation and comparative clinical efficacy and safety of Rumataya forte in patients suffering from osteoarthritis of the knee. Indian J Clin Prac 2005, 16: 19–30.

## Местная терапия при патологии опорно-двигательного аппарата

Г.С.Аникин

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Патология опорно-двигательного аппарата (ОДА) занимает одно из лидирующих мест среди причин возникновения болевого синдрома. Причем распространена как острая, так и хроническая патология. Учитывая растущие темпы старения населения, проблема с каждым годом приобретает все большую актуальность. В настоящее время в мире насчитывается более 250 млн больных остеоартрозом, при этом с возрастом частота остеоартроза увеличивается в геометрической прогрессии (см. таблицу) [1].

Около 1/3 населения, 28,4%, в возрасте от 20 до 69 лет периодически отмечает боли в спине [2]. Для лечения клинических проявлений патологии ОДА широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Благодаря быстрой наступлению и длительности анальгезирующего эффекта данные препараты являются одними из самых назначаемых групп препаратов в мире.

Механизм их действия заключается в блокировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что снижает синтез простагландинов (ПГ). В настоящее время известны три изоформы ЦОГ. ЦОГ 1-го типа представляет собой конститутивный фермент, синтез которого происходит постоянно. При участии ЦОГ 1-го типа происходит синтез ПГ, отвечающих за поддержание целостности слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), агрегацию тромбоцитов, регуляцию почечного кровотока. ЦОГ 2-го типа – индуцибельный фермент. Его синтез в макрофагах, фибробластах, синовиоцитах, эндотелиальных клетках стимулируется цитокинами и факторами роста. Цель приема НПВП – блокада именно ЦОГ 2-го типа.

Существует и ЦОГ 3-го типа, принимающая участие в синтезе ПГ и играющая роль в развитии болевого синдрома и лихорадки, но не принимающая участия в развитии воспаления. У человека она находится в неактивном состоянии.

Основными эффектами НПВП являются:

- **Противовоспалительный.** Большинство НПВП влияют на фазу экссудации (индометацин, фенилбутазон и диклофенак подавляют также фазу пролиферации).
- **Анальгезирующий.** НПВП эффективны при локализации болей в мышцах, сухожилиях, суставах, нервных стволах. Мало влияют на висцеральные боли.
- **Жаропонижающий.** При лихорадке НПВП снижают температуру. На нормальную температуру тела не влияют.
- **Антиагрегационный.** При блокаде ЦОГ 1-го типа в тромбоцитах подавляется синтез тромбоксана А<sub>2</sub>. При этом селективные ингибиторы ЦОГ 2-го типа (например, мелоксикам, целекоксиб) не влияют на агрегацию тромбоцитов.
- **Иммуносупрессивный.** Проявляется только при длительном приеме НПВП и имеет вторичный характер.

В то же время, несмотря на все достоинства НПВП, при их применении следует опасаться развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), особенно у больных пожилого и старческого возраста со стороны ЖКТ. Так, зачастую назначают ацетилсалициловую кислоту в профилактической дозе совместно с системными НПВП, что приводит к повышению риска развития осложнений.

### Распространенность остеоартроза по возрастным группам [2]

Возраст, лет	Распространенность (на 1 тыс. населения)
До 29	8,4
30–39	42,1
40–49	191,9
50–59	297,2
60–69	879,7

## Основные НЛР при приеме НПВП

### Со стороны сердечно-сосудистой системы

При длительном приеме НПВП (более 4 нед) увеличивается риск развития инфаркта миокарда и инсульта, что подтверждено результатами мета-анализов [3, 4]. С осторожностью стоит их назначать после перенесенного инфаркта миокарда [5]. Также при длительном приеме НПВП (за исключением низких доз ацетилсалициловой кислоты) удваивается риск развития сердечной недостаточности у пациентов без предшествующего анамнеза. Риск не связан с селективностью и возрастает при приеме любого НПВП [6].

### Со стороны ЖКТ наиболее часто развиваются:

- тошнота/рвота;
- диспептические явления;
- язвообразование в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- диарея;
- кровотечение из верхнего отдела ЖКТ.

Язвообразование связано с системным действием НПВП, не зависит от пути введения препарата и может развиваться даже у пациентов с ахлоргидрией. При этом стоит помнить, что риск ulcerации зависит от дозы и времени применения.

### Со стороны почек

При длительном приеме НПВП происходит значимое снижение почечного кровотока вследствие угнетения синтеза ПГ.

Также возможно развитие фотодерматитов, повышение уровня трансаминаз, головная боль, головокружение.

Для снижения риска развития НЛР применяют местное лечение. В большом мета-анализе у пациентов с различной патологией ОДА (как острой, так и хронической – остеоартроз коленного сустава), сопровождающейся болевым синдромом, доказана эффективность и безопасность терапии НПВП в формах для местного применения. При этом описано статистически значимое снижение числа НЛР, особенно со стороны ЖКТ, по сравнению с приемом НПВП перорально [7, 8].

Сравнительно недавно опубликованы два крупных мета-анализа по оценке эффективности местной терапии НПВП у пожилых пациентов с острой и хронической болью.

В мета-анализе, посвященном хронической боли, обобщены данные по 7688 пациентам из 34 исследований, страдающим преимущественно остеоартрозом коленных суставов и суставов рук. Сравнялась эффективность местных средств как с пероральными, так и с плацебо. При сравнении с пероральными формами НПВП местная терапия оказалась равно эффективной при меньшем количестве серьезных НЛР. При этом отмечалось увеличение локальных и умеренных по проявлению НЛР при применении местных НПВП по сравнению с плацебо и пероральными НПВП. Однако частота НЛР со стороны ЖКТ при применении местных НПВП не отличается от таковой у плацебо, но меньше, чем при применении пероральных форм [9].

Основной патологией, рассматриваемой в мета-анализе, посвященном применению местных НПВП или плацебо при острой костно-мышечной боли, были растяжения и спортивные травмы. Всего охвачены 3455 пациентов. При этом диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и пироксикам в форме геля, спрея или крема оказались равно эффективными. Частота локальных и умеренных по проявлению НЛР достоверно не отличалась от плацебо. Отмечались единичные системные НЛР или НЛР, требующие отмены НПВП [10].

Помимо местных НПВП, на российском рынке появился лечебный обезболивающий противовоспалительный пластырь, созданный на основе нанотехно-

логий, – НАНОПЛАСТ форте®. Лечебный пластырь НАНОПЛАСТ форте®, является современной безопасной альтернативой в терапии заболеваний ОДА. В состав пластыря входят магнитный порошок из редкоземельных металлов и нанопорошок, продуцирующий длинноволновое инфракрасное излучение. Воздействие инфракрасного излучения и магнитного поля приводит к активизации местного крово- и лимфообращения, уменьшению застоя крови и улучшению венозного оттока, уменьшению воспалительной реакции: отека, боли. Улучшается местный метаболизм. При аппликации пластыря постепенно проявляются анальгетический, противовоспалительный и миорелаксирующий эффекты, что способствует восстановлению функции ОДА, уменьшению гематом и кровоподтеков при травмах мягких тканей и суставов. Лечебный пластырь не содержит гормонов и НПВП, может применяться длительными курсами.

В России успешно проведено двухнедельное двойное слепое проспективное сравнительное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование НАНОПЛАСТ форте® с участием 120 пациентов, страдающих остеоартрозом коленных суставов [11]. В исследование включались пациенты с I–III рентгенологической стадией остеоартроза по Kellgren и Lowrence. Эффективность пластыря НАНОПЛАСТ форте® оценивалась по степени уменьшения болевого синдрома в коленных суставах (индекс WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, раздел A) на 50% и более от исходного уровня на 14-й день исследования. В основной группе суммарный показатель боли, рассчитанный по WOMAC, снизился с 235,1 до 149,4. У 82% пациентов отмечалось клиническое улучшение, в то время как в группе плацебо в 52% случаев улучшения на фоне проводимой терапии не отмечалось. Также на фоне терапии НАНОПЛАСТ форте® уменьшилась или отпала необходимость в приеме НПВП в основной группе (23 и 7 больных соответственно,  $p=0,007$ ). Случаев возникновения НЛР в основной группе не выявлено.

Данное исследование пластыря НАНОПЛАСТ форте® – самое крупное в России и подтверждает его высокую терапевтическую эффективность и относительную безопасность в лечении остеоартроза коленных суставов.

Помимо этого, пластырь НАНОПЛАСТ форте® имеет широкие показания к применению:

- артриты, в том числе ревматические;
- остеоартроз, в том числе коленного, тазобедренного и плечевого суставов;
- спондилоартрозы;
- шейный остеохондроз, в том числе его проявления в виде головной боли, головокружений, нарушений чувствительности верхних конечностей;
- грудной остеохондроз;
- межреберные невралгии;
- поясничный остеохондроз, люмбаго, ишиас;
- другие заболевания позвоночника, сопровождающиеся местным болевым синдромом;

- боли в шее, спине, поясничной области на фоне остеохондроза и ущемления нервов;
- закрытые травмы мягких тканей – ушибы, растяжения мышц и связок, вправленные вывихи суставов, кожные гематомы и кровоподтеки;
- спортивные травмы.

Применять лечебный пластырь рекомендуется не более 12 ч одномоментно. Повторное использование возможно через 6 ч после снятия предыдущего. Курс лечения до 9 дней.

Пластырь НАНОПЛАСТ форте® удобен при применении в составе комплексной терапии и совместим с другим медикаментозным лечением, за исключением одновременного использования других наружных средств на одних и тех же участках кожи.

В редких случаях при применении возможно развитие аллергических реакций на отдельные компоненты пластыря у пациентов, склонных к аллергии, и на фоне повышенного потоотделения. После отмены симптомы аллергии быстро регрессируют.

Пластырь НАНОПЛАСТ форте® противопоказан при беременности. Также его нельзя применять для лечения открытых ран.

Таким образом, при патологии ОДА, особенно при необходимости длительного лечения, следует отдавать предпочтение местной терапии. Местное применение лекарственных средств имеет высокую эффективность и позволяет в разы снизить число НЛР, что является залогом успешного лечения.

#### Литература

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2163–96.
2. Брижань ЛК, Карпалов ВТ, Бирюков СЮ, Давыдов ДВ. Эпидемиология заболеваний опорно-двигательного аппарата. Новая аптека. 2010; 11.
3. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332 (7553): 1302–8.
4. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2011; 342.
5. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindbardsen J et al. Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2011; 123 (20): 2226–35.
6. Bbala N, Emberson J, Merbi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382 (9894): 769–79.
7. Klinge SA, Sawyer GA. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Phys Sportsmed* 2013; 41 (2): 64–74.
8. Altman RD. New guidelines for topical NSAIDs in the osteoarthritis treatment paradigm. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26 (12): 2871–6.
9. Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 16 (6): CD007402.
10. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12 (9): CD007400.
11. Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Шостак Н.А., Шмидт Е.И. Трансдермальная терапия остеоартроза коленных суставов: новое направление. *Cons. Med.* 2012; 14 (2): 24–6.





# Клиническая эффективность и безопасность препарата Мовалис при терапии неспецифических болей в нижней части спины

В.В.Алексеев, А.В.Алексеев  
Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Л**юмбоишиалгия, кодируемая Международной классификацией болезней 10-го пересмотра как М54.5, и дорсопатия, боль в нижней части спины (БНС), кодируемая как М54.4, – болезнь или состояние с многими масками, именами, но одним «лицом». Это состояние включено не как нозологический диагноз, а как широко распространенное состояние, нозологическую причину которого установить сложно. В российской терминологии принято обозначение синдромологического диагноза в латинских терминах, не дающих представления пациенту о причинах формирования болевого синдрома (БС). Таким образом, термин «люмбалгия», или «люмбоишиалгия», является всего лишь переводом вербализированной жалобы пациента на латинский язык. В англоязычных странах в подобных ситуациях применяются термины «low back pain», «back pain» и т.д. Осознание терминологических сложностей необходимо как минимум для возможности объяснения пациенту основных постулатов, которые нужно понимать как врачу, так и пациенту:

- БНС является не болезнью, а синдромом;
- БНС встречается при большом количестве заболеваний, вероятность установления точного нозологического диагноза при первичном обращении пациента не превышает 10–15%;
- одной из основных диагностических задач врача, осуществляющего прием пациента с БНС, является исключение серьезной патологии, требующей незамедлительного диагностического поиска.

В клинической практике часто встречаются некорректные диагнозы, не отражающие специфики БС, а также вызывающие ятрогению – развитие у пациентов ожидания инвалидизации, обездвиженности, ограничения социальной жизни и физических нагрузок как вследствие «ятрогенного страха», так и вследствие прямых предписаний врачей, активно поддающихся «болевым панике». Нередко встречается выставление диагнозов, отражающих не индивидуальные особенности пациента, а рентгенологические термины, такие как «остеохондроз», «грыжа диска», и не учитывающие реальных нозологических причин, проявляющихся БНС [1].

В настоящее время активно применяется подход, выделяющий специфические, неспецифические БС в нижней части спины и радикулярную боль. По разным данным, от 75 до 85% пациентов с хроническими, интенсивными, приводящими к дезадаптации и нетрудоспособности БС в нижней части спины страдают неспецифическими БС.

Важную роль в первичной диагностике БС играет выделение «красных флажков» (red flags) – клинических признаков возможных серьезных заболеваний, которые необходимо целенаправленно выявлять при распросе и осмотре пациента.

- Данные анамнеза:
  - злокачественные опухоли;
  - немотивированная потеря веса;
  - иммуносупрессия, включая длительное применение глюкокортикоидов;

- внутривенная наркомания;
- инфекции мочевыводящего тракта;
- БНС, усиливающиеся или не ослабевающие в состоянии покоя;
- немотивированная лихорадка;
- коагулопатия-тромбоцитопения, применение антикоагулянтов;
- метаболические костные нарушения (остеопороз);
- существенная травма.
- Настоящее состояние:
  - возраст моложе 18 и старше 50 лет;
  - наличие боли, усиливающейся в ночное время, при лежании на спине, не ослабевающей ни в каком положении;
  - подозрение на наличие синдрома «конского хвоста» или на сдавление спинного мозга;
  - другая прогрессирующая неврологическая патология.
- Физикальные и лабораторные данные:
  - пульсирующее образование в брюшной полости;
  - лихорадка;
  - неврологические нарушения, не укладывающиеся в картину обычной радикулопатии и сохраняющиеся или нарастающие в течение месяца;
  - напряжение, тугоподвижность (скованность) позвоночника;
  - повышение СОЭ, С-реактивного белка, наличие необъяснимой анемии.
- Отсутствие какого-либо положительного эффекта на фоне адекватной терапии в течение месяца.

Выявление перечисленных симптомов является необходимым, так как требует углубленного обследования с целью исключения наличия у пациентов вторичного, специфического БС, маскирующего имеющуюся значимую патологию, лечение которой нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), миорелаксантами, физиотерапией, мануальными методами будет не только неэффективным, но и, возможно, опасным за счет либо потраченного времени пациента и развившегося осложнения имеющейся патологии, либо избыточных трат средств пациента или страховой компании. Применение на современном этапе неадекватной терапии и неполноценного обследования чревато как невыплатами страховых компаний по представленным счетам, так и прямым юридическим преследованием со стороны пациентов. Одним из значимых пунктов в «красных флажках» является отсутствие положительного эффекта на фоне адекватной терапии в течение месяца, что требует не только применения средств, имеющих доказанную эффективность в отношении терапии БС, но и их применения в адекватных терапевтических дозах. Также необходимо оценить наличие психосоциальных факторов хронизации БС, «желтых флажков» (yellow flags), выявление которых может потребовать специальной психологической и поведенческой терапии.

К описанным «желтым флажкам» относятся:

- Неадекватное отношение пациента к имеющемуся БС (мнение о чрезмерной важности, значимости и опасности БС, о вреде физической активности).

- Неадекватное болевое поведение (ограничение движений, физической активности, страх усиления боли при движениях).
- Наличие проблем с работой или иных рентных установок.
- Наличие актуальных и значимых эмоциональных проблем (тревоги, депрессии, хронического стресса) [1].

Более 90% людей хоть раз в жизни испытывали БНС, у 13,8% длительность болей достигала 2 нед за последние 6 мес, у 17% боли в спине стали хроническими, 11% испытывают социальную дезадаптацию из-за БС. Факторы риска развития и хронизации БС любой локализации занимают все более значимые места в повседневной жизни. Активная трудовая жизнь и плотный рабочий график приводят к гиподинамии с редкими периодами занятия спортом или фитнесом с явлениями перегрузки или нерациональной нагрузки без должного контроля со стороны специалистов по спортивной медицине или инструкторов лечебной физкультуры. Кроме того, фактором развития БС, в том числе в нижней части спины, является лишний вес, формированию которого способствует неоптимальное по качеству и составу белков, жиров и углеводов питание, а также неправильное распределение кратности приема пищи по времени суток, свойственное активному трудоспособному населению. Более того, частота возникновения хронической боли прогностически будет только расти в связи со старением трудоспособного населения и добавлением к перечисленным факторам риска дегенеративных изменений [1–3].

Источниками формирования БНС могут являться структуры, имеющие ноцицептивную иннервацию, т.е. надкостница позвонков, капсула фасеточных суставов, наружная треть фиброзного кольца межпозвонкового диска, мышцы и связки. Формирование острой или транзиторной БНС может быть обусловлено мышечным спазмом как вследствие избыточной нагрузки, переохлаждения и т.д., так и позной, статичной или чрезмерной физической нагрузкой, в то же время хронизация боли и ее существование дольше нормального периода заживления свежего повреждения связаны с другими причинами. В данном случае мышечный спазм играет роль вторичного или рефлекторного фактора, возникающего в ответ на первичное суставное повреждение, связанное с длительной неоптимальной позной нагрузкой, расплатой за гиподинамию, карьерный рост и социальное положение, или системное заболевание с поражением соединительной ткани, суставов позвоночника. Мышечно-тонический синдром обусловлен раздражением рецепторов синуввертебрального узла, приводящего к усилению возбудимости сегментарных структур. Повреждение фасеточных суставов связано с функционированием позвоночно-двигательного сегмента, состоящего из 2 смежных позвонков, фасеточных суставов и связочного аппарата суставов. Изменения позвоночно-двигательного сегмента приводят в том числе к возникновению БС. Снижение эластичности межпозвонковых дисков, фасеточных суставов и сухожильно-мышечного аппарата, изменение физиологических изгибов, преимущественно в области шейного и поясничных отделов позвоночника, несущих максимальные нагрузки в статичном положении, приводят к неоптимальному распределению нагрузки на фасеточные суставы. Возникает патологический болевой круг: мышечный спазм усугубляет имеющуюся связочно-суставную патологию, болевое ощущение приводит к фобическому ограничению двигательной нагрузки и нарушению функционирования сложившегося привычного двигательного стереотипа, что при продолжающемся движении и жизни с перечисленными ранее факторами риска приводит к перераспределению нагрузки на неподготовленные

связки, суставы и мышцы, что многократно воспроизводится, приводя к расширению области боли [2–4].

Первичные суставные поражения, наиболее распространенная нозологическая форма, приводящая к формированию БНС, – это остеоартроз (ОА) и другие ревматологические заболевания (ревматоидный артрит – РА и т.д.), сопровождающиеся поражением фасеточных суставов позвоночника, являющимся причиной болевой афферентации с последующим рефлекторным вовлечением мышц. ОА – это группа заболеваний, имеющих различную этиологию, но приводящих к однотипному биологическому, морфологическому и клиническому исходу. ОА – самое распространенное дегенеративное заболевание суставов, в основе которого лежит поражение гиалинового хряща и субхондральных отделов костей, хотя гипертерфии подвергаются и все остальные ткани внутри и вокруг пораженных суставов. Обычно первые, клинически асимптомные изменения появляются на 2 или 3-м десятилетии жизни, а к 70-летнему возрасту они отмечаются практически у всех. В активном трудоспособном возрасте патологические изменения в опорных суставах имеются почти у всех людей, хотя клинические симптомы отмечаются лишь у немногих. Заболеванию одинаково подвержены и мужчины и женщины, однако у мужчин оно начинается раньше [5, 6].

Для терапии БС в нижней части спины международными профессиональными сообществами и обществами по изучению БС (International Association for the Study of Pain, Российское межрегиональное общество по изучению боли) рекомендуется использование препаратов, обеспечивающих комплексное действие, направленные на купирование БС. Целесообразно применение НПВП. Для снижения выраженности рефлекторного мышечно-тонического синдрома возможно применение миорелаксантов, а также препаратов, действующих на центральное звено ноцицептивной системы, – антидепрессантов. Рекомендуется использовать лекарственные средства в сочетании с немедикаментозными методами: когнитивно-поведенческой терапией, обучением пациента правильным приемам лечебной гимнастики, возможным применением при наличии показаний и отсутствии противопоказаний мануальной терапии короткими курсами.

Клинические проявления ОА начинаются незаметно и постепенно как невоспалительное заболевание, обычно поражающее только один или небольшое число суставов. Самый ранний симптом – боль, обычно усиливающаяся при нагрузке на суставы. Отмечается также утренняя скованность после периода покоя, но она длится недолго (не более 15–30 мин) и ослабевает в результате движений. По мере прогрессирования болезни объем движений постепенно уменьшается, развиваются сгибательные контрактуры, возникает болезненность, а иногда крепитация или ощущение трения в суставе. Весьма характерно увеличение пораженного сустава, вызываемое пролиферативными реакциями со стороны хряща, кости, сухожилий, связок и капсулы, а также синовиальной оболочки, где со временем появляются признаки хронического воспаления. По мере растяжения связок нарастает нестабильность сустава и усиливается локальная боль, обусловленная раздражением рецепторов растянутой суставной капсулой. Это приводит к формированию состояния гипералгезии, повышению чувствительности первичного ноцицептора в пораженной периферической ткани, что увеличивает активность нейронов, посылающих импульсацию в спинной мозг и центральный нервную систему. Однако необходимо подчеркнуть, что в очаге воспаления может генерироваться спонтанная электрическая активность, обуславливающая стойкий БС. Таким мощным индуктором болевой чувствительности являются провоспалительные компоненты: брадикини-

ны, гистамин, нейрокинины, оксид азота, – которые обычно обнаруживаются в очаге воспаления. Простагландины (ПГ) сами по себе не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, а их накопление коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезией. ПГ как бы опосредуют вовлечение «спящих» ноцицепторов в процесс формирования вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации. С тех пор как было установлено значение циклооксигеназы (ЦОГ)-2 в каскаде превращения арахидоновой кислоты в провоспалительные ПГ, интерес к ее роли в развитии болевого стимула и снижении боли при подавлении ЦОГ-2 существенно возрос. Исследования показали, что активность ЦОГ-2 в развитии гипералгезий действительно играет большую роль. Показано, что ЦОГ-2 может индуцироваться и в спинном мозге после развития периферического воспаления, а селективные ингибиторы ЦОГ-2, непосредственно воздействующие на поясничный отдел спинного мозга, прекращают воспалительную гипералгезию. При воспалительной реакции на периферии в спинномозговой жидкости повышается уровень ПГ, которые проявляют чрезвычайную чувствительность к ингибции ЦОГ-2 [6].

Механизм действия НПВП связан с блокированием фермента ЦОГ, регулирующего образование ПГ из арахидоновой кислоты. Изоформа ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного (house-keeping) фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию ПГ, участвующих в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток. Изоформа ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления, главным образом под влиянием провоспалительных цитокинов, и подавляется противовоспалительными медиаторами (кортизол) и цитокинами (интерлейкин-4). По современным представлениям положительные терапевтические эффекты НПВП (противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действия) связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) – с подавлением активности ЦОГ-1. Однако нежелательные эффекты, опосредуемые через ЦОГ-1, не ограничиваются слизистой органов желудочно-кишечного тракта. Известно, что применение ацетилсалициловой кислоты может приводить к бронхообструкции, снижению ПГЕ<sub>2</sub> и простаглицлинов в почках – к ухудшению почечного кровотока, ишемии и снижению скорости клубочковой фильтрации, длительное применение НПВП – к ускорению дегенерации хрящевой ткани. В то же время высокоселективные ЦОГ-2 НПВП, действие которых предположительно ограничивалось очагом воспаления, по данным крупномасштабных рандомизированных исследований, приводило к риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, на фоне приема ЦОГ-2-селективного НПВП в исследовании VIGOR – Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (n=8076) было показано, что осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в группе, принимавшей селективный ингибитор ЦОГ-2, были достоверно ниже более чем на 50%, в то время как отмечался четырехкратный рост инфаркта миокарда по отношению к пациентам группы сравнения [7].

На сегодняшний день наиболее известным селективным ингибитором ЦОГ-2 в инъекционной форме является мелоксикам (Мовалис). Результаты клинического применения этой формы свидетельствуют о достаточно низкой частоте развития побочных гастроэнте-

рологических осложнений и достаточной эффективности в лечении БНС различного генеза.

Исходя из представленных данных нами было проведено двухэтапное исследование эффективности мелоксикама при хронических рецидивирующих болях в спине. Первый этап включал анализ результатов ступенчатого курсового лечения (инъекции и последующий пероральный прием 15 мг мелоксикама в таблетках), второй – анализ интенсивности, частоты и длительности БС в течение последующих 2 лет.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности применения мелоксикама у пациентов с неспецифической БНС различного генеза.

### Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось в 5 российских регионах. Обследованы 767 пациентов в возрасте  $49,0 \pm 13,5$  года, среди которых 57,4% женщин и 42,6% мужчин. Критерии невключения в исследование: повышенная чувствительность к препаратам из группы НПВП, язвенная болезнь в стадии обострения, почечная или печеночная недостаточность, беременность или кормление грудью, нарушения гемостаза или применение антикоагулянтов. В исследование включались пациенты с люмбаишиалгическим синдромом – БС в нижней части спины, радикулопатическими синдромами, рефлекторными мышечно-тоническими синдромами, а также с ОА и РА. Проведение исследования исключало одновременный прием других НПВП, однако не исключало сопутствующего лечения, в том числе миорелаксантами, физиотерапии, а также терапии цитостатиками и хондропротекторами для пациентов с РА и ОА.

В результате обследования у 571 (74,4%) пациента выявлена клиническая картина люмбаишиалгического синдрома (рефлекторный мышечно-тонический синдром и ОА), у 193 (25,2%) – признаки радикулопатии (чувствительные расстройства корешкового типа, мышечная слабость, изменение рефлексов), у 3 (0,4%) – другая патология, в картине которой наблюдался люмбаишиалгический синдром. Средняя длительность заболевания –  $45,2 \pm 75,3$  мес, средняя длительность обострения –  $1,0 \pm 1,5$  мес.

Структура исследования включала оценку исходного состояния пациентов по показателям: спонтанная боль, боль при движении, степень ограничения двигательной функции (каждый показатель по 10-балльной шкале). В соответствии с протоколом исследования оценка тех же показателей производилась через 1 ч после 1-й инъекции 15 мг мелоксикама внутримышечно (1-й визит) и 3-й инъекции препарата (2-й визит), которые делались в течение 3 дней. Эти же показатели оценивались в конце 2-й или 3–4-й недели перорального применения препарата в дозе 15 мг (3-й визит). Конкретный срок лечения при оральном применении препарата определялся на основании клинических критериев исходя из желания достичь максимального эффекта у каждого конкретного пациента. Полученные изменения регистрируемых показателей фиксировались в протоколе, в котором отражались также анамнестические данные и характеристики физикального обследования, и затем обрабатывались статистически.

Больным также проводились постизометрическая релаксация, вакуумный и ручной массаж, лечебная физкультура, блокады триггерных зон с местными анестетиками.

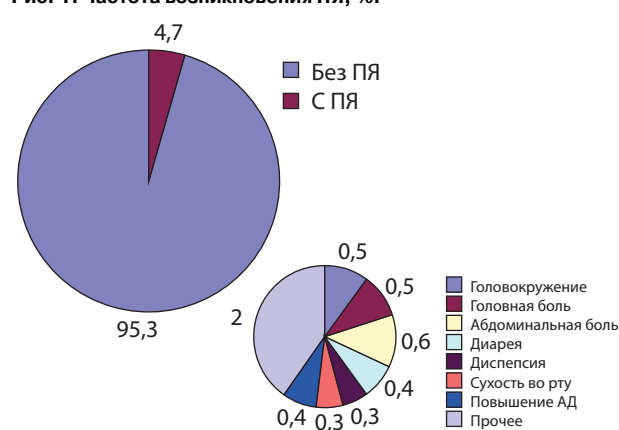
Целесообразность контрольной группы нивелировалась предшествующим опытом применения НПВП. Из 767 обследованных пациентов 361 (47%) принимал ранее какой-либо из НПВП, прием которых был прекращен по одной из следующих причин: 8,3% отмечали наличие побочных явлений (ПЯ), 35,5% – отсутствие ожидаемого эффекта, 5,7% указывали другие причины, в том числе финансовые.

Таблица 1. Динамика оцениваемых показателей в процессе курсового лечения

Показатель	Курс терапии					
	Фон	1-й визит	Фон	2-й визит	Фон	3-й визит
Спонтанная боль	5,0	3,1*	3,2	1,8*	1,9	0,7*
Боль при движении	6,7	4,4*	4,5	2,8*	2,8	1,3*
Нарушение функции	4,7	3,3*	3,1	2,0*	2,0	0,7*

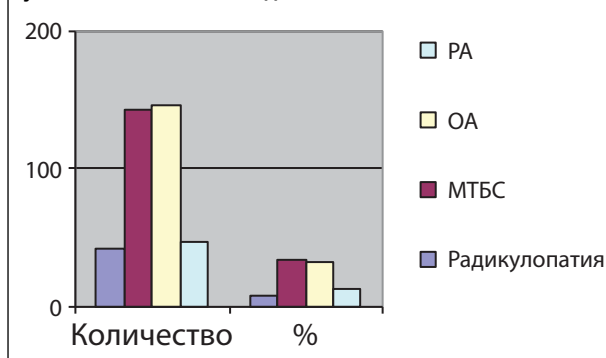
\* $p < 0,001$ .

Рис. 1. Частота возникновения ПЯ, %.



Примечание. АД – артериальное давление.

Рис. 2. Распределение патологии у пациентов, принявших участие во II этапе исследования.



Результаты исследования представлены в табл. 1.

На фоне курсового лечения хотя бы одно из ПЯ отмечалось у 36 (4,7%) пациентов. Данные явления носили характер субъективных ощущений, и прямым образом связать их с проводимой терапией не представлялось возможным (рис. 1).

Результаты эффективности лечения подвергались оценке как со стороны исследователей, так и со стороны пациентов. Исследовательской группой эффективность лечения Мовалисом оценена следующим образом: очень хорошая – 41%; хорошая – 50,6%; удовлетворительная – 6,7%; плохая – 1,7%. Пациенты оценили эффективность лечения как хорошую – 78,0%; удовлетворительную – 20,5%; неудовлетворительную – 1,5%.

Во II этапе исследования приняли участие 379 пациентов (рис. 2), средний возраст которых был  $51,5 \pm 14,3$  года, соотношение мужчин и женщин такое же. В группу попали пациенты, наблюдавшиеся как у неврологов, так и у ревматологов с диагнозами: мышечно-тонический БС (МТБС) – 143 (34,32%) пациента (рис. 3); радикулопатия – 42 (8,84%), рис. 4; ОА – 147 (33,05%), рис. 5; РА – 47 (12,21%), рис. 6.

Результаты опроса пациентов показали, что частота, длительность и интенсивность БС в последующие 2 года

Таблица 2. Катамнестическая оценка эффективности и стойкости положительного эффекта

Заболевания		Количество обострений в год	Длительность обострения, мес	Интенсивность боли по ВАШ
Радикулопатия	до лечения	2,19	2,26	7,14
	после лечения	1,04	1,16	4,23
МТБС	до лечения	2,57	1,4	6,83
	после лечения	1,24	0,63	3,68
ОА	до лечения	3,52	1,54	7,29
	после лечения	1,77	0,64	4,83
РА	до лечения	4,58	1,74	7,96
	после лечения	2,30	0,51	4,63
Другие	до лечения	4,93	1,6	7,4
	после лечения	1,63	0,33	4,0

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Рис. 3. Эффективность терапии у пациентов с МТБС.

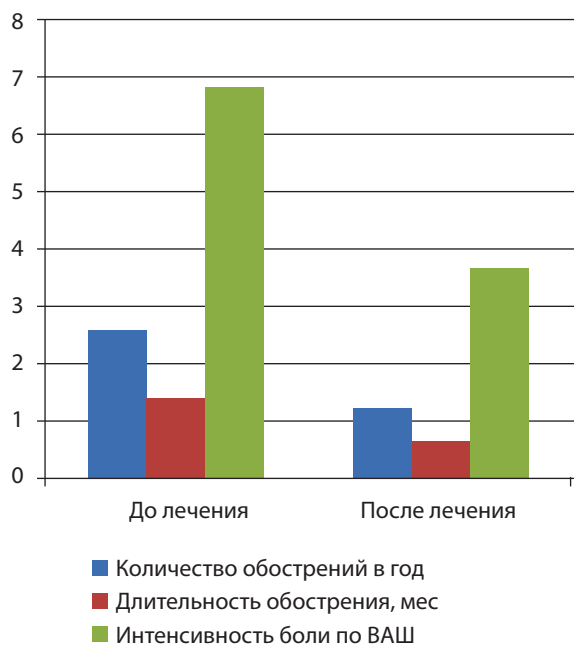


Рис. 4. Эффективность терапии у пациентов с радикулопатией.

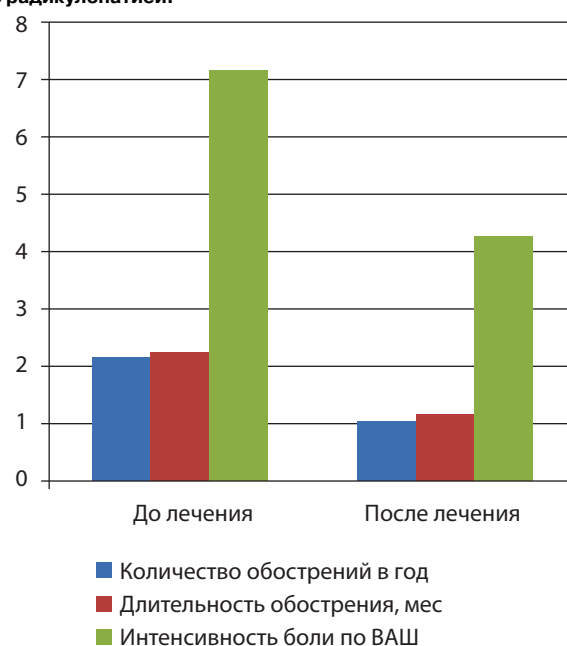


Рис. 5. Эффективность терапии у пациентов с ОА.

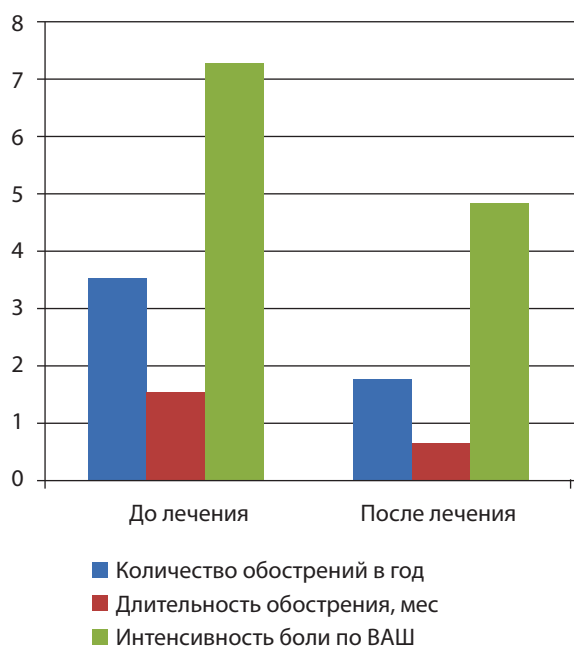
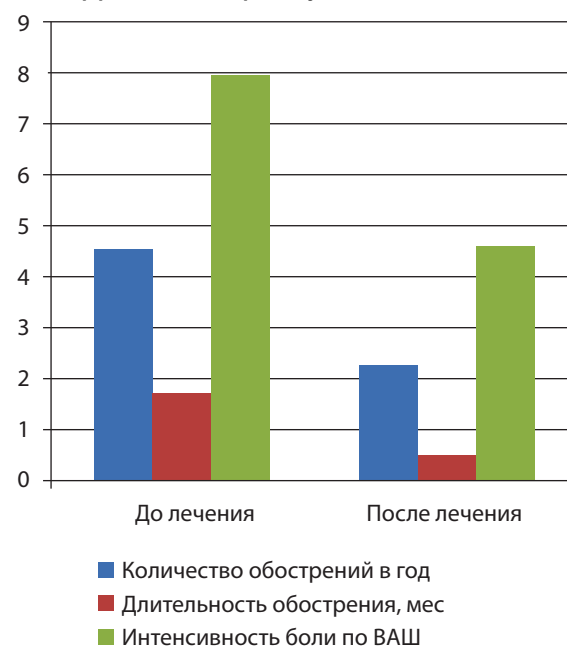
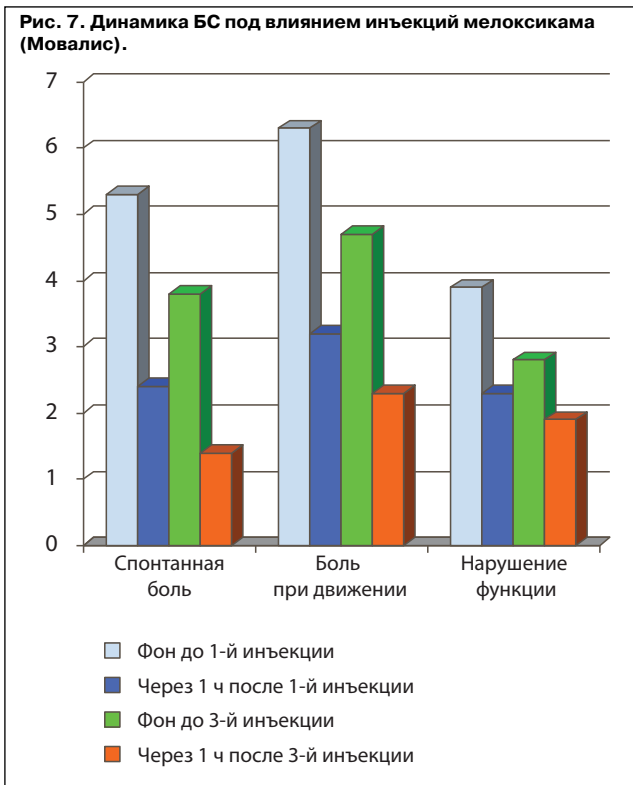


Рис. 6. Эффективность терапии у пациентов с РА.



после курса лечения мелоксикамом (Мовалис) – повторный курс провел 31 пациент – снизились в среднем на

50% независимо от клинически доминировавшей нозологии (табл. 2).



Описанный непосредственный результат, выявленный в ходе I фазы исследования, и отдаленный результат, полученный после анализа II фазы, можно было бы объяснить как непосредственным противовоспалительным действием, демонстрирующим хорошую эффективность и безопасность в лечении БНС, так и механизмами воздействия ингибиторов ЦОГ-2 на центральные системы болевой памяти, подтвержденные в настоящее время только в экспериментальных работах.

Таким образом, в ходе двухфазового исследования была показана стойкость эффективности и безопасности применения комбинации инъекционной формы мелоксикама (Мовалис), рис. 7, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 15 мг/сут для лечения БНС, обусловленной рефлекторными мышечно-тоническими синдромами, радикулопатией, ОА и РА (рис. 8). Более того, описанная ступенчатая терапия, сочетающая применение инъекционной формы с последующим переходом на прием пероральной формы, позволяет вдвое сократить частоту возникновения будущих обострений, их интенсивность и длитель-



ность, что позволяет нам говорить о более быстром возвращении пациентов к нормальной социальной жизни, повышении их качества жизни без побочных эффектов.

#### Литература

1. Неспецифическая боль в нижней части спины. Диагностика, лечение, предупреждение. Клинические рекомендации. М.: Комплект-Сервис, 2008.
2. Шостак НА, Правдюк НГ. Дегенеративное поражение позвоночника – новый взгляд на проблему. Представление о болезни, подходы к терапии. (Собственные данные.) *Соврем. ревматология*. 2008; 3: 30–6.
3. Каратеев АЕ. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии. *Соврем. ревматология*. 2009; 1: 51–7.
4. Хабиров ФА. Клиническая неврология позвоночника. Казань, 2003.
5. Алексеев ВВ. Применение мелоксикама в лечении лумбоишиалгического синдрома. *Рус. мед. журн.* 2003; 11 (7, 179): 416–8.
6. Богачева ЛА, Снеткова ЕП. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения (опыт работы специализированного отделения боли). *Неврол. журн.* 1996; 2: 8–12.
7. Драткина ОМ, Ашихмин ЯИ. Воздействие нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на сердечно-сосудистую систему. *Рос. мед. вестн.* 2007; XII (3): 62–6.
8. Насонова ВА. Значение циклооксигеназы-2 в развитии боли. *Терапевт. арх.* 2001; 5: 56–7.



# Лечение эректильной дисфункции: эффекты силденафила

А.Л.Верткин, Л.Ю.Моргунов  
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Эректильная функция является ключевым индикатором качества жизни многих мужчин. Тем не менее Всемирная организация здравоохранения в 1995 г. сообщила о более 152 млн мужчин, которые страдали эректильной дисфункцией (ЭД). Прогнозы на 2025 г. показывают, что ее распространенность достигнет 322 млн мужчин. Большой ее рост прогнозируется в развивающихся странах, составив в Европе более 11,9 млн, в Северной Америке – более 9,1 млн, в Африке – более 19,3 млн, в Азии – более 113 млн мужчин [1].

Нарушение эрекции – проблема, которая может затронуть более 1/2 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. Это вызывает серьезные опасения из-за негативного влияния ЭД на самооценку и качество жизни. Заболеваемость ЭД увеличивается с возрастом, однако следует помнить, что она не является неизбежным следствием старения, и возраст не исключает наличия у мужчин сексуального интереса. ЭД оказывает негативное влияние и на партнерш мужчины с ЭД, вызывая у них вторичную сексуальную дисфункцию [2].

Исследования в области нейрофизиологии эрекции привели к существенному прогрессу в лечении больных с ЭД. Они увенчались созданием принципиально нового средства в лечении данного заболевания – ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) силденафила, отвечающего всем современным требованиям, предъявляемым к терапии ЭД. Этот препарат признан средством 1-й линии в лечении ЭД, он высокоэффективен и надежен, прост в употреблении, обладает малым числом побочных эффектов [3]. На сегодня силденафил является «золотым стандартом» в лечении ЭД.

Известно, что мужчины с максимальной (4-й) степенью твердости эрекции и женщины, чьи партнеры имеют эту же степень твердости эрекции, испытывают более высокую удовлетворенность сексом и чаще занимаются им по сравнению с мужчинами, чья твердость эрекции неоптимальна. Между тем доказано, что силденафил обеспечивает в 20 раз большую способность к пенетрации, чем плацебо, а такие ингибиторы ФДЭ-5, как варденафил, – лишь в 7,5 раза, а тадалафил – только в 1,4 раза [4]. Силденафил начинает действовать уже через 20 мин и продолжает работать 18 ч, хотя многие мужчины описывают эректогенный эффект в течение почти 24 ч. Безопасность силденафила была подтверждена в дозах, превышающих максимально рекомендованную в 8 раз. Среди наиболее распространенных побочных эффектов отмечены головная боль и гиперемия лица, которые продолжаются недолго и проходят самостоятельно [5].

Эффективность и безопасность силденафила подтверждены у пациентов с ЭД самой различной этиологии. Только к 2003 г. более 20 млн человек во всем мире получили лечение силденафилом с отличными результатами. Частота побочных сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимающих силденафил, не отличалась от таковых в популяции в целом. Силденафил оказался безопасным и эффективным у пациентов, принимающих различные медикаменты, в том числе несколько гипотензивных препаратов одновременно, селективные ингибиторы обратного захвата серото-

нина, получающих сердечно-сосудистую терапию и противодиабетические лекарства [6]. Тиазидные, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы, варфарин, ацетилсалициловая кислота не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила. Основные побочные явления – транзиторные – возникают, как правило, при применении дозировки 100 мг и характеризуются незначительной или умеренной выраженностью (головная боль, покраснение лица и шеи, заложенность носа, диспепсия). Единственным противопоказанием к применению силденафила является терапия нитратами из-за риска развития гипотензии [7].

Южнокорейские ученые провели постмаркетинговое исследование безопасности и эффективности силденафила. Был обследован 651 мужчина с ЭД. В общей сложности было зарегистрировано 71 неблагоприятное событие у 56 (8,6%) пациентов, среди которых наиболее частыми были приливы (5,6%), головная боль (2,6%), сердцебиение (1,0%), тревожность (0,5%) и повышенный уровень аланинаминотрансферазы (0,5%). Эти результаты позволяют предположить, что силденафил переносится очень хорошо [8].

Одно из исследований отметило увеличение интервала QT (самое продолжительное – при лечении варденафилом, короткое – тадалафилом и промежуточное – силденафилом). Также показано, что ингибиторы ФДЭ-5 могут взаимодействовать с другими препаратами, метаболизирующимися таким же образом (например, эритромицин и ингибиторы ВИЧ-протеазы), которые снижают их активность [9].

Побочные эффекты, возникающие при лечении силденафилом, являются самыми непродолжительными (в среднем 3,9 ч после приема), после приема варденафила и тадалафила они длятся в среднем 7,7 и 14,9 ч соответственно [10].

Прием алкоголя в умеренных дозах не оказывает никакого влияния на фармакокинетику и гемодинамику силденафила при их совместном приеме. Как показали исследования, прием силденафила с алкоголем не приводит к изменению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, артериального давления и периферического сосудистого сопротивления [11].

ЭД нередко сочетается с депрессивными расстройствами. Силденафил оказался эффективным у мужчин с ЭД и депрессией. Канадское скрининговое исследование показало, что сама ЭД является предиктором депрессии. У 104 мужчин, получающих лечение силденафилом, через 6 нед были получены достоверные результаты, свидетельствующие о том, что препарат в значительной степени уменьшил депрессию и одновременно улучшил эректильную функцию у исследуемых [12].

Пока нет исследований, посвященных лечению силденафилом пациентов с сексуальной дисфункцией, принимающих антидепрессанты для повышения качества жизни. Авторы из Массачусетса, США, обследовали 102 мужчин, которым был назначен силденафил в дозе от 50 до 100 мг (прием по мере необходимости). Через 12 мес регистрировали изменение у пациентов либидо, сексуального влечения, семейных отношений, об-

щего самочувствия, удовлетворенности лечением и общей удовлетворенности по шкале депрессии Гамильтона. Была продемонстрирована значимая связь между терапией силденафилом и улучшением как либидо, так и сексуального влечения. Увеличилась в целом и удовлетворенность лечением [13].

Интересным представляется новейшее проспективное рандомизированное исследование 150 пациентов, страдающих ЭД и симптомами нижних мочевых путей (СНМП), вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Пациенты были разделены на 3 равные группы, сопоставимые по шкалам IPSS (International Prostatic Symptom Score – Международная шкала оценки простатических симптомов) и МИЭФ (Международный индекс эректильной дисфункции). Пациенты 1-й группы получали силденафил в дозе 50 мг в качестве монотерапии, 2-й – доксазозин 2 мг и 3-й – комбинацию обоих препаратов в течение 4 мес. После этого оценивались СНМП по шкале IPSS, эректильная функция, проводилась урофлоуметрия и оценивался объем остаточной мочи. Силденафил в качестве монотерапии вызывал умеренное улучшение СНМП, существенно увеличивал балл по шкале МИЭФ и незначительно влиял на скорость потока мочи и ее остаточный объем. Сочетание силденафила и доксазозина вызвало более значимое улучшение всех параметров, чем каждый препарат в отдельности. Авторы полагают, что существует тесная взаимосвязь между СНМП и ЭД, а комбинированная терапия данными препаратами эффективна у пациентов с сочетанием вышеуказанной симптоматики [14].

Одно из последних исследований, проведенных в университетской урологической клинике Нанкина, Китай, имело целью оценить эффективность и безопасность низких доз тадалафила, принимаемого в сочетании с силденафилом (при необходимости). В исследовании приняли участие 180 пациентов с тяжелой ЭД, разделенных на 2 группы: пациенты 1-й получали тадалафил 5 мг 1 раз в день, во 2-й – тадалафил 5 мг в сочетании с силденафилом в дозе 50 мг в случае потребности. Результаты в группе комбинированной медикаментозной терапии оказались значительно лучше, чем у получающих монотерапию тадалафилом. Не было отмечено никаких различий между 2 группами в частоте неблагоприятных событий. Таким образом, силденафил в дозе 50 мг оправдал себя как препарат, эффективно используемый даже при лечении ЭД другими ингибиторами ФДЭ-5 [15].

Американские ученые из университета Гринфилда определяли эффекты лечения силденафилом на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у мужчин с ЭД и низким уровнем тестостерона. В исследовании приняли участие 140 мужчин в возрасте 40–70 лет. В начале исследования и после назначения силденафила определялись уровни половых стероидов и гонадотропинов. Уровень свободного тестостерона достоверно увеличился в среднем на 110 пмоль/л. Это сопровождалось параллельным увеличением в сыворотке дигидротестостерона (на 0,17 нмоль/л) и эстрадиола (на 14 пмоль/л) и значительным подавлением лютеинизирующего гормона, что было обусловлено непосредственным воздействием силденафила на уровне яичек. Уровни андростендиона и эстрогена увеличились на 1,3 нмоль/л и 10,7 пмоль/л соответственно, поддерживая возможный эффект силденафила на стероидогенез надпочечников [16].

Французские исследователи провели многоцентровое исследование в параллельных группах в течение 2 четырехнедельных периодов. Исходно пациенты получали 50 мг силденафила в течение 4 нед. Во 2-м периоде пациенты были рандомизированы в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании и получали силденафил 50 мг или 100 мг в течение 4 нед.

Все пациенты были в возрасте 18 лет и старше и страдали ЭД (сумма баллов по шкале МИЭФ составила 25 и более). Из 492 включенных в исследование пациентов 476 (97%) завершили 1-й период и 473 (96%) – 2-й. Пациенты, получающие силденафил в дозе 50 мг в 1-й период, отметили увеличение среднего балла эректильной функции от 12,8 до 22,5 ( $p < 0,001$ ) и улучшение качества эрекции и сексуальной функции. У пациентов, титровавших дозу до 100 мг (237 человек), отмечено более значимое улучшение. При любой дозировке наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль, покраснение лица и приливы. Ни частота, ни степень тяжести побочных событий не возрастали при увеличении дозировки до 100 мг [17].

В 2013 г. в РФ был зарегистрирован силденафил под торговым названием Торнетис®. Торнетис® полностью эквивалентен оригинальному препарату и соответствует всем стандартам качества швейцарской компании-производителя «Сандоз». При этом Торнетис® выпускается в форме делимой таблетки в 100 мг, которая легким нажатием делится на 4 равные части, позволяя пациенту гибко управлять любой из возможных дозировок в зависимости от потребности в каждом конкретном случае.

Для исследования препарата Торнетис® мы провели исследование, посвященное безопасности и эффективности этой формы силденафила. В исследование были включены 30 мужчин в возрасте  $55,7 \pm 4,3$  года, страдающие ЭД. В зависимости от тяжести ЭД они были разделены на 2 группы по 15 человек. Средний балл по шкале МИЭФ в 1-й группе составил  $8,2 \pm 1,5$  (тяжелая ЭД), во 2-й группе –  $13,5 \pm 1,0$  (ЭД средней тяжести). Уровень свободного тестостерона в 1-й группе составил  $277,4 \pm 11,7$  пмоль/л, во 2-й группе –  $298,2 \pm 12,4$  пмоль/л. Уровень депрессии по шкале Бека составил  $21,3 \pm 2,7$  и  $20,8 \pm 3,1$  балла, а средний балл по шкале IPSS –  $5,2 \pm 2,7$  и  $5,4 \pm 2,1$  соответственно. Всем исследуемым был назначен препарат Торнетис® в начальной дозе 25 мг с возможностью титрования по желанию пациента. Статистическая обработка с учетом малой выборки проводилась по U-критерию Манна–Уитни.

Через 12 нед от начала терапии 11 пациентов из 1-й группы остановились на дозе Торнетиса 75 мг, 4 – 100 мг. Во 2-й группе 6 пациентов использовали Торнетис® в дозе 50 мг, 5 – 75 мг и 4 – 100 мг. Все пациенты отметили удобство титрации в зависимости от конкретной жизненной ситуации (прием алкоголя, усталость или бодрость и пр.). В конце исследования средний балл по шкале МИЭФ в 1-й группе увеличился до  $17,4 \pm 1,85$ , во 2-й группе –  $22,7 \pm 2,2$  ( $p = 0,033$  для обеих групп). Уровень свободного тестостерона в 1-й группе возрос до  $301,2 \pm 9,4$  пмоль/л, во 2-й группе – до  $341,0 \pm 11,6$  пмоль/л ( $p = 0,004$  и  $0,035$  соответственно). Уровень депрессии по шкале Бека снизился в группах до  $14,7 \pm 1,8$  и  $17,7 \pm 0,9$  соответственно ( $p = 0,005$  для обеих групп). Средний балл по шкале IPSS составил  $4,1 \pm 0,5$  для 1-й группы и  $3,1 \pm 0,2$  – для 2-й ( $p = 0,004$  и  $0,005$  соответственно). На электрокардиограммах, снятых в начале и в конце исследования, изменения интервала QT не было зарегистрировано ни в одном случае.

Число побочных эффектов было невелико. В 1-й группе у одного пациента отмечалась головная боль, которая уменьшилась в конце исследования, еще у одного – легкая заложенность носа. Во 2-й группе ни у одного пациента побочных эффектов лечения не отмечено. Все пациенты отметили улучшение сексуальной активности, а также мочеиспускания. Полученные нами результаты согласуются с данными описанных выше исследований.

Таким образом, терапия препаратом Торнетис®, направленная на лечение ЭД, обладает высокой эффективностью, незначительным числом побочных эффектов и является безопасным способом ее коррекции, а плейо-





тропное влияние такого лечения должно стать предметом отдельного изучения.

*Литература*

1. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84 (1): 50–6.
2. Wagner G, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR. Impact of erectile dysfunction on quality of life: patient and partner perspectives. *Int J Impot Res* 2000; 4 (S1): 44–6.
3. Corona G, Mondaini N, Ungar A et al. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *J Sex Med* 2011; 8 (12): 3418–32.
4. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435–46.
5. McCullough AR. Four-year review of sildenafil citrate. *Rev Urol* 2002; 4 (Suppl. 3): S26–38.
6. Carson CC. Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. *Curr Urol Rep* 2003; 4 (6): 488–96.
7. Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Am J Hematol* 2001; 14: 70–3.
8. Sunwoo S, Kim YS, Cho BL et al. Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of sildenafil prescribed in primary care to erectile dysfunction patients. *Int J Impot Res*. 2005; 17 (1): 71–5.
9. Rashid A. The efficacy and safety of PDE5 inhibitors. *Clin Cornerstone* 2005; 7 (1): 47–56.
10. Taylor J et al. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. *BJU Int* 2009; 103: 1392–5.
11. Leslie SJ et al. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 365–70.
12. Kennedy SH, Dugre H, Defoy I. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of sildenafil citrate in Canadian men with erectile dysfunction and untreated symptoms of depression, in the absence of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26 (3): 151–8.
13. Dording CM, LaRocca RA, Hails KA et al. The effect of sildenafil on quality of life. *Ann Clin Psychiatry* 2013; 25 (1): 3–10.
14. Abolyosr A, Elsaybeer GA, Abdel-Kader MS et al. Evaluation of the effect of sildenafil and/or doxazosin on Benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Urol Ann* 2013; 5 (4): 237–40.
15. Cui H, Liu B, Song Z et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 2014 Jan 6; doi: 10.1111/and.12216.
16. Spitzer M, Bhasin S, Travison TG et al. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology* 2013; 1 (6): 913–8.
17. Buwat J, Hatzichristou D, Maggi M et al. Efficacy, tolerability and satisfaction with sildenafil citrate 100-mg titration compared with continued 50-mg dose treatment in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2008; 102 (11): 1645–50.

RU1403184246

# Остеоартроз: фокус на быстрое и максимально полное купирование боли

О.А.Шавловская

НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

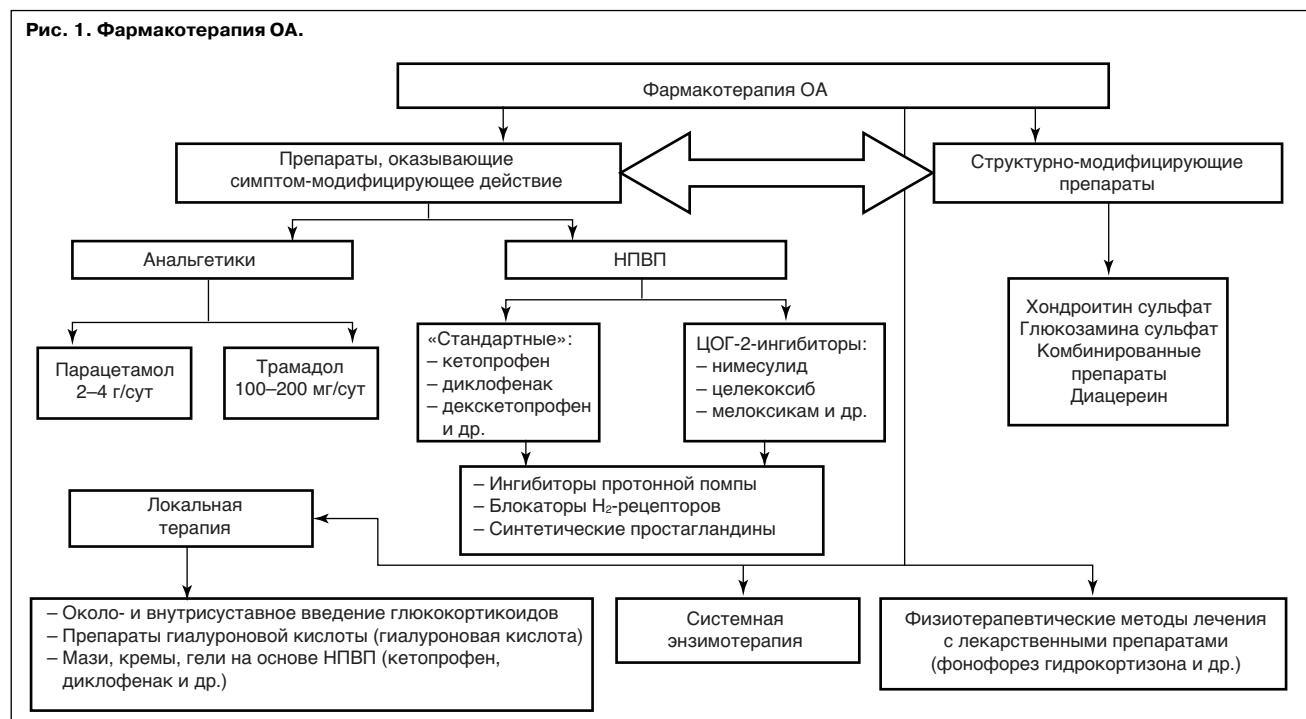
**З**аболевания периферических суставов и позвоночника являются самой распространенной патологией среди других хронических состояний. Остеоартроз (ОА) – самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого в целом наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [1]. Свыше 80% составляют пациенты, у которых развивается хронический болевой синдром в нижней части спины (боль и ограничение подвижности в течение более чем 3 мес) [2, 3].

Остеохондроз – это естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника и ни в коем случае не синоним боли в спине, хотя это и один из самых распространенных диагнозов у пациентов с подобными жалобами [4]. Только у 1 из 10 человек рентгенологические признаки дегенеративного поражения позвоночника сопровождаются клиническими проявлениями заболевания, напротив, в старшей возрастной группе изменения на рентгенограмме наблюдаются практически у всех обследуемых, при этом 3 из 4 пожилых людей либо вообще не страдают болями в спине, либо испытывают их кратковременно [4]. Таким образом, не следует отождествлять каждый случай развития эпизода боли в спине с имеющимися у больного

«дегенеративно-дистрофическими» изменениями позвоночника и выставлять диагноз «остеохондроз». При обследовании пациентов с явными ортопедическими дефектами в виде грубого сколиоза, спондилолистеза, нестабильности поясничного отдела позвоночника, разной длины ног, косоного и скрученного таза, патологии тазобедренного сустава определить источники боли не составляет больших трудностей [4]. Длительное время считали, что боль в нижней части спины характерна исключительно для людей среднего и пожилого возраста. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что подобного рода боль может возникать и в более ранние периоды жизни, в молодом и даже подростковом возрасте, – распространенность ее среди подростков составляет от 16 до 30% [5].

Боли в суставах, позвоночнике и околоуставных мягких тканях встречаются более чем у 30% населения земного шара и классифицируются как «ревматические болезни». В клинической практике жалобы на боли в суставах и околоуставных структурах по частоте обращения занимают 2-е место после обращений по поводу артериальной гипертензии. Поражение околоуставных мягких тканей составляет 25% первичных обращений к ревматологу. В структуре хронических

Рис. 1. Фармакотерапия ОА.



## Диагностические признаки поражения опорно-двигательного аппарата

Признак	Артрит	Поражение периартикулярных тканей
Характер боли	Постоянная и в покое, и при движении	Возникает при определенных движениях
Локализация боли	Разлитая по всей проекции сустава	Локальные, больной указывает на точку максимальной боли
Активные и пассивные движения	Уменьшение объема как при активных, так и при пассивных движениях	Уменьшение объема активных движений при сохранении объема пассивных
Характер отечности	Определяется выпот в суставе, утолщение синовиальной оболочки	Асимметрия, связь отечности с конкретной бурсой, сухожильным влагалищем

заболеваний, регистрируемых среди жителей России, болезни костно-мышечной системы составляют 14–16%, причем их количество имеет тенденцию к росту.

Заболевания мягких околоуставных тканей, или периартриты, – большая группа ревматических синдромов (при которых патологический процесс локализован в сухожилиях, сухожильных оболочках, фасциях, мышечно-сухожильных соединениях, суставах связках, энтезисах, суставных сумках), сопровождающихся хронической локальной болью в области одного сустава и усиливающейся при определенных движениях, связанных с нагрузкой на пораженную структуру (см. таблицу). Как правило, это крупные суставы, несущие большую двигательную и весовую нагрузку.

Важнейшей задачей фармакотерапии большинства острых и хронических заболеваний человека является быстрое и максимально полное купирование боли (рис. 1). Боль – наиболее тягостное ощущение, которое во многом определяет тяжесть страданий и нарушение социальной адаптации пациента. Ключевым направлением в симптоматическом и патогенетическом лечении острой боли в спине является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), блокирующих выработку медиаторов воспаления – простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [6].

Открытие двух изоформ ЦОГ – тканевой, или конституциональной – ЦОГ-1, постоянно присутствующей в большинстве тканей, и индуцибельной – ЦОГ-2, существенно увеличивающей свой уровень на фоне воспаления, позволило лучше понимать механизмы, лежащие в основе эффективности и токсичности НПВП. Две изоформы ЦОГ продуцируются и в периферических тканях, и в клетках центральной нервной системы. Под влиянием ЦОГ-1 осуществляется синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций. ЦОГ-2 образуется в зоне воспаления и в клетках спинного и головного мозга под действием повреждающих стимулов с периферии. Неселективные НПВП блокируют активность двух изоформ ЦОГ, что приводит к ряду побочных эффектов, которые связаны с ингибированием ЦОГ-1, прежде всего к поражению желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем на всем его протяжении (стоматит, эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, язвенный колит, проктит).

Долгое время самым удачным препаратом среди неселективных НПВП по соотношению эффективности/безопасности считался диклофенак, который по праву называли «золотым стандартом» анальгетической терапии. До настоящего времени во всем мире он остается одним из наиболее востребованных препаратов этой группы. Однако развитие гастропатий (язвы и эрозии ЖКТ), повышение риска сердечно-сосудистых катастроф, развитие гепатотоксических реакций на фоне приема диклофенака и его генериков диктует поиск нового, более безопасного НПВП [6]. В качестве весьма удачной альтернативы диклофенака может рассматриваться кетопрофен – традиционный НПВП с достаточно сбалансированным сочетанием терапевтического действия и относительной безопасности, который широко используется в мировой клинической практике с 1971 г.

Фармакологические свойства кетопрофена делают его весьма удобным средством для ургентной анальгезии.

Молекула кетопрофена имеет одну из самых низких молекулярных масс – 254,3 г/моль. Для сравнения, молекулярная масса диклофенака составляет 296,2 г/моль, нимесулида – 308,3 г/моль, самую большую молекулярную массу из перечисленных имеет пироксикам – 331,3 г/моль, кеторолак – 376,4 г/моль. Низкая молекулярная масса обеспечивает кетопрофену успешное

#### Рис. 2. Клинические достоинства кетопрофена [6].

- ✓ Универсальный анальгетик – фармакологические свойства современных лекарственных форм кетопрофена позволяют использовать его как для ургентного обезболивания, так и для длительной терапии хронических болевых синдромов.
- ✓ Эффективность кетопрофена доказана при лечении боли после хирургических операций, стоматологических манипуляций, головной боли, при купировании острого приступа подагры и т.д.
- ✓ Эффективность кетопрофена доказана при лечении хронических ревматологических заболеваний – ОА, ревматоидного артрита, болезни Бехтерева.
- ✓ По данным масштабного эпидемиологического исследования, проведенного в Финляндии, риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена не превышает аналогичный показатель для диклофенака, мелоксикама и нимесулида
- ✓ По данным ряда масштабных эпидемиологических работ, кетопрофен в минимальной степени влияет на вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф

преодоление кожного барьера и более высокую абсорбцию в мышечной ткани по сравнению с другими НПВП. Так, в исследовании *in vitro* проникающая способность у кетопрофена составляет 21,9% [7].

По данным метаанализа, опубликованном Cochrane (2009 г.), дана оценка эффективности однократного применения кетопрофена в дозе 25–100 мг при острой послеоперационной боли. В исследование вошли 968 больных, получавших кетопрофен, и 520 – плацебо, по данным 14 рандомизированных клинических исследований. Основным критерием оценки лечебного действия было снижение боли как минимум на 50% на срок от 4 до 6 ч. В данной работе был использован индекс NNT (number need to treat), показывающий число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Индекс NNT составил 2,4–3,3, что показывает высокую эффективность препарата и подтверждает целесообразность его применения в качестве анальгетика [8].

По данным многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения кетопрофена (Кетонал®) у пожилых больных на протяжении 12 мес, частота поражения ЖКТ оказалась ниже, чем при лечении другими неселективными НПВП (1,7 и 4% соответственно), при этом тяжелых побочных реакций на фоне приема кетопрофена зарегистрировано не было [9]. Для профилактики НПВП-гастропатий у пожилых больных с высоким риском их развития наряду с предпочтением выбора гастробезопасных неселективных НПВП (Кетонал® ДУО) рекомендуется назначение ингибитора протонной помпы – омепразола [10]. Показано, что омепразол достоверно снижает частоту язвообразования в желудке и двенадцатиперстной кишке по сравнению с плацебо и блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (последние показали эффективность для профилактики лишь дуоденальных язв).

Кетопрофен относится к числу НПВП с коротким периодом полувыведения – он быстро метаболизируется и выводится из организма. Это важный момент, поскольку накопление токсичных метаболитов и кумуляция, свойственная препаратам с более длительной элиминацией, является одним из факторов, повышающих токсичность. С другой стороны, короткий период сохранения максимальной концентрации препарата в крови означает непродолжительное действие лекарства. Это минус, если требуется длительная анальгетическая терапия, поскольку в этом случае для сохранения стойкого клинического эффекта требуется многократный прием препарата в течение суток. Именно поэтому для долгосрочного применения разрабатываются специальные пролонгированные формы, позволяющие обеспечивать постоянную концентрацию кетопрофена в плазме крови за счет постепенности его поступления в организм.

В 1980-х годах были созданы несколько лекарственных форм с модифицированным высвобождением

действующего вещества. Представителем такого «улучшенного» кетопрофена на российском фармакологическом рынке является препарат компании «Сандоз» Кетонал® ДУО 150 мг. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат 2 вида пеллет: белые (около 60% общего числа) высвобождают кетопрофен в двенадцатиперстной кишке, желтые (около 40% общего числа), покрытые оболочкой, высвобождают кетопрофен в более низких отделах кишечника.

Стандартная доза препарата Кетонал® ДУО для взрослых и детей старше 15 лет составляет 150 мг/с (1 капсула с модифицированным высвобождением). Капсулы следует принимать во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл). Максимальная суточная доза кетопрофена составляет 200 мг/с [11]. Биодоступность Кетонала ДУО не отличается от биодоступности других пероральных форм и составляет 90%, прием пищи не влияет на общую биодоступность кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания препарата.

В 2010 г. было проведено открытое исследование эффективности и безопасности приема Кетонала ДУО длительностью 4 нед у 25 больных с гонартрозом [12]. Эффект отмечен у всех больных, «отличный» эффект (полное купирование боли) зарегистрирован в 62,5% случаев, «очень хороший» и «хороший» – в 37,5%. Средние значения выраженности боли, скованности и ограничения функции по индексам WOMAC и Леккена за 1 мес приема Кетонала ДУО достоверно уменьшались на 50–60%. Отмечено, что вечерний прием Кетонала ДУО более эффективен [12]. С целью оценки эффективности и комплаентности использования Кетонала ДУО в лечении ОА в стандартной суточной дозе 150 мг/с в амбулаторной практике проведено многоцентровое открытое клиническое испытание препарата [1]. Среди

сопутствующих заболеваний преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (47,8%) и ЖКТ (30,5%). Кетонал® ДУО назначали больным с ОА, имеющим уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 30 мм и нуждающимся в приеме НПВП как минимум 1–3 мес. Препарат назначался в разовой дозе 150 мг на 28 дней. При назначении его проводился 3-дневный период отмены предшествующего НПВП с последующим назначением исследуемого препарата. Оценка эффективности Кетонала ДУО проводилась до начала исследования и на 24–28-й день приема препарата по динамике боли по ВАШ в покое и при движении, индекса Леккена, индекса WOMAC, по качественной оценке наличия или отсутствия припухлости. Отмечена положительная динамика показателей выраженности боли в покое по ВАШ (50 мм до начала терапии vs 20 мм к концу исследования), боли при движении (80 мм – до vs 30 мм – после). За период приема Кетонала ДУО отмечено, что через 4 нед приема препарата в 80% боль в покое и в 63% боль при движении либо отсутствовала, либо была слабой, к концу исследования выраженные боли при движении отметили лишь 8% пациентов. Получена положительная динамика боли в уменьшении индексов Леккена и WOMAC. Таким образом, препарат Кетонал® ДУО может быть рекомендован в качестве удобного и эффективного препарата при лечении дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника. Прием препарата в вечерние часы приводит к более выраженному эффекту при сохранении его хорошей переносимости.

Следует отметить, что препарат выпускается в разных формах: инъекционной (для внутримышечного и внутривенного введения), для перорального применения (включая Кетонал® ДУО, содержащий гранулы как быстрого, так и медленного высвобождения), ректаль-

ные суппозитории, а также формы для наружного местного применения. Такое многообразие форм обеспечивает возможность индивидуализированной терапии в зависимости от выраженности боли, условий проведения лечения (амбулаторное, стационарное), приверженности самого пациента тем или иным лекарственным формам.

### Заключение

Кетонал® ДУО 150 мг содержит оптимальную суточную дозу кетопрофена, обеспечивая более стабильную концентрацию действующего вещества в крови, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и свести к минимуму раздражающее действие препарата на ЖКТ. Для усиления действия препарата желателен назначать его в вечерние часы.

### Литература

1. Чичасова Н.В. Новые возможности лечения хронической боли, связанной с заболеваниями суставов. *Cons. Med.* 2013; 14 (9): 82–7.
2. Lehtola V, Luotajoki H, Leinonen V et al. Efficacy of movement control exercises versus general exercises on recurrent sub-acute nonspecific low back pain in a sub-group of patients with movement control dysfunction. Protocol of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012; 13: 55. <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/13/55>

3. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C et al. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain. On behalf of the COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Amended version June 14th 2005.
4. Баринов АН. Лечение боли в спине у пожилых пациентов. *Cons. Med.* 2013; 15 (9): 113–9.
5. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чузунюв А.В. и др. Ведение пациента с поясничной болью – проблемы эффективности и безопасности. *Нервно-мышечные болезни.* 2013; 3: 32–8.
6. Каратеев А.Е. «Традиционные» нестероидные противовоспалительные препараты: возрождение. *Cons. Med. (Прил.). Неврология/ревматология.* 2011; 1: 46–53.
7. Шавловская О.А. Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата, часто встречающихся на приеме у врача поликлиники. *Справочник поликлинического врача.* 2013; 4: 20–4.
8. Barden J, Derry S, McQuay H et al. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007355.
9. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol* 1991; 91: 27–36.
10. Кетонал: инструкция по применению. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_1716.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1716.htm)
11. Кетонал ДУО: инструкция по применению. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_41660.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41660.htm)
12. Чичасова Н.В., Имамметдинова Г.Р. Симптом-модифицирующая терапия ОА: возможности Кетонала ДУО. *Cons. Med.* 2010; 2: 30–5.

RU1404193882

# Лечение невропатической боли с позиций доказательной медицины

М.В.Чурюканов<sup>1</sup>, Э.А.Катушкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

По определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), невропатической является боль, возникающая непосредственно вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной системы [1]. Болевые синдромы, развивающиеся при поражении периферической нервной системы, относятся к периферическим невропатическим болям (НБ), а возникающие при повреждении структур центральной нервной системы (ЦНС) обозначаются как центральные НБ.

Наиболее частыми причинами повреждения периферической нервной системы являются метаболические нарушения, травма, интоксикации, инфекционный процесс, механическое воздействие. Центральные НБ могут являться следствием травмы спинного и головного мозга, компрессионной, сосудистой, пострадиационной миелопатии, ишемического и геморрагического инсульта, рассеянного склероза, опухолевого поражения, воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, сирингомиелии и сирингобульбии, болезни Паркинсона, эпилепсии. НБ снижает качество жизни пациентов, влияет на физическое и эмоциональное функционирование, мобильность и работоспособность, сопряжена со значительными экономическими затратами [2–6].

## Клинические и патофизиологические особенности НБ

НБ имеет ряд клинических особенностей, характеризуется полиморфизмом болевых ощущений, который определяется рядом факторов, среди которых можно отметить характер, степень и место повреждения [7]. Боль может быть спонтанной или носить стимулзависимый характер. Спонтанная боль может быть постоянной или пароксизмальной – описываться как жгучая, стреляющая, сдавливающая, пекущая, мозжащая, скручивающая, холодящая и др. В области болезненных ощущений, как правило, выявляются расстройства тактильной, болевой и/или температурной чувствительности. Среди спонтанных ощущений отмечаются парестезия, описываемая как ощущение покалывания или ползания мурашек, дизестезия – извращенное восприятие раздражения, гиперпатия – усиленное восприятие стимула, снижение или повышение болевой и температурной чувствительности – гипо-, гиперестезия. Стимулзависимая боль, возникающая в ответ на легкое механическое раздражение при обследовании кисточкой либо, в повседневной жизни, бельем, одеждой или дуновением воздуха, носит название аллодинии. В области боли могут наблюдаться трофические изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей, нарушение мышечного тонуса или локальные вегетативные расстройства. Развитие НБ может носить отсроченный характер по отношению к моменту воздействия повреждающего стимула, что более характерно для центральной боли. Характерной чертой НБ является то, что она не мешает засыпанию пациента, при этом он может внезапно проснуться от интенсивного болевого ощущения.

Патофизиологической основой развития невропатических болевых синдромов являются нарушения,

связанные с генерацией и проведением ноцицептивного сигнала в нервных волокнах, а также процессы контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [8]. Повреждение периферических нервов или структур ноцицептивной системы спинного или головного мозга приводит к нарушению механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в ЦНС и изменяет характер взаимодействия между этими структурами. Развитие НБ сопровождается усилением возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в дорсальном роге спинного мозга, таламических ядрах и соматосенсорной коре большого мозга. Одновременно с этим происходит гибель части ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, что обусловлено чрезмерным выбросом в синаптическую щель глутамата и нейрокининов, оказывающих цитотоксическое действие [9].

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов формирования НБ, накопленные сведения не позволяют ответить на вопросы, которые ставит ряд экспериментальных исследований и клинических данных. Так, остается неясной причина, по которой НБ не возникает во всех случаях повреждения структур ноцицептивной системы. Показано, что пересечение седалищного нерва у крыс ведет к появлению болевого синдрома в 40–70% случаев, поражение спинного мозга с чувствительными нарушениями сопровождается центральной НБ в 30% случаев [10]. Эти и ряд других наблюдений свидетельствуют о том, что поражение структур ноцицептивной системы является недостаточным условием возникновения боли. Помимо этого требуются факторы, сочетание с которыми ведет к дезорганизации в системе регуляции болевой чувствительности.

## Доказательные подходы к лечению НБ

Лечение НБ сопряжено с рядом трудностей. По сравнению с больными, страдающими неневропатической хронической болью, пациенты с НБ имеют более высокие показатели по болевым шкалам, у них ниже качество жизни. Данная категория пациентов требует использования большего количества лекарственных препаратов при меньшей их эффективности в отношении болевого синдрома [11, 12]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых проводилась оценка эффективности препаратов в отношении НБ, показали, что, как правило, менее 50% пациентов отмечают удовлетворительное уменьшение интенсивности боли при частом возникновении побочных эффектов (включая плохую переносимость препаратов). В нескольких перекрестных исследованиях показано, что пациенты с НБ отмечают сохранение умеренной боли, несмотря на прием назначенных им препаратов [5]. Вероятно, что значительная часть полученных результатов связана с недостаточно качественным лечением пациентов: часто данной категории больных не проводится лечение препаратами с доказанной эффективностью в отношении НБ, а в ситуациях, когда пациенты получают соответствующее лечение – прегабалин (Прегабалин-Рихтер), трициклические антидепрессанты (ТЦА), – дозы их ниже продемонстрировавших свою эффективность в РКИ [5].

**Ступенчатая фармакотерапия НБ [13]****Шаг 1**

- Оценить боль и установить диагноз НБ; если диагноз неочевиден, направить к специалисту по боли или неврологу
- Выявить и провести лечение причины НБ; при сомнениях в доступности лечебных мероприятий, направленных на этиологию НБ, направить к соответствующему специалисту
- Выявить коморбидные заболевания (например, сердечную, почечную или печеночную патологию, депрессию и др.), которые могут уменьшиться или обостриться на фоне лечения НБ или могут потребовать корректировки дозы и дополнительного наблюдения при лечении
- Объяснить диагноз и план лечения пациенту, определить реалистичные ожидания

**Шаг 2**

- Начать терапию заболевания, вызвавшего появление НБ, если это возможно
- Начать симптоматическое лечение одним из следующих препаратов:
  - $\alpha_2$ - $\delta$ -лиганды кальциевых каналов – прегабалин (Прегабалин-Рихтер®) или габапентин;
  - антидепрессанты – ТЦА (нортриптилин, дезипрамин) или СИОЗНС (дулоксетин, венлафаксин);
  - для пациентов с локальной периферической НБ: лидокаин местно или его сочетание с одним из препаратов терапии 1-й линии
  - для пациентов с острой НБ, невропатической онкологической болью или эпизодическими обострениями высокоинтенсивной боли, а также в случаях необходимости быстрого уменьшения боли во время титрования дозы препаратов 1-й линии могут использоваться опиоидные анальгетики, трамадол или их сочетание с одним из препаратов 1-й линии
- Оценить возможность нелекарственного лечения данного пациента и при необходимости начать его

**Шаг 3**

- Регулярно проводить повторную оценку боли и связанного со здоровьем качества жизни
- При значительном снижении боли (в среднем боль снизилась до уровня  $\leq 3$  по 10-балльной шкале оценки боли) и переносимых побочных эффектах – продолжить терапию
- При частичном уменьшении боли после адекватно проводимого лечения (среднее значение боли сохраняется на уровне  $\geq 4/10$ ) добавить один из других препаратов 1-й линии
- В отсутствие адекватного уменьшения боли (боль уменьшилась менее чем на 30%) в целевых дозах после адекватного лечения включить в лечение альтернативные препараты 1-й линии

**Шаг 4**

- Если монотерапия препаратами 1-й линии или их комбинации не дают желаемого результата, следует рассмотреть препараты 2-й линии или направить пациента к специалисту по боли или в мультидисциплинарный центр боли

В настоящее время область знаний в отношении НБ продолжает развиваться. Опубликовано значительное число данных РКИ при различных состояниях, сопряженных с НБ, однако ряд вопросов остаются открытыми. В частности, насколько возможно экстраполировать результаты РКИ в случае одного заболевания при лечении другой патологии, сопровождающейся НБ, поскольку большинство проведенных исследований посвящено фармакотерапии постгерпетической невралгии или болевой форме диабетической полиневропатии, а также насколько возможно экстраполировать эффективность лечения в коротких исследованиях на длительный прием препаратов при НБ.

Для разработки доказательных рекомендаций по фармакологическому лечению НБ под эгидой IASP была создана Группа по изучению НБ (NeuPSIG). Рекомендации данной группы были одобрены американским, канадским, финским и мексиканским обществами боли [13], Федерацией отделений IASP Латинской Америки. Дополнительные рекомендации по фармакологическому лечению НБ были одновременно предложены Канадским обществом боли [14] и Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) [15].

Предложенные руководства имеют много общего, отличаясь в ряде деталей, что обусловлено некоторыми различиями в понимании НБ. Все комитеты по созданию руководств пытались сбалансировать специфичность и простоту, при этом противоречия возникали по малоосвещенным в литературе вопросам. Так, рекомендации NeuPSIG и Канадского общества боли объединили периферическую НБ в единую в отношении лечения категорию, в то время как EFNS разделяет периферическую НБ на разные состояния, включая постгерпетическую невралгию и болевую полиневропатию. При этом клинические и научные данные позволяют как подтвердить, так и опровергнуть оба подхода. Кроме того, руководства Канадского общества боли и EFNS включают оценку эффективности, основанную на NNT (needed-to-treat – показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой), в то время как это тоже достаточно противоречиво.

**Основные положения международных рекомендаций по лечению НБ**

Руководство NeuPSIG в качестве терапии 1-й линии рекомендует препараты, продемонстрировавшие свою эффективность в нескольких РКИ (Оксфордский центр доказательной медицины, уровень рекомендаций А), – авторы руководства считают данные средства препаратами выбора у пациентов с НБ [16]. В качестве 2-й линии выступают препараты резерва, которые также продемонстрировали эффективность во множестве РКИ (уровень А). Препаратами 3-й линии предлагают медикаменты, которые показали свою эффективность лишь в одном РКИ или если результаты разных исследований не согласовывались между собой (уровень доказательности В). Данные рекомендации неприменимы к детской группе пациентов и в случаях тригеминальной невралгии, для которых созданы отдельные руководства. Ситуации, в которых нет четко продемонстрированного очага или заболевания, поражающего соматосенсорную нервную систему (например, фибромиалгия или синдром гиперактивного мочевого пузыря), в качестве НБ не рассматривались.

В качестве терапии 1-й линии рекомендованы 3 класса препаратов: антидепрессанты с обратным захватом как норадреналина, так и серотонина (ТЦА или селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина – СИОЗНС),  $\alpha_2$ - $\delta$ -лиганды кальциевых каналов (прегабалин, Прегабалин-Рихтер и габапентин) и лидокаин местно (5% пластырь с лидокаином). Опиоиды и трамадол рекомендованы в качестве терапии 2-й линии, за исключением некоторых специфических клинических ситуаций. Ряд препаратов был отнесен к терапии 3-й линии [13].

Рекомендации NeuPSIG подтверждают, что комбинация препаратов, направленных на купирование НБ, может привести к лучшему обезболивающему эффекту по сравнению с монотерапией, однако сопряжена с большим количеством побочных эффектов, неудобством, риском лекарственного взаимодействия и большими материальными затратами. Тем не менее в связи с тем, что в проводимых исследованиях по эффективной медикаментозной терапии НБ менее 50% пациентов достигают удовлетворительного уменьшения боли, в ряде случаев сочетание препаратов является необхо-



димым. Подобные комбинации были включены в рекомендации по ступенчатой терапии для пациентов с частичным ответом на лечение препаратами 1-й линии (см. таблицу).

Специализированная проблемная группа EFNS на основе анализа современной литературы по нейростимуляции разработала рекомендации по использованию данного метода в отношении НБ. В целом доказательная база не была достаточно адекватной для разработки специфических рекомендаций для различных типов НБ. Во многих исследованиях, оценивающих нейростимуляционные методики, которые, как правило, применяются в случаях рефрактерности к фармакотерапии, отмечается одна заслуживающая внимания проблема – отсутствие адекватного контроля (группы сравнения или плацебо). Достаточная доказательная база была обнаружена в отношении применения стимуляции спинного мозга при синдроме оперированного позвоночника и комплексном регионарном болевом синдроме 1-го типа. Отмечено также, что стимуляция спинного мозга представляется эффективной и при других состояниях, сопровождающихся НБ, однако, прежде чем рекомендовать применение данного метода в подобных ситуациях, необходимо проведение сравнительных исследований. Определенная доказательная база была также отмечена в отношении эффективности стимуляции моторной коры у пациентов с центральной постинсультной болью и НБ в лице. Другие нейростимуляционные методики не имели достаточной доказательной базы, или эффект их применения был незначительным или непродолжительным по сравнению с плацебо, что не позволяет рекомендовать их применение [17].

### **Заключение**

На сегодняшний день опубликовано 3 руководства по фармакотерапии НБ, основанных на принципах доказательной медицины. Все они рекомендуют применение прегабалина (Прегабалин-Рихтер), габапентина и ТЦА в качестве терапии 1-й линии у пациентов с НБ (за исключением тригеминальной невралгии). В ряде случаев они также рекомендуют применение опиоидных анальгетиков и трамадола в качестве резервной терапии 2 и 3-й линии, отмечая их эффективность. В двух из трех руководств рекомендуется местное применение лидокаина в качестве терапии 1-й линии у пациентов с локальной периферической НБ (особенно у пациентов с постгерпетической невралгией и аллодинией), в то время как одно руководство рассматривает данный метод как терапию 2-й линии. Руководство NeuPSIG рекомендует дулоксетин и венлафаксин в качестве лечения 1-й линии, в то время как руководства Канадского общества боли и EFNS рекомендуют данные СИОЗНС в качестве терапии 2-й линии у пациентов с болевыми полиневропатиями.

Несмотря на имеющиеся различия, в целом рекомендации согласуются между собой. Авторы рекомендаций отмечают, что выбор того или иного препарата в каждом индивидуальном случае исходит из совокупности различных факторов, включая потенциальные риски побочных эффектов, лечение сопутствующих заболеваний (например, депрессия и нарушения сна), риск лекарственных взаимодействий, передозировку или лекарственные злоупотребления и цену.

В последние годы большое внимание исследователей уделяется психологическим факторам в развитии хронических болевых синдромов. Ведется дискуссия о первичном значении психологических особенностей болевых в развитии боли, отражающих предрасположенность к ее возникновению и роли болевых синдромов в развитии эмоциональных расстройств [18–21]. Показана связь боли с депрессией, тревожными расстройствами, использованием неадаптивных страте-

гий преодоления боли [22, 23]. Показано, что обучение использованию более совершенных стратегий позволяет улучшить психологический контроль болевых ощущений, повысить физическую активность и качество жизни пациентов [24]. Эти данные указывают на необходимость внимательного отношения к личностным особенностям пациента при планировании лечения, включения методов психологической коррекции в комплексную терапию болевого синдрома.

Набор лекарственных и нелекарственных методов лечения с доказанной эффективностью в случаях НБ расширяется. Будущие исследования должны не только определить оптимальное использование существующих препаратов и их сочетания, но также выявить препараты, увеличивающие степень снижения боли или вероятность положительного эффекта. До получения указанных данных приведенные выше руководства предоставляют современные, основанные на принципах доказательности детальные рекомендации по улучшению качества лечения пациентов с НБ.

#### Литература

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–5.
2. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL et al. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *Pain* 2006; 7: 892–900.
3. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007; 68: 1178–82.
4. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ et al. The burden of neuropathic pain: results of a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006; 10: 127–35.
5. O'Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact, costs, and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 95–112.
6. Oster G, Harding G, Dukes E et al. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *Pain* 2005; 6: 356–63.
7. Алексеев ВВ, Яхно НН. Боль. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. НН Яхно и ДРШ Тульмана. М.: Медицина, 2001. Т. 1; с. 106–24.

8. Решетняк ВК, Кукушкин МЛ. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. Актуальные вопросы патофизиологии (избранные лекции). Под ред. ББ Мороза. М.: Медицина, 2001; с. 354–89.
- 9.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259–85.
10. Bonica JJ. Introduction: semantic, epidemiologic, and educational issues. *Pain and central nervous system disease: The central pain syndromes*. Casey KL, editor. New York: Raven Press, 1991; p. 13–29.
11. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007; 23: 143–9.
12. Torrance N, Smith BH, Watson MC, Bennett MI. Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin. *Fam Pract* 2007; 24: 481–5.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–51.
14. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al, for the Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13–21.
15. Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al, for the EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–69.
16. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
17. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952–70.
18. Колосова ОА, Осипова ВВ. Современные аспекты клиники и патогенеза мигрени. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991; 5: 104–6.
19. Keeffe FJ, Lefebvre J. Pain behavior concepts: Controversies, current status and future directions. In: G. Gebhart, D.L. Hammond, T.S. Jensen. Proceedings of the VII World Congress of Pain. New York: Elsevier, 1994; p. 127–48.
20. Sanders SH. Behavior assessment of clinical pain: appraisal of current status. New York: Academic Press. 1979; 8.
21. Wade JB, Price DD, Hamer R et al. An emotional component analysis of chronic pain. *Pain* 1990; 40: 303–10.
22. Haythornthwaite JA, Sieber WJ, Kerns RD. Depression and the chronic pain experience. *Pain* 1991; 46: 177–84.
23. Lynn R, Eysenck HJ. Tolerance for pain, extraversion and neuroticism. *Percept Mot Skills* 1961; 12: 161–2.
24. Рябус МВ. Лечение головной боли напряжения методом биологической обратной связи. Дис. канд. мед. наук. М., 1998.

## Преимущества локальной терапии в противовоспалительной и обезболивающей терапии

О.В. Котова

Лаборатория патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Б**оли в суставах и позвоночнике зачастую имеют хронический характер и требуют постоянного лечения. В основе развития болевого синдрома лежат воспалительные поражения суставов и периферических тканей (артриты, миозиты, тендовагиниты, синовиты), дегенеративные изменения в суставах синовиального типа (остеоартроз), а также травматические нарушения (растяжения, разрывы связок, посттравматический артрит).

В терапии воспалительных и дегенеративных поражений суставов нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают центральное место, но развитие нежелательных побочных эффектов при системном применении со стороны желудочно-кишеч-

ного тракта, почек, бронхов, системы крови накладывает некоторые ограничения на их применение и заставляет искать альтернативные пути введения НПВП. Побочные реакции многих неселективных НПВП связаны с основным механизмом их действия – подавлением синтеза обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) в каскаде арахидоновой кислоты, ответственных за синтез как провоспалительных (ЦОГ-2), так и физиологически значимых (ЦОГ-1) простагландинов [1].

Несмотря на появление в последние годы препаратов нового поколения – селективных ингибиторов ЦОГ-2, позволивших проводить более эффективное лечение у больных с факторами риска развития нежелательных явлений, – нарастает интерес к примене-

нию НПВП в виде других лекарственных форм. При наличии противопоказаний к системному применению НПВП локальная терапия занимает особое место. Местное применение НПВП в виде мазей, гелей и кремов позволяет повысить безопасность и возможность снижения дозы НПВП, используемых перорально и парентерально [2].

Локальное применение мазей, гелей и кремов практически не имеет противопоказаний, может применяться в любом возрасте независимо от наличия сопутствующих заболеваний. Локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата при правильном ее проведении является весьма эффективным дополнительным методом лечения, а в ряде случаев имеет отчетливые преимущества перед пероральной формой НПВП. Несколько клинических исследований у больных с остеоартрозом показали, что по сравнению с пероральной формой препараты из группы НПВП для местного применения имеют сопоставимые терапевтические эффекты и низкую частоту побочных эффектов [3].

Следует отметить, что наиболее удачной формой для противовоспалительной локальной терапии является гель. Наличие спиртовых растворителей, используемых при приготовлении геля, обеспечивает быстрое впитывание лекарственного средства в кожу. Таким образом, применение геля является более гигиеничным, чем применение мазей или кремов, более экономным, так как максимальное количество наносимого препарата проходит кожный барьер. Кроме того, в состав некоторых гелей входят вещества, обеспечивающие проведение действующего вещества через дерму и подлежащие ткани.

При местном применении НПВП могут обеспечить направленное и фокусное облегчение боли без системной активности. Препарат проникает через кожу, подкожную жировую клетчатку и мышцы в количестве, достаточном для оказания терапевтического эффекта, в то время как плазменные уровни остаются низкими, действие реализуется непосредственно в поврежденном участке [4]. НПВП, применяемые локально, имеют преимущество перед системно применяемыми препаратами: наблюдаются клинически значимые результаты и уменьшение частоты системных побочных эффектов, таких как язвенная болезнь желудка и желудочно-кишечное кровотечение. Системный обзор рандомизированных контролируемых исследований показал, что локальные НПВП эффективны для облегчения боли, связанной с травмой мягких тканей

без системных побочных реакций [5, 6].

При нанесении противовоспалительных мазей или гелей на кожу концентрация действующего вещества в различных тканях неодинакова: максимальная концентрация препарата отмечается в жировой ткани и значительно меньшая – в синовиальной жидкости. При этом концентрация действующего вещества в крови составляет 0,0018 мкг/г, что исключает системное действие препарата, а следовательно, и развитие побочных эффектов препарата со стороны внутренних органов и систем. Эффективность препаратов для локальной терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата оценивается по выраженности обезболивания, по уменьшению припухлости той или иной области и по улучшению функциональной способности

опорно-двигательного аппарата. Переносимость средств для локальной терапии, как правило, хорошая (95–100% больных). Крайне редко могут возникать симптомы непереносимости в виде кожного зуда, прекращающегося самостоятельно при отмене препарата [7, 8].

Большинство локальных лекарственных форм содержит диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и пироксикам в концентрации от 1 до 5%. Эффективность вышеуказанных гелей, мазей и кремов доказана в многочисленных клинических исследованиях [9, 10].

Разработаны требования для местноприменяемых НПВП:

- локально используемый препарат должен давать достаточный обезболивающий эффект;
- препарат должен достигать ткани-мишени;
- концентрация препарата в сыворотке крови не должна дости-

гать уровня, приводящего к возникновению нежелательных явлений;

- метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как и при системном применении;
- препарат должен быстро впитываться и не оставлять следов после применения;
- препарат не должен вызывать местных аллергических и токсических реакций.

Всем этим требованиям отвечает Быструмгель<sup>®</sup>, который содержит в своем составе кетопрофен в качестве действующего вещества в концентрации 2,5%.

Кетопрофен относится к неселективным НПВП. Он способен облегчать боль у пациентов, страдающих от воспалительных и травматических заболеваний опорно-двигательного аппарата и мягких тканей [11].

Кетопрофен может быть препаратом выбора для лечения хронической боли у пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом, подагрой, так как демонстрирует эффективность при хорошей переносимости даже у пожилых пациентов. Кетопрофен может быть высокоэффективным при послеоперационной боли, это подтверждается тем, что его обезболивающая активность в некоторых исследованиях аналогична опиоидам. Кетопрофен обладает дополнительными важными преимуществами в отношении эффективности профилактики гетеротопической кальцификации, которая встречается при крупных вмешательствах на бедре или в области таза, не влияя на процесс заживления костной ткани [12].

Лекарственные формы кетопрофена для местного применения были разработаны, чтобы уменьшить риск системных побочных эффектов, и есть данные, что данный метод введения кетопрофена эффективно облегчает боль у пациентов с тендинитом и растяжением связок [13, 14].

Фармакокинетические исследования показывают, что уровни активных ингредиентов в сыворотке крови после локального применения кетопрофена в виде 2,5% геля составляют менее 1% от значений, которые обычно получают после перорального приема препарата, то есть обеспечивается достаточное обезболивание без системных побочных эффектов. В сравнительных исследованиях, в которых местно применяли 2,5% гель кетопрофена дважды в день, были показаны клинические преимущества у пациентов с широким диапазоном заболеваний опорно-двигательного аппарата, при этом он, как правило, хорошо переносился [15].

Было изучено соотношение концентрации кетопрофена в тканях-мишенях и в плазме после местного и перорального применения. Рольф и соавт. применяли кетопрофен местно 1 раз в день в течение 5 дней или однократно per os у пациентов, которые перенесли операцию на сухожилиях. Было отмечено, что концентрация кетопрофена была высокой в подкожной клетчатке после многократных местных применений [16]. В другом исследовании авторы показали, что кетопрофен обнаруживается во внутрисуставных тканях у пациентов, страдающих от болезней коленных суставов, после однократного местного или перорального применения препарата. Однако авторы отмечают, что объем синовиальной жидкости может изменяться в зависимости от серьезности нарушений в коленных суставах, и это может влиять на концентрацию кетопрофена во внутрисуставных тканях [17].

Фармакокинетика кетопрофена после однократного местного нанесения была изучена в открытом исследовании, куда вошли 37 пациентов (20 женщин и 17 мужчин), средний возраст 25 лет (от 15 до 51 года). Была определена концентрация кетопрофена в полусухожильной мышце/сухожилии и в плазме крови после местного или перорального применения у пациентов, которым планировали проведение реконструктивных операций на передней крестообразной связке.

Два участка области полусухожильной мышцы/сухожилия размером 7×10 см были обработаны кетопрофеном (по 20 мг на каждый участок) за 1, 6, 14 или 20 ч до операции у 21 пациента, 6 пациентов другой группы получили капсулу кетопрофена 150 мг с замедленным высвобождением за 14 ч до операции. Десять пациентов, которые не получили терапии, вошли в контрольную группу. Оценивали концентрацию кетопрофена в полусухожильной мышце/сухожилии и в плазме крови через 1, 6, 14 и 20 ч. Кетопрофен был обнаружен в полусухожильной мышце/сухожилии уже через 1 ч после местного применения, при этом пик концентрации был достигнут через 6 ч, и она уменьшалась постепенно к 20-му часу, хотя концентрация через 20 ч была все еще выше, чем концентрация кетопрофена через 1 ч после использования, а в плазме она постепенно увеличивалась после местного применения. Через 14 ч после использования кетопрофена не было существенной разницы концентраций препарата в тканях в обеих исследуемых группах, хотя концентрация кетопрофена в плазме крови была примерно в 17 раз выше в группе, получившей препарат per os, чем в группе местного применения. В заключение авторы отмечают, что после применения местных форм кетопрофен показывает быструю и устойчивую доставку в подлежащие ткани, которая поддерживается около 20 ч без значительного увеличения концентрации лекарства в плазме крови [18].

В недавнем исследовании была продемонстрирована эффективность местного применения НПВП на экспериментальных моделях животных (крысах) с острым воспалением. Для оценки тяжести боли и терапевтических эффектов анальгетиков авторы разработали систему анализа походки, которая позволяет оценить индекс тяжести боли на основе нарушений ходьбы. Было показано, что анализ походки более чувствителен в отношении оценки противовоспалительного эффекта при скрининге лекарственных средств, чем традиционные методы оценки, например оценка степени отека. В исследовании также показано, что кетопрофен для местного применения превосходит другие НПВП для облегчения боли из-за его более высокой проницаемости через кожу [19].

Сравнительный анализ эффективности и проницаемости через кожу 9 НПВП, используемых местно (трансдермальные системы с кетопрофеном, диклофенаком, флурбипрофеном, пироксикамом и гели с кетопрофеном, диклофенаком, пироксикамом, нифлумовой кислотой, ибупрофеном), доступных в Европе, был проведен в 2012 г. Противовоспалительное действие этих НПВП оценивали на модели крысы с острым воспалением и хроническим воспалением. Проницаемость препаратов через кожу оценивали в пробирке, используя кожу мыши. Было показано, что у крыс с острым воспалением обе формы кетопрофена значительно ингибируют отек и гипералгезию. Препараты, содержащие флурбипрофен и диклофенак, также показали значительное противовоспалительное действие, но лекарственные формы с кетопрофеном оказались наиболее мощными из всех пластырей и гелевых препаратов. При повторном применении пластырь с кетопрофеном значительно сократил отек уже с 3-го дня применения при остром воспалении, в то время как пластырь и гель с диклофенаком сократили отек на 7-й день. При исследовании проницаемости кожи препараты с кетопрофеном показали более высокую проницаемость, чем другие НПВП. Авторы делают вывод, что препараты кетопрофена имеют более мощную противовоспалительную и обезболивающую активность, связанную с хорошей проницаемостью кожи [20].

Существует опыт применения фонофореза с кетопрофеном в лечении эпикондилита. В одно такое ис-

следование были включены испытуемые (19 пациентов) с диагнозом «энтезопатии бокового и медиального надмыщелка», которых лечили фонофорезом с применением кетопрофена. Эффективность терапии сравнивали с контрольной группой из 20 пациентов, которых лечили только ультразвуковой терапией. Терапевтическая серия состояла из 10 процедур с использованием импульсного режима ультразвука с интенсивностью 0,8 Вт/см<sup>2</sup> в обеих группах. Проводили клиническое обследование (объективная оценка) и опрос пациентов (субъективная оценка). Были получены положительные результаты при применении фонофореза с использованием фармакологически активного геля с кетопрофеном, что подтверждалось при объективной и субъективной оценках. Болевой синдром в локте разрешился у большинства пациентов. Получены статистически значимые различия между положительными эффектами от использования фонофореза и ультразвуковой терапии, что подтверждает эффективность применения фонофореза с кетопрофеном в лечении эпикондилита [21].

В заключение следует отметить, что наиболее удачной формой для локальной терапии НПВП по соотношению между ценой и качеством, удобству и экономичности применения, доступности для пациента является гель. При этом многие пациенты уверены в том, что наружное использование НПВП безопасней, чем прием внутрь, что недалеко от истины, и действует только на том участке тела, где ощущается боль. Гель, в состав которого входит кетопрофен (Быстругель®), в полной мере обладает перечисленными качествами и может быть рекомендован при широком спектре заболеваний опорно-двигательного аппарата [22].

#### Литература

1. Brooks P, Emery P, Evans JF et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *J Rheumatol* 1999; 39: 779–88.
2. Котова О.В. Острая боль в нижней части спины: не дать болезни затянуться. *Фарматека*. 2012; 14 (247): 60–4.
3. Massey T, Derry S, Moore RA et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Library* 2010; 6: CD007402.
4. Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268 (1): 144–51.

5. Heyneman CA, Lawless Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs* 2000; 60 (3): 555–74.
6. Moore RA, Tramer MR, Carroll D et al. Quantitative systematic review of topically applied non steroidal anti inflammatory drugs. *Br J Med* 1998; 316: 333–8.
7. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Слободина Г.А., Крель А.А. Место мазевых форм негормональных противовоспалительных средств в терапии больных ревматоидным артритом (сравнительный анализ эффективности и переносимости). Тезисы доклада всесоюзной конференции «Локальная терапия при ревматических заболеваниях». М., 1988; с. 13–4.
8. Цветкова Е.С., Алекберова З.С., Балабанова Р.М. и др. Диклофенак при ревматоидном артрите. *Терапевт. арх.* 1994; 5: 69–72.
9. Насонова В.А., Муравьев Ю.И., Денисов Л.И. Локальная терапия при остеоартрозе и ревматоидном артрите. *Врач*. 1995; 10: 19–20.
10. Чичасова И.В. Место локальной терапии суставов периартритических тканей и позвоночника в клинической практике. *Cons. Med.* 2001; 3 (9): 426–7.
11. Jokbio IA, Siddiqui KA, Waraich T et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 373–6.
12. Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62 (3): 172–88.
13. Mazieres B, Rouanet S, Guillon Y et al. Topical ketoprofen patch in the treatment of tendinitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1563–70.
14. Mazieres B, Rouanet S, Velicy J et al. Topical ketoprofen patch (100 mg) for the treatment of ankle sprain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Sports Med* 2005; 33: 515–23.
15. Coaccioli S. Ketoprofen 2.5% gel: a clinical overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (8): 943–9.
16. Rolf C, Movin T, Engstrom B et al. An open, randomized study of ketoprofen in patients in surgery for Achilles or patellar tendinopathy. *J Rheumatol* 1997; 24: 1595–8.
17. Rolf C, Engstrom B, Beauchard C et al. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *J Rheumatol* 1999; 38: 564–7. doi: 10.1093/rheumatology/38.6.564.
18. Icbiro S. et al. Ketoprofen Absorption by Muscle and Tendon after Topical or Oral Administration in Patients Undergoing Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010; 11 (1): 154–8.
19. Amagai Y et al. Topical Application of Ketoprofen Improves Gait Disturbance in Rat Models of Acute Inflammation. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 540231.
20. Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur J Pharm Sci* 2012; 47 (5): 890–5.
21. Cabak A, Maczewska M et al. The effectiveness of phonophoresis with ketoprofen in the treatment of epicondylopathy. *Ortop Traumatol Rehabil* 2005; 7 (6): 660–5.
22. Котова О.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болевых синдромов. Особенности кетопрофена. *Cons. Med. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2013; 1: 39–42.



# Подтверждение терапевтической эквивалентности – первый шаг к взаимозаменяемости лекарственных препаратов

А.Н.Миронов, А.Н.Васильев, Е.В.Гавришина, Р.Р.Ниязов, Д.П.Ромодановский, Д.В.Горячев  
ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

## Введение

Отечественный фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет воспроизведенных препаратов, доля которых составляет от 78 до 95% [1]. По объему воспроизведенных препаратов, доступных на рынке, Россия занимает третье место после Китая и Индии [2, 3].

В связи с расширением фармацевтического рынка за счет воспроизведенных препаратов возникают вопросы оценки их эквивалентности по качеству, безопасности и эффективности в сравнении с оригинальными лекарственными препаратами, безопасность и эффективность которых доказана с помощью десятков и сотен проведенных доклинических и клинических исследований.

Данные вопросы имеют важное социальное и экономическое значение, учитывая дороговизну оригинальных лекарственных препаратов как в период действия патентной защиты, так и после ее окончания. Воспроизведенные же лекарственные препараты, как правило, значительно дешевле оригинальных, что выгодно как пациенту, так и государству, закупаящему их. Поэтому большое значение имеют вопросы доказательств того, что воспроизведенный лекарственный препарат удовлетворяет всем высоким стандартам качества, имеет сопоставимый профиль безопасности и эффективности и применяется по тем же показаниям, что и оригинальный лекарственный препарат, с целью «замещения» более дорогого на более дешевый.

Следует отметить, что сопоставимость по качеству, безопасности и эффективности есть научная модель, именуемая терапевтической эквивалентностью [4], а взаимозаменяемость – производная от этой модели. Критерии взаимозаменяемости лежат в социально-экономической и политической плоскостях. Терапевтическую эквивалентность признают на основании научных критериев, а взаимозаменяемость – исходя из сложившейся социально-экономической обстановки, т.е. терапевтически эквивалентные лекарственные препараты могут быть признаны взаимозаменяемыми. Такое признание – задача тех, кто снабжает лекарственными препаратами население. Критерии взаимозаменяемости: цена, фактическая доступность на рынке (мощность производства), защита отечественного производителя и т.д.

Однако в настоящее время в России нет инфраструктуры, позволяющей признавать тот или иной лекарственный препарат взаимозаменяемым по отношению к другому. Поэтому в настоящей статье авторы попытались пролить свет на международно признанную научную концепцию, лежащую в основе взаимозаменяемости, а также перечислить основные условия становления этой сложной системы.

## Принципы взаимозаменяемости за рубежом

За рубежом концепция взаимозаменяемости широко развита и применяется как для лекарственных препа-

ратов, полученных путем химического синтеза, – истинно воспроизведенных лекарственных препаратов, так и для лекарственных препаратов биологического происхождения – биоаналогов.

Взаимозаменяемость напрямую не является предметом условий регистрации лекарственного препарата, на нее влияют такие факторы, как ценообразование, локализация производства. Органы, уполномоченные вести предрегистрационный контроль качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, за взаимозаменяемость, как правило, не отвечают [5].

Как указывалось, в основе взаимозаменяемости лежит научная модель, именуемая терапевтической эквивалентностью, под которой понимается сопоставимость по безопасности и эффективности в заранее установленных допустимых пределах.

## Лекарственные препараты, полученные путем химического синтеза

В США еще в 1970-х годах в целях сдерживания неуклонно растущих цен на лекарственные препараты отдельные штаты стали принимать законы об их взаимозаменяемости. Ряд обращений в Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) вынудил FDA подготовить перечень терапевтически эквивалентных лекарственных препаратов (Orange Book, «Оранжевая книга») и научные принципы подтверждения такой эквивалентности [6]. Лишь лекарственные препараты, входившие в перечень, могли в дальнейшем признаваться взаимозаменяемыми.

В основах законодательства Европейского союза о лекарственных препаратах для медицинского применения (Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и совета от 6 ноября 2001 г. о кодексе Содружества о лекарственных препаратах для медицинского применения [7]) прямое юридическое определение взаимозаменяемости отсутствует. ЕС оставил решение этого вопроса на усмотрение стран-членов [5]. Однако на доктринальном уровне достаточно глубоко проработан вопрос терапевтической эквивалентности, который, как правило, сводится к подтверждению биоэквивалентности (часть 1 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС) лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза, или биоаналогичности – для лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества биологическую фармацевтическую субстанцию (часть 4 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС). Таким образом, указывается, что доказательство биоэквивалентности направлено на подтверждение терапевтической эквивалентности. А страны-члены, руководствуясь данными о терапевтической эквивалентности, в дальнейшем вправе самостоятельно решать вопросы взаимозаменяемости (замещения) одних лекарственных препаратов другими.

Каждая страна – член ЕС самостоятельно выбирает подходы определения взаимозаменяемости и его пределы. Например, Агентство лекарственных препаратов Швеции (Läkemedelsverket) самостоятельно составляет и ведет такой перечень на основании трех критериев: одинаковая фармацевтическая субстанция, одинаковое содержание фармацевтической субстанции, иная медицинская эквивалентность [8]. Подход к определению взаимозаменяемости Агентством лекарственных препаратов Швеции основан на концепции биоэквивалентности [9]. В Германии перечень взаимозаменяемости не составляется, признание взаимозаменяемости происходит после подтверждения биоэквивалентности, т.е. на пострегистрационном этапе. Субъектами признающими взаимозаменяемость, являются либо больничные кассы, либо работники аптек – те, кто напрямую осуществляет снабжение и отпуск лекарственных препаратов [10].

Таким образом, согласно подходам Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и FDA термины «взаимозаменяемость» и «терапевтическая эквивалентность» представляют собой грани одной проблемы [5, 7, 11].

Согласно подходам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) концепция терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, полученных методом химического синтеза, т.е. воспроизведенных, целиком и полностью основана на биоэквивалентности сравниваемых средств [11]. Таким образом, в целом воспроизводятся подходы, используемые в США и странах ЕС [12, 13].

Наиболее подробно подходы к определению терапевтической эквивалентности описаны в США (FDA). Согласно подходу FDA терапевтически эквивалентными признаются те лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям [6]:

1. Являются фармацевтическими эквивалентами в силу:

а) идентичного содержания одинаковой фармацевтической субстанции в одинаковой лекарственной форме при одинаковом пути введения;

б) соответствия фармакопейным или иным действующим стандартам по дозировке, качеству, чистоте и подлинности.

2. Являются биоэквивалентными, т.е.:

а) в отношении них отсутствуют известные или потенциальные причины небиоэквивалентности (например, водные растворы для внутривенного введения заведомо признаются биоэквивалентными), и они удовлетворяют приемлемым стандартам *in vitro* (биовойер);

или

б) при наличии таких известных или потенциальных причин они удовлетворяют надлежащим стандартам биоэквивалентности (т.е. проведены исследования биоэквивалентности).

3. Подтверждены их безопасность и эффективность.

4. Сопровождаются правильной (обоснованной) информацией о лекарственном препарате в его инструкции по применению.

5. Производятся в соответствии с текущими правилами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP).

Следует отметить, что на основании этого определения можно заключить, что не всякий воспроизведенный лекарственный препарат является взаимозаменяемым по отношению к оригинальному. Это обусловлено тем, что не каждый воспроизведенный лекарственный препарат удовлетворяет 1-му критерию терапевтической эквивалентности.

## 1. Первый критерий: фармацевтическая эквивалентность и соответствие стандартам качества

Лекарственные препараты признаются фармацевтическими эквивалентами, если они содержат одинаковую(ые) фармацевтическую(ие) субстанцию(и) в той же лекарственной форме, с тем же путем введения и совпадают по дозировке или концентрации. Фармацевтически эквивалентные лекарственные препараты содержат одинаковое количество фармацевтической субстанции в той же лекарственной форме и удовлетворяют тем же фармакопейным требованиям или, в их отсутствие, стандартам препарата сравнения (т.е. по дозировке, качеству, чистоте и подлинности), но могут различаться по характеристикам, например форме, конфигурации риски, механизму высвобождения, упаковке, вспомогательным веществам (включая красители, ароматизаторы, консерванты), сроку годности и, в определенных пределах, информации о препарате [6, 14, 15].

Лекарственные препараты признаются фармацевтически альтернативными, если они в качестве фармацевтической субстанции содержат одинаковое(ые) действующее(ие) начало(а), но представляющее(ие) собой разные соли, эфиры или комплексы действующего начала или различаются по лекарственной форме или дозировке. Таким образом, лекарственные формы и дозировки в пределах одного действующего начала (международного непатентованного/группировочного наименования) являются фармацевтическими альтернативами, равно как и препараты с модифицированным высвобождением по сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением, содержащими одинаковую фармацевтическую субстанцию [6, 14, 15]. То есть фармацевтические альтернативы (например, фармацевтические субстанции в виде разных солей: периндоприла аргинин и периндоприла эрбумин) не признаются терапевтически эквивалентными.

Кроме того, важным аспектом в этом критерии является указание на удовлетворительное качество (соответствие фармакопейным или иным стандартам) лекарственного препарата. Следует отметить, что соответствие производства правилам GMP не является тем же, что и удовлетворительное качество. Требование о соблюдении принципов и правил GMP является отдельным требованием терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов (см. ниже). Таким образом, лекарственный препарат должен удовлетворять стандартам качества и производиться надлежащим образом, поскольку в некоторых случаях воспроизведенные лекарственные препараты не удовлетворяют требованиям о надлежащем их качестве [16].

## 2. Второй критерий: подтверждение биоэквивалентности

В основе концепции биоэквивалентности лежит тезис, что если лекарственный препарат содержит фармацевтическую субстанцию, которая химически идентична и поступает к месту своего действия с той же скоростью и в той степени (количестве), что и другого лекарственного препарата, то он эквивалентен такому лекарственному препарату и может заменить его [6, 12, 14]. В России же сложилось неправильное мнение, что биоэквивалентность – это исключительно подтверждение сравнительной биодоступности (как правило, эквивалентности по времени достижения максимальной концентрации и площади под кривой) [17]. Согласно подходам США [18], ЕС [14] биоэквивалентность можно подтвердить с помощью следующих методов:

1) сравнительные фармакокинетические исследования *in vivo*;

2) сравнительные фармакодинамические исследования *in vivo*;

- 3) сравнительные клинические исследования;
- 4) исследования *in vitro* (биовейвер) [13–15, 19]:
  - сравнительный тест кинетики растворения (сравнительный профиль растворения);
  - биовейвер на основании биофармацевтической классификационной системы (принадлежность фармацевтической субстанции к I или III классу по данной системе);
  - наличие подтвержденной корреляции *in vitro*–*in vivo*.

Выбор исследования зависит от места действия (точки приложения) фармацевтической субстанции (действующего начала) и способности дизайна исследования сравнить доставку фармацевтической субстанции, содержащейся в двух препаратах, к месту действия.

Под биоэквивалентными лекарственными препаратами понимаются фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые при исследованиях в схожих экспериментальных условиях проявляют сопоставимую биодоступность (см. ниже). Следует отметить, что в отличие от модели терапевтической эквивалентности в модели биоэквивалентности фармацевтические альтернативы могут быть биоэквивалентными. Один из возможных вариантов, при котором признается биоэквивалентность лекарственных препаратов [6]:

а) исследуемый препарат по скорости и степени абсорбции несущественно отличается от препарата сравнения при однократном или многократном применении в одинаковой молярной дозе фармацевтической субстанции в аналогичных экспериментальных условиях;

или

б) препарат по степени абсорбции несущественно отличается от препарата сравнения при однократном или многократном применении в одинаковой молярной дозе фармацевтической субстанции в аналогичных экспериментальных условиях, а отличия в скорости абсорбции от препарата сравнения запланированы, отражены в предлагаемой информации о лекарственном препарате и незначимы для достижения эффективной концентрации его в организме при длительном применении и для реализации клинических эффектов препарата.

Это модель фармакокинетического исследования биодоступности. Если описанные подходы неприменимы (например, не предусмотрено всасывание лекарственных препаратов в кровоток), в целях подтверждения биоэквивалентности допускается использовать другие методы исследования.

В некоторых случаях биоэквивалентность можно подтвердить с помощью *in vitro* стандарта биоэквивалентности, особенно если такое исследование *in vitro* коррелирует с данными биоэквивалентности у человека *in vivo* [13, 19]. В иных случаях биоэквивалентность также подтверждают с помощью сравнительных клинических или фармакодинамических исследований [20].

Под термином «биодоступность» понимается скорость и степень всасывания фармацевтической субстанции (действующего начала) из лекарственного препарата и ее доступности в месте действия. Биодоступность лекарственных препаратов, не всасывающихся в системный кровоток, допускается оценивать с помощью параметров, способных отразить скорость и степень доступности фармацевтической субстанции (действующего начала) в месте действия.

Биоэквивалентность характеризуется эквивалентным достижением одной и той же фармацевтической субстанции, содержащейся в двух и более лекарственных препаратах, места своего действия. В классической фармакокинетической модели такая эквивалентность достигается за счет сопоставимой скорости и

степени абсорбции фармацевтической субстанции из биоэквивалентных лекарственных препаратов.

### 3. Третий критерий: подтверждение эффективности и безопасности

Взаимозаменяемость воспроизведенных лекарственных препаратов должна признаваться лишь по отношению к оригинальным лекарственным препаратам (лекарственным препаратам сравнения), безопасность и эффективность которых подтверждена адекватными и строго контролируемые исследованиями [21, 22] и зарегистрированными на основании полного регистрационного досье. Требования к полному регистрационному досье описаны в модулях 3–5 Общего технического документа [23]; они с научной точки зрения раскрывают юридические требования к подтверждению безопасности и эффективности новых лекарственных препаратов, содержащиеся в Дополнении I к Директиве 2001/83/ЕС [7].

### 4. Четвертый критерий: правильная, обоснованная информация в инструкции по применению

Информация о препарате, содержащаяся с инструкции по применению, является неотъемлемым условием при подтверждении терапевтической эквивалентности. Инструкция по применению терапевтического эквивалентного лекарственного препарата в целом не должна отличаться от инструкции по применению оригинального лекарственного препарата (лекарственного препарата сравнения) [6]. Отсутствие унифицированной с оригинальным лекарственным препаратом информации (актуальной информации об опыте клинического применения) и путей решения этой проблемы является одним из препятствий на пути внедрения концепции взаимозаменяемости.

В настоящее время в Российской Федерации инструкции по применению воспроизведенных лекарственных препаратов во многих случаях отличаются от инструкций оригинальных лекарственных препаратов и между собой [24]. Кроме того, инструкции по применению оригинальных лекарственных препаратов могут отличаться от актуальной информации об опыте клинического применения, указанной в инструкции по применению, одобренной в стране производителя или на веб-порталах других регуляторов обращения лекарственных средств. Подобная система обеспечения унификации информации в инструкциях по применению действующим законодательством не предусмотрена. За рубежом эта информация непрерывно обновляется, приводя к постоянному внесению изменений в инструкции как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных препаратов. В России до 2010 г. одним из инструментов обеспечения единства информации в инструкциях по применению воспроизведенных лекарственных препаратов служил Государственный реестр типовых клинико-фармакологических статей, публиковавшийся в Государственном реестре лекарственных средств. Следует отметить, что в ЕС аналоги типовых клинико-фармакологических статей активно используются и обеспечивают одинаковость инструкций по применению на всей его территории. К ним, в частности, относятся Core Summary of Product Characteristics (типовая инструкция по применению), а также инструкции по применению, согласованные ЕМА или Координационной группой по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре по лекарственным препаратам для медицинского применения (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human, CMDh). Без обеспечения единства и непротиворечивости информации, содержащейся в инструкциях по



применению терапевтически эквивалентных лекарственных препаратов, внедрение системы взаимозаменяемости невозможно.

### 5. Пятый критерий: соблюдение правил GMP

Введение правил организации и контроля качества лекарственных средств в РФ запланировано на 1 января 2014 г. [25]. Однако реализация этих требований как с юридических, так и инфраструктурных позиций на данный момент проработана недостаточно.

На сегодняшний день неясно, каким образом будет обеспечиваться соблюдение принципов и руководств GMP на пострегистрационном этапе, в том числе зарубежными производителями готовых препаратов и фармацевтических субстанций; будет ли осуществляться признание сертификатов GMP, выданных уполномоченными органами третьих стран. Это особенно актуально в отношении стран с менее строгим по сравнению с европейским и американским регулированием качества готовых препаратов и фармацевтических субстанций, например Индии, Китая. При этом важно не только и не сколько однократное подтверждение соответствия правилам GMP на предрегистрационном этапе, а повседневное неукоснительное соблюдение этих правил на протяжении всего пострегистрационного периода, пока рассматриваемый лекарственный препарат находится в гражданском обороте РФ.

Например, в ЕС сами правила, а также их обеспечение регламентируется примерно 40 документами, занимающими в общей сложности 500–600 страниц [26].

### Биологические лекарственные препараты Опыт США

В основе взаимозаменяемости биологически аналогичных лекарственных препаратов (биоаналогов) лежит концепция биоаналогичности [5], представляющая разновидность терапевтической эквивалентности в отношении лекарственных препаратов биологического происхождения.

Несмотря на то что вопросы взаимозаменяемости биоаналогов в США стоят достаточно остро, FDA до сих пор не утвердило научные подходы и детальные нормативно-правовые требования к подтверждению биоаналогичности [27]. Однако такие требования, вероятно всего, в скором времени появятся, поскольку на то есть прямое указание конгресса, выразившееся в принятии Закона о ценовой конкуренции лекарственных препаратов и инновациях от 2009 г. [28]. Указанный закон вносит изменения в секцию 262 главы 42 Кодекса федеральных постановлений (регулирующей вопросы регистрации биологических лекарственных препаратов).

В части «i» обновленной секции 262 главы 42 упомянутого Кодекса дано определение биоаналогам [28].

Термин «биоаналог», или «биоаналогичность», в отношении биологического лекарственного препарата означает, что:

а) биологический лекарственный препарат высокоаналогичен лекарственному препарату сравнения, несмотря на небольшие различия в клинически неактивных компонентах;

б) отсутствуют клинически значимые различия между биологическим лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения с точки зрения безопасности, чистоты и активности.

При этом в пункте 4 части «i» секции 262 главы 42 упомянутого Кодекса отдельно указано, что подтверждение биоаналогичности влечет за собой признание взаимозаменяемости, которая трактуется как отсутствие необходимости в медицинском вмешательстве при замене одного биологического лекарственного препарата другим [28].

К тому же ведомство в середине 2012 г. опубликовало проекты руководств о научных принципах подтверждения биоаналогичности [29–31].

При этом научный диспут все более и более набирает обороты, на первое место встают вопросы подтверждения аналогичного качества – метод «отпечатков пальцев», выделяются разные степени аналогичности, на основании которых предполагается предъявлять разные требования к объему доклинических и клинических исследований [32–34].

Таким образом, несмотря на возможность признания взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов в принципе, США не выработали четких критериев такого признания.

### Опыт ЕС

Согласно части 4 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС [7]: если биологический лекарственный препарат, аналогичный биологическому лекарственному препарату сравнения, не подпадает под определение воспроизведенного лекарственного препарата, особенно в силу различий по сырью или различий в процессах производства между биологическим лекарственным препаратом и биологическим лекарственным препаратом сравнения, в отношении таких различий необходимо представить соответствующие результаты доклинических и клинических исследований. Вид и объем представляемых дополнительных данных должны удовлетворять соответствующим критериям, указанным в Дополнении I и соответствующих подробных руководствах [35–37]. Прочие результаты испытаний и исследований из дося лекарственного препарата сравнения представлять не требуется (см. обсуждение вопроса полного регистрационного досье). В обоснование упомянутого тезиса о необходимости подтверждать биоаналогичность Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) 21 января 2013 г. выпустило коммюнике о лекарственных препаратах, содержащих ботулотоксин. Все они: Ботокс, Ксеомин, Диспорт, Миоблок – были зарегистрированы в качестве оригинальных, их биологическая аналогичность друг другу не подтверждалась, поэтому они не являются терапевтически эквивалентными (взаимозаменяемыми), что и требует отражать регулятор в инструкции по применению каждого из лекарственных препаратов [38].

В отличие от терапевтической эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов с немедленным высвобождением концепция терапевтической эквивалентности биоаналогов, а также липосомальных лекарственных препаратов, лекарственных препаратов с разным механизмом модифицированного высвобождения, лекарственных препаратов для местного и наружного применения и т.п. в Европе, как и в США, проработана недостаточно полно [5].

Тем не менее отдельные страны ЕС так или иначе регулируют такие вопросы. Например, в упомянутом перечне, разработанном Агентством лекарственных препаратов Швеции, помимо замещаемых (взаимозаменяемых) воспроизведенных лекарственных препаратов представлены также замещаемые биоаналоги [8].

Комиссия по оценке лекарственных препаратов (Medicines Evaluation Board) – регулятор Королевства Нидерландов – считает возможным применение биоаналогов, таким образом признавая их терапевтическую эквивалентность, однако рекомендует воздерживаться от бесконтрольной замены биологических лекарственных препаратов и продолжать терапию одним препаратом как можно дольше [5].

В Германии взаимозаменяемость биоаналогов и их регистрация – это две разные процедуры. Биоаналоги не являются автоматически взаимозаменяемыми. Автоматическая взаимозаменяемость признается лишь в отношении параллельно дистрибутируемых биоана-

логов, поскольку они производятся на одной площадке. В остальных случаях решающее слово о взаимозаменяемости остается за врачом [10]. Таким образом, самую взаимозаменяемость, как указывалось, признает не регистрирующий орган, а субъекты, занимающиеся снабжением лекарственных препаратами или их назначением [10].

### Подходы ВОЗ

Подходы к терапевтической эквивалентности биологических лекарственных препаратов (биоаналогов) ВОЗ проработаны лишь на принципиальном уровне [39]. ВОЗ настаивает, что подтверждение биоаналогичности равносильно подтверждению терапевтической эквивалентности, влекущему за собой признание взаимозаменяемости [39]. Согласно ВОЗ взаимозаменяемость биологических лекарственных препаратов носит в первую очередь социальную направленность; ее основной целью является равный доступ каждого человека к качественным, безопасным и эффективным лекарственным препаратам [39].

Тем не менее в отличие от ЕС, распространившего правила биоаналогичности на все лекарственные препараты, содержащие биологические фармацевтические субстанции [7], ВОЗ на сегодняшний день фокусирует свое внимание лишь на биотехнологических лекарственных препаратах, полученных с помощью технологии рекомбинантной ДНК [39].

### Взаимозаменяемость в РФ

На сегодняшний день взаимозаменяемость лекарственных препаратов в международно признанном ее понимании в РФ отсутствует. Это обусловлено несогласованностью отечественного законодательства в сфере обращения лекарственных средств с зарубежными (и в первую очередь европейскими) подходами, а также отсутствием базовых предпосылок обеспечения терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости, а именно надлежащих практик: производственной, дистрибьюторской, лабораторной, клинической и фармаконадзорной.

Законодательные определения воспроизведенного лекарственного препарата, биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности некорректны [25], определения (биодоступность, взаимозаменяемость, препарат сравнения и т.д.), содержащиеся в проекте поправок к Федеральному закону от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [40], также требуют доработки с учетом общепринятых подходов.

Например, под терапевтической эквивалентностью, согласно этому закону, понимается «одинаковость свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также одинаковость показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении», подтверждаемая путем проведения клинического исследования [40], что противоречит международно признанным подходам.

Все перечисленное препятствует подтверждению терапевтической эквивалентности на теоретическом уровне, поскольку терминологическая путаница позволяет по-разному трактовать критерии терапевтической эквивалентности и условия их выполнения, а также не позволяет обеспечивать ее в реальности, поскольку контроль и надзор за выпущенными в оборот лекарственными препаратами не соответствует общемировым стандартам.

### Заключение

Таким образом, за рубежом лекарственные препараты синтетического происхождения признаются терапевтически эквивалентными (и впоследствии взаимозаменяемыми), если они удовлетворяют изложенным

критериям, несмотря на возможные различия в других характеристиках, например форме, конфигурации риски, механизмах высвобождения, упаковке, некоторых вспомогательных веществах (например, красителях, ароматизаторах, консервантах), сроке годности, незначимой информации о препарате (например, наличие определенных фармакокинетических сведений) и условиях хранения.

Если такие сведения значимы для лечения отдельного пациента, лечащему врачу целесообразно потребовать отпуск препарата по торговому наименованию. Тем не менее, учитывая это ограничение, считается, что препараты, расцененные как терапевтически эквивалентные, допускается заменять с обоснованным ожиданием, что замененный препарат проявит тот же профиль клинической эффективности и безопасности, что и назначенный по торговому наименованию препарат [6].

Кроме того, каждый зарегистрированный лекарственный препарат должен быть объектом непрерывного регуляторного наблюдения. Время от времени производители зарегистрированных препаратов могут нарушать одно или несколько положений требований к их качеству, безопасности и эффективности. В этом случае следует предпринимать необходимые принудительные меры по прекращению нарушения, обеспечивая изъятие препарата из оборота путем добровольного отзыва, конфискации или иных принудительных мер.

Вопросы пострегистрационного обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов стоят наиболее остро, поскольку, несмотря на то что по результатам экспертизы лекарственных средств регистрируются качественные, безопасные и эффективные лекарственные препараты, на пострегистрационном этапе контроль за соблюдением принципов и руководств GMP снижается, а процедуры фармаконадзора, эквивалентные зарубежным стандартам, не выполняются.

Что касается биологических препаратов, в настоящее время разработаны строгие подходы к подтверждению их терапевтической эквивалентности, однако четкие критерии установления взаимозаменяемости все еще находятся на этапе активной разработки. В разных странах ЕС, США, а также в ВОЗ подходы к определению биоаналогичности различаются, однако можно выделить основные положения, которые могли бы применяться в России:

- Взаимозаменяемость биологически аналогичных лекарственных препаратов (биоаналогов) и концепция биологической аналогичности тесно взаимосвязаны друг с другом.
- Биоаналогичность подразумевает отсутствие клинически значимых различий между биологическим лекарственным препаратом и лекарственным препаратом сравнения с точки зрения качества, безопасности и эффективности, подтвержденное результатами соответствующих испытаний и исследований.
- Необходимо воздерживаться от бесконтрольной замены биологических лекарственных препаратов, несмотря на их биоаналогичность, и продолжать терапию одним препаратом как можно дольше.

### Выводы

Учитывая изложенное, а также принимая во внимание зарубежный опыт применения концепций терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости, при подготовке отечественной концепции взаимозаменяемости лекарственных препаратов необходимо:

1. Иметь международно принятые определения взаимозаменяемости, терапевтической эквивалентности, биоэквивалентности, биодоступности и воспроизведенного лекарственного препарата.

2. Рассмотреть вопрос о возможности признания биоаналогичных лекарственных препаратов как взаимозаменяемых, с учетом описанных положений.

3. Предусмотреть разные правила подтверждения биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности разных лекарственных форм, физико-химических и/или фармакокинетических свойств фармацевтических субстанций (процедура биоэвивера, возможность проведения фармакодинамических и иных, помимо изучения биодоступности, фармакокинетических и клинических исследований).

4. Обеспечить унификацию информации о препарате, содержащейся в инструкциях по применению всех воспроизведенных лекарственных препаратов.

5. Описать принципы выбора препарата сравнения (в том числе оригинального препарата).

6. Охватить концепцией взаимозаменяемости упаковщиков, фасовщиков и дистрибьюторов лекарственных препаратов; лекарственные препараты, произведенные на разных производственных площадках.

7. Предусмотреть юридические последствия признания взаимозаменяемости, поскольку оценка терапевтической эквивалентности есть научное суждение, основанное на доказательствах, тогда как принцип взаимозаменяемости включает социальную и экономическую составляющую, формируемую государством и направленную на создание большей доступности лекарственной терапии для потребителей.

#### Литература

1. Юрель Н.В. Анализ состояния фармацевтического рынка России. Ремедиум. 2009; 2: 7.
2. Давыдова К.С. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Фармация. 2011; 3: 51–4.
3. Давыдова К.С., Шохин И.Е., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике. Вестник фармации. 2010; 3: 66–8.
4. Мионов А.Н., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. и др. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы. Ремедиум. 2013; 10: 8–17.
5. Truus Jansse-de Hoog, European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2011/06/WC500107873](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107873)
6. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 33rd (2013) [Orange Book]. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version: 20/01/2011). OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.
8. Utbybara läkemedel. Läkemedelsverket (Medical Products Agency). [http://www.lakemedelsverket.se/upload/bal-so-och-sjukvard/forskning/utbytbarhet/gk\\_utbytbara%20grupper\\_121130.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/bal-so-och-sjukvard/forskning/utbytbarhet/gk_utbytbara%20grupper_121130.pdf)
9. Gustafsson L.L. Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. [http://www.hauptverband.at/mediaDB/777660\\_Generics\\_in\\_Sweden.pdf](http://www.hauptverband.at/mediaDB/777660_Generics_in_Sweden.pdf)
10. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов в ФРГ. PharmActa: Quality and Standards, Москва, 2013 [электронный ресурс].
11. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (Annex 7). World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. [http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS937/WHO\\_TRS\\_937\\_annex7\\_eng.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937_annex7_eng.pdf)
12. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Sec. 355 New Drugs, (j) Abbreviated new drug applications. United States Food and Drug Administration. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.htm>
13. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (08/01/00). United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>
14. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Part 320 – Bioavailability and Bioequivalence Requirements, Subpart A—General Provisions, Sec. 320.1 Definitions(e). United States Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?r=320.1>
15. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

16. Денисова Т.А., Садчикова Н.П. Пробл. репродукции. 2010; 3: 117–24.
17. Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» (утв. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 30 августа 2004 г.).
18. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations (03/01/03). United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070124.pdf>
19. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (08/01/97). United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070237.pdf>
20. Draft Guidance on Acarbose. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM170242.pdf>
21. Title 21 Code of Federal Regulations, Sec. 314.126 Adequate and well-controlled studies. United States Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?r=314.126>
22. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078749.pdf>
23. Presentation and content of the dossier: Common Technical Document (CTD). The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)
24. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
25. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Принят Гос. Думой 24 марта 2010 г. с изменениями и дополнениями по состоянию на 6 декабря 2011 г.]. Российская газета – Федеральный выпуск № 5157 от 12 апреля 2010 г.
26. Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)
27. Kurt R. Karst, FDA: Law Blog. [http://www.fdalawblog.net/fda\\_law\\_blog\\_hyman\\_pbelps/2013/01/biosimilar-substitution-battles-are-brewing-at-the-state-level.html](http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_pbelps/2013/01/biosimilar-substitution-battles-are-brewing-at-the-state-level.html)
28. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>
29. Guidance for Industry on Biosimilars: Q & As Regarding Implementation of the BPCI Act of 2009 (Draft Guidance Updated for 508 on 3/22/12). Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259797.htm>
30. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (Draft Guidance). Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
31. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Draft Guidance). Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>
32. Shapiro M, United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/FinalDownload/DownloadId-5269EEA4335F5B267F8BF5B531A3D498/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf>
33. Mattaliano R.J. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/FinalDownload/DownloadId-5269EEA4335F5B267F8BF5B531A3D498/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf>
34. McCamish M. United States Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/FinalDownload/DownloadId-5269EEA4335F5B267F8BF5B531A3D498/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf>
35. Similar biological medicinal products (CHMP/437/04). European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)
36. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005). European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf)
37. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BWP/42832/2005). European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf)

38. *New Labelling Information for all Botulinum Toxin Products: Botox/Botox Cosmetic, Dysport, Xeomin/Xeomin Cosmetic and Myobloc. Health Canada.* [http://www.hc-sc.gc.ca/abc-asc/media/advisories-avis/2013/2013\\_07-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/abc-asc/media/advisories-avis/2013/2013_07-eng.php)  
 39. *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) (WHO/BS/09.2110). World Health Organization.* [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)

40. *Проект Федерального закона от 3 сентября 2013 г. «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1 части второй Налогового кодекса Российской Федерации».* Министерство здравоохранения Российской Федерации. [https://www.rosminzdrav.ru/docs/doc\\_projects/956](https://www.rosminzdrav.ru/docs/doc_projects/956)

## Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак

Д.И.Трухан<sup>1</sup>, Л.В.Тарасова<sup>2</sup>, М.А.Акимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова, Чебоксары

**П**ервичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи и оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара. ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами). Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами.

Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь.

Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразен и позволяет расширить объемы медицинской помощи при неврологической, хирургической патологии, эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных болезнях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений к врачам-специалистам, соответственно уменьшая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Боль является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью. Для многих заболеваний характерна определенная схема возникновения и развития боли, которая нередко является патогномоничной. При наличии у пациента болей врач всегда должен анализировать их, учитывая следующие характеристики: начало, развитие, миграцию, характер, интенсивность, локализацию и иррадиацию, продолжительность, причины усиления и облегчения болей [1].

Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией перифе-

рических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, воспалением, отеком или ишемией тканей, стойким спазмом поперечно-полосатых или гладких мышц, хирургическим вмешательством и др. [2, 3].

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [4].

Говоря о боли, следует помнить о болевом пороге, который индивидуален для каждого, а один и тот же уровень раздражения может восприниматься в различной степени выраженности субъективного болевого ощущения, как в незначительной, так и в сильной боли для разных людей [5]. Следует отметить и то, что в зависимости от особенностей восприятия боли пациенты делятся на 4 так называемых ноцицептивных, или болевых типа (от лат. *posse* – повреждение, причиняющее страдания). Ноцицепция – нейрофизиологическое понятие, обозначающее восприятие, проведение и центральную обработку сигналов о вредоносных процессах или воздействиях. Это физиологический механизм передачи боли, не затрагивающий описание ее эмоциональной составляющей. Необходимо отметить, что само проведение болевых сигналов в ноцицептивной системе не эквивалентно ощущаемой боли [5].

Боль относится к наиболее распространенным субъективным признакам заболевания и подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием и продолжается от 1–3 мес до нескольких лет [4, 6].

Боль является междисциплинарной медицинской проблемой. Адекватное обезболивание – это не только оказание помощи при возникновении острой боли, но и предупреждение запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома (БС).

### Терапия боли

Своевременное и правильное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия

боли: при выраженном БС, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно [7].

Многие острые и хронические заболевания, травмы и медицинские вмешательства сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств [7]. Наиболее популярным классом лекарств, применяемых в качестве анальгетиков, особенно когда боль является следствием повреждения или воспаления тканей, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Основной механизм действия НПВП – ингибирование синтеза простагландинов и тромбоксанов за счет блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) метаболизма арахидоновой кислоты. Существуют 2 изофермента ЦОГ, ингибируемые НПВП: ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов, регулирует целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток; ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Предполагается, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ-1 [8].

Анальгетическое действие НПВП обусловлено подавлением активности ЦОГ и снижением продукции простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей. Более анальгетическим, чем противовоспалительным, эффектом обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в центральной нервной системе, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Эти препараты выделены в отдельную группу – ненаркотические анальгетики.

Наряду с центральным анальгетическим эффектом НПВП отмечается и их периферическое действие, связанное с антиэкссудативным эффектом, который приводит к снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях [7].

### Кеторолак

Результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований позволяют рассматривать кеторолак в качестве препарата выбора в группе ненаркотических анальгетиков [9–14].

Механизм действия кеторолака связан с неселективным угнетением активности ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты, которые играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S- и [+]R-энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S-формой.

По силе анальгезирующего эффекта кеторолак сопоставим с морфином, значительно превосходит большинство НПВП, таких как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и многие другие; обладает также умеренными противовоспалительными свойствами; оказывает жаропонижающее действие [9, 14].

Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной за-

висимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает эйфории и спазма гладкой мускулатуры внутренних органов.

При приеме внутрь кеторолак хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность кеторолака – 80–100%, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) после перорального приема 10 мг – 0,82–1,46 мкг/мл, время достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) – 10–78 мин. Богатая жирами пища снижает  $C_{max}$  препарата в крови и задерживает ее достижение на час. Связь с белками плазмы – 99%. Время достижения равновесной концентрации препарата при пероральном приеме 10 мг 4 раза в сутки составляет 24 ч и концентрация составляет 0,39–0,79 мкг/мл.

При внутримышечном введении абсорбция полная и быстрая.  $C_{max}$  препарата после внутримышечно-

го введения 30 мг – 1,74–3,1 мкг/мл, 60 мг – 3,23–5,77 мкг/мл,  $T_{max}$  – 15–73 мин и 30–60 мин соответственно.  $C_{max}$  после внутривенного введения 15 мг – 1,96–2,98 мкг/мл, 30 мг – 3,69–5,61 мкг/мл,  $T_{max}$  – 0,4–1,8 мин и 1,1–4,7 мин соответственно. Связь с белками плазмы – 99%. Время достижения равновесной концентрации препарата при парентеральном введении 30 мг 4 раза в сутки – 24 ч; при внутримышечном введении 15 мг – 0,65–1,13 мкг/мл, 30 мг – 1,29–2,47 мкг/мл.

В печени кеторолак подвергается биотрансформации с образованием глюкуронидов. Выводится почками в неизменном виде – 10% и в виде неактивных метаболитов (глюкурониды) – 90%. Продолжительность действия – около 4–6 ч, иногда – до 10 ч.

Кеторолак принимают внутрь в разовой дозе 10 мг. При выраженном БС препарат принимают повторно по 10 мг до 4 раз в сутки в зависимости от степени выраженности боли. Максимальная суточная доза составляет 40 мг. Следует применять минимальную эффективную дозу. При приеме внутрь продолжительность курса лечения не должна превышать 5 дней.

При переходе с парентерального введения препарата на его прием внутрь суммарная суточная доза обеих лекарственных форм в день перевода не должна превышать 90 мг для пациентов в возрасте от 16 до 65 лет и 60 мг – для пациентов старше 65 лет или с нарушением функции почек. При этом доза препарата в таблетках в день перехода не должна превышать 30 мг.

Раствор для внутривенного или внутримышечного введения применяют в минимальной эффективной дозе, подобранной в соответствии с интенсивностью боли. При необходимости одновременно можно назначить опиоидные анальгетики в уменьшенных дозах. Пациентам в возрасте от 16 до 64 лет с массой тела более 50 кг препарат вводят внутримышечно в разовой дозе не более 60 мг (с учетом перорального приема); обычно – по 30 мг каждые 6 ч. Внутримышечная инъекция проводится медленно, глубоко в мышцу. При внутривенном введении дозу необходимо вводить не менее чем за 15 с, разовая доза составляет 30 мг, не более 15 доз за 5 сут.

Взрослым с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью разовая доза для внутримышечного введения составляет не более 30 мг (с учетом перорального приема), обычно – по 15 мг (не более 20 доз за 5 сут); внутривенно – не более 15 мг каждые 6 ч, не более 20 доз за 5 сут. Длительность лечения не должна превышать 5 сут.

Кеторолак является препаратом выбора для купирования острой боли сильной и умеренной интенсивности различного происхождения, особенно при травме, зубной боли, боли в послеродовом и послеоперационном периоде, при онкологических заболеваниях и обострении хронической боли: у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ревматоидным артритом, остеоартрозом, миалгией, артралгией, невралгией, радикулитом и т.д.

В Российской Федерации среди препаратов с международным непатентованным наименованием «кеторолак» наиболее известным является препарат Кеторол® (компания «Доктор Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия), имеющий многолетний положительный опыт применения как в практике скорой помощи, так и в амбулаторно-поликлинической практике и в стационарах терапевтического, хирургического, травматологического, онкологического, неврологического, стоматологического и других профилей [3, 7, 15–31]. Терапевтический потенциал препарата Кеторол® доказан для всех областей ургентной анальгезии, в режиме монотерапии Кеторол® по своему эффекту сопоставим с наркотическими анальгетиками [3, 7, 8, 10, 14, 16].

Препарат Кеторол® выпускается в следующих формах:

- 1) таблетки для приема внутрь по 10 мг;
- 2) раствор для парентерального введения в ампулах по 30 мг/1 мл;
- 3) 2% гель для местного применения (содержит 20 мг активного вещества).

В практической деятельности врача общей практики применение препарата Кеторол® показано при БС сильной и умеренной интенсивности при ревматических заболеваниях, артралгии, миалгии и ряде других заболеваний и состояний.

Последовательное назначение парентеральной и пероральной форм препарата Кеторол® эффективно у пациентов с внебольничной плевропневмонией, сухим плевритом, обострением хронического некалькулезного холецистита и хронического дивертикулита, мочекаменной болезни [25].

Кеторол® (внутривенное введение 30 мг) является эффективным препаратом для лечения почечной колики, не требующим тщательного мониторинга пациента и не вызывающим неблагоприятного седативного эффекта. Согласно экспериментальным данным кеторолак блокирует синтез простагландинов в почке, уменьшает перистальтику мочевых путей и спазм, снижает давление в них, а также уменьшает почечный кровоток [32–35].

В поликлинической практике была показана эффективность и безопасность применения Кеторола в дозировке 30 мг/сут в течение 5 дней при лечении пациентов с острым БС, обусловленным артропатиями, дорсопатиями, спондилопатиями, поражениями мягких тканей, травмами опорно-двигательного аппарата и др. [20].

### Боль в спине

Боль в спине (дорсалгия) представляет собой одну из основных причин временной утраты трудоспособности. По данным международных исследований, при обследовании случайных выборок взрослых людей 19–43% из них испытывали боль в спине в течение последнего месяца, 27–65% – в течение последнего года и 59–84% страдали от болей в спине хотя бы раз в жизни. В большинстве случаев эпизоды болей в спине носят неспецифический характер, локализируются в пояснично-крестцовой области и при адекватной терапии регрессируют в течение месяца у 80–90% больных. Однако у части пациентов БС сохраняется в течение длительного времени, приводя к инвалидизации [29].

Боль в спине и, в частности, в нижней ее части, пожалуй, является ведущей патологией, приводящей к острой БС и требующей незамедлительного облегчения симптомов [11, 36, 40]. При лечении острой боли в спине [11, 36–39], вертеброгенного синдрома [40], радикулопатии [41] Кеторол® не уступает опиоидам по эффективности, превосходит их по безопасности, лучше переносится пациентами и экономически оказывается более выгодным [11, 31].

Среди причин болей в спине у пожилых пациентов значимое место занимают поясничный спинальный и фасеточный синдромы, в лечении которых также эффективен Кеторол® [37].

В лекарственной форме гель для наружного применения Кеторол® обладает отчетливым анальгетическим эффектом, обеспечивает желаемый терапевтический эффект, имеет благоприятный профиль безопасности и может использоваться самостоятельно при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся умеренным БС [42].

При лечении БС у больных остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) отмечена клиническая эффективность и хорошая переносимость двух лекарственных форм Кеторола® (таблетки и раствор для инъекций) [22]. Применение Кеторола® в раннем послеоперационном периоде у больных гонартрозом позво-

ляет быстрее купировать БС, избежать развития послеоперационных синовитов, сократить сроки реабилитации [17].

Кроме этого, результаты проспективного мультицентрового исследования, проведенного в 49 клиниках 8 стран Европы, показали [9], что кеторолак обладает высокой эффективностью в купировании острых БС после оперативного вмешательства (ортопедические, абдоминальные, гинекологические, урологические, пластические операции). Риск развития желудочно-кишечного кровотечения и аллергических реакций был достоверно ниже у пациентов, принимавших кеторолак, относительно группы сравнения (диклофенак, кетопрофен) [8, 9, 28].

### Послеоперационный контроль боли

Послеоперационный контроль боли имеет важное значение для достижения оптимальных результатов лечения пациентов. Метаанализ 27 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (в базах данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library) с 2314 пациентами показал, что при эффективном обезболивании применение кеторолака не повышает риска послеоперационных кровотечений и позволяет ограничить использование опиоидных обезболивающих [43].

Внутривенная форма кеторолака является достойной альтернативой наркотическим анальгетикам в обеспечении комфортного течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов, оперированных на коленном и тазобедренном суставах [44].

### Головная боль

Часто основной жалобой, с которой пациент первично обращается к врачу, является головная боль (ГБ). К первичной ГБ относят мигрень, ГБ напряжения и кластерную ГБ. Мигрень является наиболее частой и тяжелой формой первичной ГБ. Всемирная организация здравоохранения относит мигрень к 20 заболеваниям у женщин в возрасте 15–44 лет, наиболее часто приводящих к нетрудоспособности. Мигренью страдают, по данным разных авторов, до 30% (в среднем – 19%) населения земного шара при соотношении заболевших мужчин и женщин 1–2:3 [48]. Отмечена возможность применения кеторолака для купирования острого приступа мигрени [49]. В метаанализе 8 рандомизированных клинических исследований (включен 321 пациент, из них 141 получал Кеторол® парентерально) было отмечено, что препарат способен эффективно купировать приступ гемикрании [50].

На этапе оказания скорой и неотложной помощи, в том числе и врачом общей практики, одной из основных задач является ранняя и полноценная коррекция БС [24, 39]. Некупированная боль не только пролонгирует страдания больных, но и способствует объективному утяжелению их состояния за счет патологической стимуляции нейровегетативной, эндокринной и медиаторной систем, а также ухудшению условий оказания необходимой медицинской помощи. Например, сохранение БС, связанного с травматическими повреждениями, затрудняет проведение адекватной транспортной иммобилизации на догоспитальном этапе, а острая боль, сопровождающая корешковый синдром, ограничивает подвижность больных, удлиняя период временной нетрудоспособности. Кеторолак может быть рекомендован для использования в качестве анальгетика 1-го ряда на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи [16, 51–53]. Проведенные исследования продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность препарата Кеторол® в виде внутримышечных инъекций в дозе до 90 мг/сут или в таблетированной форме по 20–40 мг/сут (в среднем 30 мг/сут) в течение не более 5 дней

при лечении пациентов с острым БС [8, 28].

Изолированное применение Кеторола на догоспитальном этапе позволяет полноценно купировать БС при нетяжелой скелетной травме. При шокогенных травматических повреждениях на догоспитальном этапе рекомендуется сочетать Кеторол® с опиоидами (фентанил, трамадол) [21].

### Боль при онкологических заболеваниях

Еще одной актуальной проблемой в практике врача общей практики является курация пациентов с хроническим БС при онкологических заболеваниях. У этих пациентов кеторолак хорошо купирует боль умеренной и средней интенсивности, особенно если она вызвана метастазами в кости скелета или первичной злокачественной опухолью, поражающей костную ткань. Строгая почасовая схема приема кеторолака приводит к облегчению боли и улучшению качества жизни больного. Кеторолак хорошо переносится, не имеет серьезных осложнений, что позволяет принимать его в амбулаторных условиях и на дому, тем самым уменьшая нагрузку на медицинский персонал [25, 54–57]. Кеторолак не вызывает толерантности или физической зависимости и является альтернативой наркотическим анальгетикам на первом этапе лечения БС у онкологических больных. Одновременное применение адекватной терапии нейролептиками пролонгирует анальгезирующий эффект кеторолака. Сочетание применения кеторолака с опиатами возможно при симптоматическом лечении у онкологических пациентов без признаков дыхательной недостаточности, полисерозитов и без хронической желудочно-кишечной непроходимости [54–56].

### Боль в стоматологической практике

В настоящее время кеторолак широко используется для обезбоживания в стоматологической практике после удаления и пломбирования зуба, при пульпите, перикороните, пародонтите, периодонтите, переломе челюсти [58–64]. Кеторол® обеспечивает достаточно надежное и адекватное обезбоживание в послеоперационном периоде, что позволяет отнести его к числу эффективных анальгезирующих средств. Препарат безотказен, а в случаях назначения профилактически (т.е. до БС) способствует безболезненному течению послеоперационного периода (желательно включать в качестве постоянного компонента при премедикации) [18, 19, 23, 30]. Врач общей практики может использовать Кеторол® в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта [64] и при наличии у пациента стоматологических заболеваний с выраженным БС [18, 19, 23, 26, 30, 58, 59].

### Боль в оториноларингологии

Кеторол® успешно используется для купирования острой боли умеренной и сильной интенсивности в оториноларингологии [15], безопасность и эффективность его применения в сравнении с фентанилом показана у пациентов, перенесших первичное эндоскопическое хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах [65].

### Боль в гинекологической практике

В гинекологической практике Кеторол® успешно используется при лечении выраженного БС при дисменорее, БС при эндометриозе и при лечении тазовых болей [3, 8, 28].

### Боль при другой патологии

Кеторол® эффективен [45] при купировании выраженного БС при периартикулярной патологии плечевого сустава (тендиниты, ретрактивный капсулит, разрыв сухожилий мышц области плечевого сустава и др.).

Раннее назначение кеторолака у пациентов с переломами ребер связано с уменьшением вероятности развития пневмонии [46]. При использовании в комплексной терапии плевропневмонии препарата Кеторол® были выявлены отчетливая положительная динамика БС и тенденция к быстрому разрешению симптомов заболевания [25].

Вводимый внутривенно кеторолак значительно уменьшает боль при амбулаторном трансректальном ультразвуковом исследовании и биопсии предстательной железы, позволяет пациентам врача общей практики лучше переносить болезненную процедуру для проведения ее в более полном объеме [47].

## Заключение

Приведенные данные позволяют рассматривать Кеторол® в качестве препарата выбора для купирования БС умеренной и сильной интенсивности при ряде терапевтических заболеваний, болезнях и травмах костно-мышечно-суставной системы, мигрени, состояниях, требующих оказания экстренной и неотложной помощи, а также при сопутствующей урологической, гинекологической, стоматологической, оториноларингологической патологии, курации онкологических пациентов в амбулаторной практике.

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, оказываемой врачом общей практики, предполагает включение в арсенал используемых анальгетиков препарата Кеторол®.

## Литература

1. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 2: 7–10.
2. Овечкин АМ, Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезбоживание: современное состояние проблемы. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2006; 1: 61–75.
3. Рябко ИВ, Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Кеторол® в лечении болевых синдромов (обзор). *РМЖ.* 2013; 30: 1600–2.
4. IASP Committee on Taxonomy, 2012. Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>
5. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. Боль в правом подреберье: диагностическая тактика врача общей практики. *Справ. врача общей практики.* 2013; 5: 22–8.
6. Вейн АМ. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001.
7. Максимов МЛ. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *РМЖ.* 2013; 34: 1734–6.
8. Шавловская ОА. Клиническая эффективность и переносимость кеторолака в терапии болевых синдромов. *Cons. Med.* 2013; 2: 85–8.
9. Forrest JB, Camu F, Greer IA et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88 (2): 227–33.
10. Каратеев АЕ. Кеторолак: баланс эффективности и безопасности. *Фарматека.* 2009; 12: 41–9.
11. Наузов АВ, Верткин АЛ, Галкин ИВ, Семенов ПА. Боль в спине в общемедицинской практике. *Фарматека.* 2010; 11: 46–50.
12. Шамуилова ММ, Комаровский АН, Алисов ВА. Боль в общемедицинской практике. *Врач скорой помощи.* 2012; 3: 4–15.
13. Елисеев М.С. Выбор НПВП: что нужно знать, чтобы избежать ошибок. *Справ. поликлин. врача.* 2012; 6. URL: [http://con-med.ru/magazines/pbysician/1126/2072/?spbrase\\_id=28521&PAGEN\\_1=5](http://con-med.ru/magazines/pbysician/1126/2072/?spbrase_id=28521&PAGEN_1=5)
14. Верткин АЛ, Носова АВ, Алисов ВА, Заиченко ДМ. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. *Cons. Med.* 2013; 8: 63–7.
15. Лучихин ЛА, Господарь МА, Кононова НА, Аксенова ОВ. Применение кеторола в лор-практике. *Вестн. оториноларингологии.* 2004; 5: 42–5.
16. Верткин АЛ, Прохорович ЕА, Горулева ЕА и др. Эффективность и безопасность применения Кеторола для купирования болевого синдрома на догоспитальном этапе. *Неотложная терапия.* 2004; 1–2: 16–7.
17. Силин ЛЛ, Гаркави АВ, Семевский АЕ. Медикаментозная терапия пациентов с гонартрозом после артроскопической менискэктомии. *Мед. помощь.* 2005; 4: 24–30.
18. Базикян ЭА, Игнатович В.В. Оценка эффективности кеторола и найза в клинической практике хирургической стоматологии. *Стоматология.* 2005; 3: 49–50.

19. Атрушкевич ВГ, Пихлак УА. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов кеторол и найз в пародонтологической практике. *Клин. стоматология.* 2005; 1: 34–6.
20. Брагина ГИ, Виноградова ЛА, Горшкова Ю.М. и др. Болевой синдром в поликлинической практике: Кеторол. *Вестн. семейной медицины.* 2006; 2: 44–7.
21. Радушкевич ВЛ, Окуневский АИ. Современные возможности обезбоживания при оказании медицинской помощи пострадавшим от дорожно-транспортных происшествий на догоспитальном этапе. *Скорая мед. помощь.* 2007; 3: 26–8.
22. Салихов ИГ, Эрдес Ш, Галушко ЕА и др. Клиническая эффективность и переносимость различных НПВП при остеоартрозе с выраженным болевым синдромом. *Лечащий врач.* 2008; 4: 82–4.
23. Егорова ОА. Эффективность и безопасность кеторола при болевом синдроме в клинике амбулаторной хирургической стоматологии. *Стоматология.* 2009; 6: 53–4.
24. Пиковский ВЮ, Баркляя ВИ. Применение ненаркотического анальгетика кеторола на догоспитальном этапе. *Скорая мед. помощь.* 2009; 3: 53–7.
25. Шостак НА. Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста: диагностика, лечение. *Соврем. ревматология.* 2009; 1: 8–13.
26. Сидельников ПВ, Сидельникова ЛФ. Возможности препарата кеторол на этапе хирургического лечения генерализованного пародонтита (фаза 2). *Стоматолог-практик.* 2011; 1: 64–6.
27. Доронина ОБ, Доронин БМ, Доронин ВБ. Боль в спине: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, кеторол). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 2: 88–91.
28. Шавловская ОА. Нестероидный противовоспалительный препарат Кеторол в терапии болевых синдромов. *РМЖ.* 2013; 21. URL: [http://rmj.ru/articles\\_8888.htm](http://rmj.ru/articles_8888.htm)
29. Камчатнов ПР, Казаков АЮ, Чузунов АВ. Кеторол при острой боли в спине. *РМЖ.* 2013; 10. URL: [http://rmj.ru/articles\\_8719.htm](http://rmj.ru/articles_8719.htm)
30. Потапов МА. Эффективность применения препарата «кеторол» при болевом синдроме на амбулаторном приеме врача-хирурга-стоматолога. *Стоматолог-практик.* 2013; 4: 44–5.
31. Котова О.В. Терапия острых болевых синдромов в неврологии. *Неврология и ревматология.* 2013; 2. URL: [http://con-med.ru/magazines/neurology/220016/220000/?spbrase\\_id=28521](http://con-med.ru/magazines/neurology/220016/220000/?spbrase_id=28521)
32. Мазо ЕБ, Верткин АЛ, Тихоновская ЕЮ. Почечная колика на догоспитальном этапе. *Справ. поликлин. врача.* 2008; 9. URL: [http://con-med.ru/magazines/physician/219503/219422/?spbrase\\_id=28521](http://con-med.ru/magazines/physician/219503/219422/?spbrase_id=28521)
33. Верткин АЛ. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечной колики на догоспитальном этапе. *Cons. Med.* 2010; 7. URL: [http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/213211/213091/?spbrase\\_id=28521](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/213211/213091/?spbrase_id=28521)
34. Трухан ДИ, Викторова ИА. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011.
35. Трухан ДИ, Филимонов С.Н., Тарасова ЛВ. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний почек и мочевых путей. Новокузнецк: Полиграфист, 2014.
36. Шостак НА, Аксенова АВ, Шеметов ДА, Правдюк НГ. Возможности оптимизации анальгетической и противовоспалительной терапии у больных с острым болевым синдромом в спине. *РМЖ.* 2006; 8: 610–3.
37. Воробьева ОВ. Болевые синдромы, локализованные в поясничном отделе позвоночника, у пожилых пациентов. *Фарматека.* 2011; 15: 94–8.
38. Воробьева ОВ. Боли в спине у лиц среднего возраста. *Cons. Med.* 2011; 9. URL: [http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/2762/2771/?spbrase\\_id=28521&pagen\\_1=3](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/2762/2771/?spbrase_id=28521&pagen_1=3)
39. Пиковский ВЮ, Кулик АИ, Аленица Г.Б. и др. Оценка эффективности анальгезии на догоспитальном этапе при боли в спине. *Фарматека.* 2012; 6: 85–8.
40. Воробьева ОВ. Причины формирования и консервативное лечение радикулярной боли. *Фарматека.* 2013; 20: 26–30.
41. Давыдов В.В. Эффективность терапии острой боли при вертеброгенной патологии на этапе скорой медицинской помощи. *Врач скорой помощи.* 2013; 5: 12–6.
42. Шостак НА, Мясоедова С.Е., Правдюк НГ. и др. Возможности оптимизации локальной терапии болевых синдромов в терапевтической практике. *Фарматека.* 2013; 19: 33–8.
43. Gobble RM, Hoang HL, Kachniarz B, Orgill DP. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133 (3): 741–55.
44. Логвиненко В.В., Шень Н.П., Колосов Д.Ю. Сравнительное исследование эффективности нестероидных противовоспалительных средств неселективного действия у пациентов с тотальным эндопротезированием коленного и тазобедренного суставов. *Общая реаниматология.* 2012; 5: 65–9.
45. Шостак НА, Правдюк НГ, Клименко АА. Периапикальная патология плечевого сустава: диагностика и лечение. *Фарматека.* 2012; 10: 31–4.
46. Yang Y, Young JB, Schermer CR, Utter GH. Use of ketorolac is associated with decreased pneumonia following rib fractures. *Am J Surg* 2014; 207 (4): 566–72.
47. Mireku-Boateng AO. Intravenous ketorolac significantly reduces the pain of office transrectal ultrasound and prostate biopsies. *Urol Int* 2004; 73 (2): 123–4.



48. Кадыков А.С., Шахтаронова Н.В. Мигрень и ее лечение. РМЖ. 2009; 20. URL: [http://rmj.ru/articles\\_6821.htm](http://rmj.ru/articles_6821.htm)
49. Friedman BW, Garber L, Yoon A et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology* 2014; 82 (11): 976–83.
50. Taggart E, Doran S, Kokotillo A et al. Ketorolac in the treatment of acute migraine: a systematic review. *Headache* 2013; 53 (2): 277–87.
51. Наумов АВ, Круглов ВА, Тамкаева МК, Эйвазов Р.К. Лекарство дежурного врача: в фокусе обезболивание. *Фарматека*. 2008; 16: 30–2.
52. Наумов АВ, Шамуилова М.М., Верткин А.Л. и др. Эффективность кеторолака для купирования острой боли при травме. *Врач скорой помощи*. 2009; 11: 21–5.
53. Котова О.В. Опыт применения кеторолака в терапии острой боли. *Фарматека*. 2012; 9: 52–5.
54. Estapé J, Viñolas N, González B. et al. Ketorolac, a new non-opioid analgesic: a double-blind trial versus pentazocine in cancer pain. *J Int Med* 1990; 18 (4): 298–304.
55. Yalçın S, Güllü I, Tekuzman G, Savaş C. Ketorolac trometamine in cancer pain. *Acta Oncol* 1997; 36 (2): 231–2.
56. Minotti V, Betti M, Ciccarese G et al. A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (3): 504–8.
57. Наумов АВ, Верткин А.Л., Тополянский АВ, Вовк Е.И. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе. *Cons. Med.* 2006; 2: 86–90.
58. Дроздова Г.А., Чибисов С.М., Меладзе З.А. Оценка обезболивающего эффекта различных анальгетиков в стоматологии. *Клин. стоматология*. 2009; 4: 87–9.
59. Тимофеев А.А., Дакал А.В., Максимча С.В. и др. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков, используемых в челюстно-лицевой хирургии. *Стоматолог-практик*. 2010; 3: 66–71.
60. Сидельникова Л.Ф., Дикова И.Г., Коленко Ю.Г. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении стоматологических заболеваний с выраженным болевым синдромом. *Стоматолог-практик*. 2011; 4: 38–40.
61. Тимофеев А.А., Уико Н.А., Дакал А.В. и др. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков, используемых в челюстно-лицевой хирургии. *Стоматолог-практик*. 2012; 4: 50–3.
62. Shab AV, Arun Kumar KV, Rai KK, Rajesh Kumar BP. Comparative evaluation of pre-emptive analgesic efficacy of intramuscular ketorolac versus tramadol following third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg* 2013; 12 (2): 197–202.
63. Фомичев Е.В., Сербин А.С., Химич И.В., Подольский В.В. Лечение послеоперационного болевого синдрома у больных пожилого возраста с флегмоной челюстно-лицевой области. *Клин. стоматология*. 2013; 2: 52–4.
64. Сидельникова Л.Ф., Коленко Ю.Г. Применение нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта. *Стоматолог-практик*. 2013; 2: 38–40.
65. Moeller C, Paulowski J, Pappas AL et al. Безопасность и эффективность внутривенного применения кеторолака у пациентов, перенесших первичную эндоскопическую хирургию околоносовых пазух: рандомизированное двойное слепое клиническое исследование. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012; 2 (4): 342–7.

# Возможности алендроната в лечении остеопороза

Е.В.Бирюкова

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

**О**стеопороз (ОП) относится к наиболее серьезным проблемам в современном обществе, что обусловлено медико-социальными и экономическими последствиями остеопоротических переломов, которые при своевременных вмешательствах можно предотвратить [2, 9, 10]. Важная особенность этого заболевания заключается в том, что страдают от него преимущественно лица пожилого возраста. Между тем в ближайшей перспективе проблема ОП станет еще более глобальной, так как в мире наблюдается увеличение продолжительности жизни и всеобщее постарение населения, а к 2020-му году прогнозируется удвоение числа жителей старше 50 лет [19].

С учетом этиологии и особенностей патогенеза различают первичный и вторичный ОП. Среди всех форм ОП преобладающей является первичный; это самостоятельное заболевание, которое развивается в любом возрасте, но чаще встречается у женщин в постменопаузе. В общей структуре ОП на долю вторичных форм приходится от 15 до 20%; в большинстве случаев это проявление других заболеваний или следствие приема лекарственных средств, отрицательно воздействующих на костную ткань [3, 22, 25]. Следует иметь в виду, что потенциальный риск переломов при вторичном ОП сопоставим с риском при первичной форме. Причины вторичного ОП многочисленны [7, 9, 10]. Среди вторичного ОП наиболее распространен стероидный и ОП при ревматологических заболеваниях [2, 8, 30].

## Постменопаузальный ОП

Нарушение баланса между процессами костного ремоделирования, превалирование костной резорбции над процессом формирования новой кости является ведущим патогенетическим механизмом ОП [4, 8]. В патогенезе постменопаузального ОП пусковым фактором является дефицит эстрогенов, вызывающий ускорение потери костной массы [10, 16]. Хотя возрастная потеря костной массы, составляющая в среднем 1% от уровня пика костной ткани, начинается уже в репродуктивном периоде, наибольшей выраженности процесс достигает, как правило, спустя 5–10 лет после наступления менопаузы. При этом костные потери могут достигать ежегодно до 5% [3, 24]. В результате масса кости снижается примерно на 25–30% и резко повышается риск атравматических переломов под влиянием даже минимальных нагрузок. Между тем все женщины в менопаузе имеют недостаточность эстрогенов, но ОП развивается только у каждой 3-й из них. Это свидетельствует о влиянии различных, в том числе генетических, факторов на возникновение и развитие заболевания. К факторам риска развития постменопаузального ОП относятся пожилой возраст, низкая масса тела, злоупотребление алкоголем, кофеином, курение, семейный анамнез заболевания, указания на предшествующие малотравматические переломы, низкий индекс массы тела (менее 20 кг/м<sup>2</sup>), ранняя менопауза (до 45 лет), аменорея (более года) в репродуктивном возрасте, овариэктомия в молодом возрасте, иммобилизация.

В любом возрасте, в том числе в постменопаузе, на фоне возрастного дефицита эстрогенов наиболее выраженные изменения происходят в трабекулярной

(губчатой) кости, в основном представленной в телах позвонков, плоских костях, костях предплечья и пяточных костях. Так, например, масса трабекулярной кости позвонков снижается в год на 5%, а кортикального слоя – на 1,5%. Переломы тел позвонков, возникающие, как правило, раньше остеопоротических переломов любой другой локализации, являются наиболее частым осложнением заболевания, составляя около 1/2 всех переломов [10, 19]. ОП – это основная причина переломов шейки бедра, часто встречающихся у женщин старше 65 лет [9].

## Стероидный ОП

К наиболее тяжелым формам вторичного ОП относится стероидный [4, 7, 8]. Длительный избыток глюкокортикоидов любой природы (эндо- или экзогенный) способен приводить к развитию ОП и его осложнений [2, 29, 30]. Хотя эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко–Кушинга) достаточно редкая патология, остеопоротическое поражение костей скелета встречается более чем у 1/2 больных при болезни Иценко–Кушинга и других формах эндогенного гиперкортицизма.

## Ятрогенный ОП

Более частую проблему представляет ОП как опасное следствие лечения фармакологическими дозами глюкокортикоидов (ятрогенный гиперкортицизм). Несмотря на неоспоримую пользу, эти препараты несут потенциальный риск, особенно при нерациональном назначении [28, 29]. О колоссальном значении обсуждаемой проблемы говорит тот факт, что остеопоротические переломы наблюдаются у 30–50% пациентов, получающих терапию синтетическими глюкокортикоидами. Следует учитывать, что при этой форме ОП прочность костной ткани начинает снижаться уже на ранних этапах фармакотерапии [2, 7, 8]. Принято считать, что потеря костной массы, вызванная синтетическими глюкокортикоидами, нарастает по мере возрастания суточной и кумулятивной доз, а также длительности применения препаратов. Так, при увеличении дозы препарата на каждые 10 мг относительный риск переломов возрастает на 62% [29]. Однако до сих пор остается неясным, существует ли относительно безопасная доза глюкокортикоидов. Более того, даже прием минимальных (2,5 мг) доз преднизолона не исключает отрицательного воздействия на кость и может способствовать снижению минеральной плотности кости (МПК). Наиболее высокий риск существует у больных, принимающих глюкокортикоиды в дозе 7,5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону [2, 7, 8].

Глюкокортикоиды оказывают разные эффекты на костную ткань и минеральный обмен (рис. 1). Глюкокортикоидный ОП возникает в результате воздействия на кость избыточного количества глюкокортикоидов, которые усиливают апоптоз остеобластов, подавляют их активность; замедляется созревание клеток – предшественников остеобластов, и угнетается остеобластогенез. Кроме того, глюкокортикоиды повышают чувствительность остеобластов к воздействию паратиреоидных гормонов (ПТГ). Возрастает подавляющее дей-



Рис. 1. Схема патогенеза стероидного ОП (цит. по E.Canalis).



ствии ПТГ на зрелые остеобласты, что приводит к подавлению костеобразования. Наряду с этим подавляется синтез остеобластами коллагена I типа, уменьшается количество костного матрикса, что особенно выражено при эндогенных формах гиперкортицизма [7, 8].

Значительный прогресс в понимании механизмов развития ОП, в том числе и глюкокортикоидного, достигнут благодаря открытию системы регуляторных белков (остеопротегерин, RANK, RANKL) и их ключевой роли в формировании, дифференцировке и активности остеокластов. В отношении глюкокортикоидов известно, что они подавляют продукцию остеопротегерина, противодействующего процессу дифференциации и активизации остеокластов, способствующего формированию кости, и усиливают выработку RANKL, что приводит к стимуляции созревания и повышению резорбтивной активности остеокластов [3, 22].

Глюкокортикоиды подавляют образование активной формы витамина D в почках [22]. Угнетая абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивая его почечную экскрецию, избыток глюкокортикоидов приводит к отрицательному кальциевому балансу. В ответ на снижение внеклеточной концентрации кальция наблюдается быстрое выделение ПТГ. Его влияние на почечную регуляцию баланса кальция сказывается практически немедленно. Повышение уровня ПТГ увеличивает костную резорбцию, активируя остеокласты. Развитие вторичного гиперпаратиреоза при гиперкортицизме вызывает повышение скорости резорбции костной ткани [29, 31]. Следовательно, на фоне гиперкортицизма потеря костной массы является результатом как подавления костеобразования, так и увеличения костной резорбции. Определенный вклад в подавление костеобразования при гиперкортицизме вносит снижение продукции тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин [3].

Следует отметить, что глюкокортикоиды вызывают катаболические изменения в мышечной ткани, снижение мышечной массы; миопатия преимущественно поражает проксимальные мышцы нижних конечностей и плечевого пояса, повышает риск падений и переломов.

### Возможности терапии

В наши дни существует эффективное лечение ОП, сочетающее нефармакологические подходы с современными антиостеопоротическими препаратами. Фармакотерапия способствует как увеличению МПК, так и снижению частоты переломов [3, 10, 24]. Одними из наиболее известных и широко применяемых в терапии ОП являются бисфосфонаты (БФ), история использования которых в медицине уже насчитывает не один десяток лет. Целесообразность назначения БФ не подлежит сомнению, поскольку основной фармакологический эффект этих препаратов заключается в ингибировании костной резорбции [1, 17, 23]. БФ рассматриваются как средство 1-й линии в лечении постменопаузального, стероидного ОП, а также ОП у мужчин [2, 4, 20, 31]. Наибольший опыт применения этих препаратов накоплен при постменопаузальном ОП.

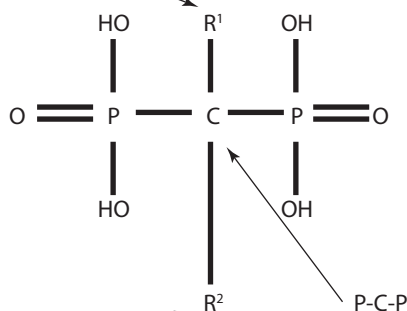
Эти лекарственные средства представляют собой стабильные аналоги природных неорганических фосфатов, устойчивые в отличие от пирофосфата к ферментам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Характеризуя химическую структуру БФ, следует отметить замену атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P) и наличие в боковых цепях двух радикалов: R<sup>1</sup>-ОН – группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксиапатитом, и R<sup>2</sup> – определяющая воздействие лекарственных средств на костные клетки [3, 17, 21]; рис. 2.

Селективное влияние БФ на костную ткань обусловлено высоким сродством препаратов к кристаллам костного гидроксиапатита, следствием чего является их высокая способность откладываться в зонах образования новой кости, где интенсивно протекают процессы ремоделирования [23]. Известно, что БФ сохраняются в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [21].

Антиостеопоротический эффект БФ реализуется за счет снижения костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, нежели костеобразования, а также снижения частоты активации

**Рис. 2. Химическая структура БФ.**

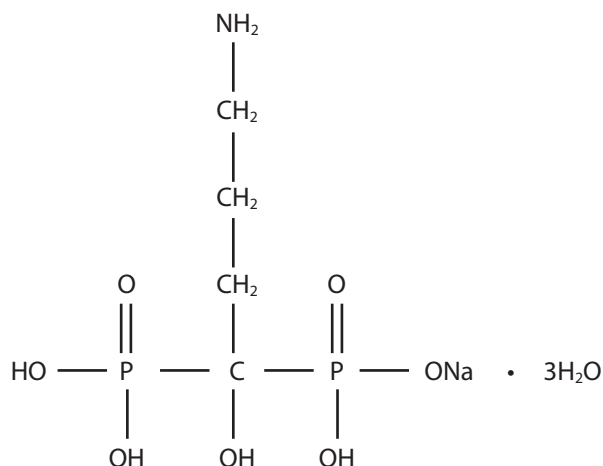
R<sup>1</sup> – группа, определяющая сродство БС к гидроксиапатиту



R<sup>2</sup> – боковая цепь, определяющая потенциал БФ

P-C-P-фрагмент необходим для:

- связывания гидроксиапатита
- биологической активности

**Рис. 3. Химическая структура алендроната.**

ремоделирования [17, 23]. Принципиально, что БФ уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции. Детальное изучение эффектов этих лекарств показало, что, проникая в костную ткань, БФ концентрируются в лакунах резорбции вокруг остеокластов [3, 28].

В ряду БФ азотсодержащие препараты являются более сильными ингибиторами остеокластической активности и остеолизиса по сравнению с препаратами, не содержащими в своей структуре азота [11, 21]. Напомним, что БФ I поколения (этидронат, клондронат и тилудронат) не содержат в своей структуре атомов азота и метаболизируются внутриклеточно (в остеокластах) до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата. Азотсодержащие БФ блокируют синтез фарнезилдифосфатсинтазы, и, как следствие, снижается образование мевалоната – вещества, необходимого для поддержания жизнедеятельности остеокластов [11, 28]. Кроме того, структурные отличия в азотсодержащей цепочке БФ влияют на их эффективность в отношении ингибирования костной резорбции (см. рис. 2).

Присутствие атома азота в боковой цепи объясняет особый механизм действия азотсодержащих БФ, связанный со способностью ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток и подтверждается появлением специфических изменений в клетке и структуре ядра [3, 17, 21]. Одновременно отмечается потеря клетками – предше-

ственными остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Кроме того, данные *in vitro* свидетельствуют, что под влиянием БФ остеобласты снижают секрецию остеокластстимулирующего фактора [23, 28].

### Алендронат

В качестве фармакологического средства лечения ОП во всем мире широко используется Фороза (натрия алендроната тригидрат); рис. 3. Фороза относится к азотсодержащим БФ и используется в терапии ОП перорально по 70 мг 1 раз в неделю. В клинических исследованиях (КИ) подтверждена эффективность алендроната при применении не менее чем за 30 мин до 1-го приема пищи или напитков. Биодоступность алендроната незначительна при его приеме одновременно с пищей или в течение 2 ч после еды. Алендронат, как и другие БФ, не метаболизируется в организме и в неизменном виде экскретируется с мочой [5, 17].

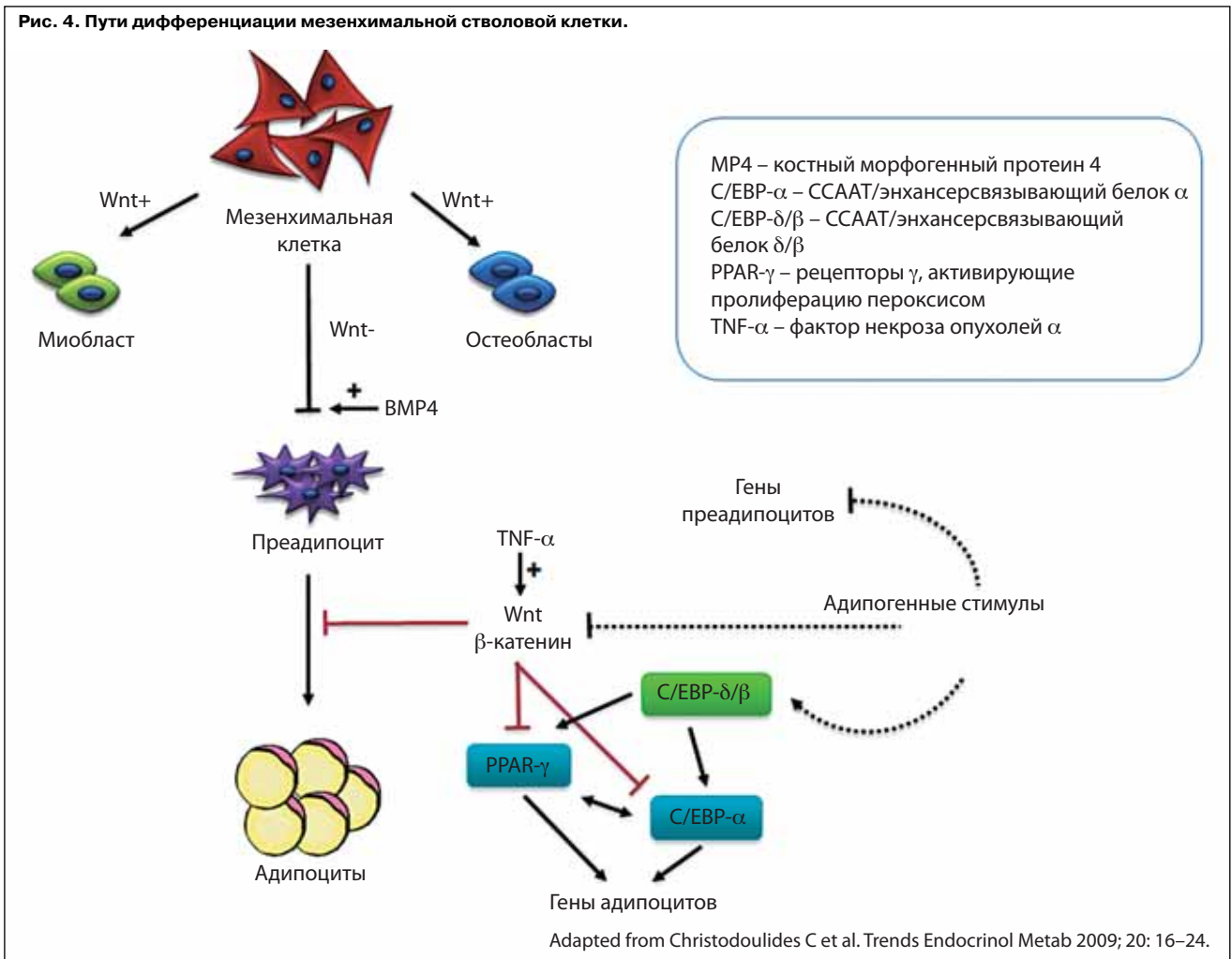
Клиническая эффективность алендроната была подтверждена результатами многоцентровых КИ по изучению влияния препарата на МПК, качество кости, риск развития новых переломов и переносимость препарата. Важным результатом применения алендроната явилось достоверное увеличение МПК в разных отделах скелета, равно как и снижение частоты позвоночных переломов, переломов шейки бедра и переломов предплечья [4, 6, 14, 19, 25]. В КИ отмечена способность алендроната достоверно снижать уровень маркеров костной резорбции и повышать уровень маркеров костеобразования [15, 20].

Клинический опыт свидетельствует, что алендронат высокоэффективен у мужчин и женщин для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП в отношении увеличения МПК, равно как и снижения риска переломов [31]. В рандомизированное плацебо-контролируемое КИ J.Adachi и соавт. были включены мужчины и женщины, получавшие глюкокортикоиды [4]. Среди пациентов 66% принимали глюкокортикоиды более 4 мес, практически каждому 3-му (34%) эти лекарственные средства были назначены впервые. За годичный период наблюдения в группе алендроната возникло меньше новых переломов позвонков против группы плацебо, также отмечено повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. В последующем была показана эффективность применения алендроната в течение 2-го года наблюдения, о чем свидетельствовало значительное уменьшение числа новых позвоночных переломов в группе алендроната (0,7%) по сравнению с группой плацебо (6,8%;  $p=0,026$ ).

Многолетний опыт лечения алендронатом в сочетании с высокой эффективностью в отношении предупреждения разных переломов, удобная форма применения делают препарат одним из часто назначаемых БФ для терапии различных форм ОП [6, 15, 17, 27]. Важно, что в КИ продемонстрирована эффективность препарата в отношении замедления снижения линейного роста у женщин с постменопаузальным ОП, уменьшения числа деформаций тел позвонков и их прогрессирувания [20, 26].

Интерес к алендронату еще более возрос после появления результатов недавних исследований, в которых изучались дополнительные анаболические свойства этого лекарственного средства. Напомним, что остеобласты и адипоциты имеют общую клетку-предшественник – мезенхимальную стволовую клетку (рис. 4). Активация PPAR- $\gamma$ -рецепторов способствует дифференциации клеток-предшественников по пути образования адипоцитов, а не остеобластов. Примечательно, что алендронат может замедлить адипогенез и, соответственно, увеличить остеобластогенез путем подавления адипоцитогенного транскрипционного факто-

Рис. 4. Пути дифференциации мезенхимальной стволовой клетки.



ра (PPAR-γ<sub>2</sub>) в мезенхимальных стволовых клетках [12, 13]. Безусловно, требуются дальнейшие исследования в этом интересном направлении.

Терапия ОП, являющегося тяжелым хроническим заболеванием, должна проводиться в течение длительного времени (около 3–5 лет), а в случае тяжелого ОП с переломами не менее 5 лет [6, 22]. С этих позиций удовлетворенность лечением пациента с учетом продолжительной терапии недуга должна приниматься во внимание при выборе лекарственного средства. Ежедневный прием 70 мг алендроната удобен для пациента, хорошо переносится и сейчас является стандартом схемы применения у больных ОП [11, 18].

К числу побочных эффектов БФ относятся нарушения со стороны ЖКТ (6–30% случаев): тошнота, рвота, диспепсические явления, абдоминальные боли, изъязвления слизистой оболочки пищевода и желудка [11, 17]. Для снижения риска раздражающего действия на слизистую оболочку пищевода существуют простые рекомендации, которые легко соблюдать большинству пациентов с ОП:

- не следует разжевывать или рассасывать таблетку;
- не следует принимать лежачее положение по крайней мере на протяжении 30 мин после приема БФ.

Риск побочных явлений со стороны ЖКТ повышается при одновременном назначении вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. При одновременном приеме пищи и напитков (включая минеральную воду), препаратов кальция, антацидов некоторых других препаратов для перорального приема может снижаться всасывание алендроната, отсюда между приемом препарата Фороза и любых других пероральных препаратов

или пищи пациенты должны соблюдать по крайней мере 30-минутный интервал. Соблюдение рекомендаций по приему препарата значительно снижает риск возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Следует учитывать, что длительная терапия БФ эффективна при дополнительном приеме препаратов кальция (1–1,5 г/сут) и витамина D [11, 23].

Подводя итоги, следует отметить, что алендронат (Фороза) является эффективным средством терапии ОП. Длительное применение этого БФ в комплексной терапии различных форм ОП соответствует решению главной цели лечения серьезного заболевания – снижению риска остеопоротических переломов разных локализаций.

Список использованной литературы

1. Зоткин Е.Г. Обзор основных клинических исследований алендроната. *Соврем. ревматология*. 2010; 1: 70–4.
2. Коршунов Н.И., Ершова О.Б., Белова К.Ю. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика и лечение. *РМЖ*. 2007; 6: 546–9.
3. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. *Этиология, диагностика, лечение*. М.: БИНОМ, 2000.
4. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202–11.
5. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27 (5): 687–94.
6. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350 (12): 1189–99.
7. Boward B, Audran M, Legrand E, Chappard D. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1089–92.
8. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 1319–28.

9. Cauley JA, Thompson DE et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11: 556–61.
10. Davidson MR. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48: 39–52.
11. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1032–45.
12. Duque G, Rivas D. Alendronate has an anabolic effect on bone through the differentiation of mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (10): 1603–11.
13. Fue L, Tang T, Miao Y. Stimulation of osteogenic differentiation and inhibition of adipogenic differentiation in bone marrow stromal cells by alendronate via ERK and JNK activation. *Bone* 2008; 43 (1): 40–7.
14. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77 (10): 1044–52.
15. Gur A, Cevik R, Nas K. Comparison of zinc excretion and biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate and calcitonin on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2005; 38 (1): 66–72.
16. Heaney RP. Advances in therapy for osteoporosis. *Clin Med Res* 2003; 1 (2): 93–9.
17. Hughes DE, Wright KR, Uy HL et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478–87.
18. Lanza F, Sabba B, Schwartz H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (1): 58–64.
19. Lawrence VA, Hilsenbeck SG et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2053–7.
20. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333 (22): 1437–43.
21. Masbiba T, Turner CH, Hirano T et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28 (5): 524–31.
22. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (5): 662–72.
23. Nancollas GH, Tang R, Gulde S et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38 (5): 617–27.
24. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004; 180 (5): 18–22.
25. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2006; 12 (4): 436–45.
26. Pols HA, Felsenberg D, Hanley D et al. A multinational randomized trial of the effects of alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOST study. *Osteoporos Int* 1999; 9 (5): 461–8.
27. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Research* 2002; 17 (11): 1988–96.
28. Rogers MJ. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643–58.
29. Van Staa T, Leufkens H, Abenbaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.
30. Van Staa T, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–87.
31. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 370–5.

## Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов?

С.И.Пиманов, Е.А.Дикарева, Е.В.Макаренко  
УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

### Введение. Актуальность безопасного применения НПВП сохраняется

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются широко востребованными в клинической практике, несмотря на возникающие при их применении неблагоприятные побочные эффекты, регистрируемые почти в 5% случаев [1]. Наиболее часто это неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка (СОЖ) и кишечника.

Гастроинтестинальный риск побочных эффектов НПВП тщательно изучается и обсуждается в международных согласительных документах. За последние годы было выработано несколько международных рекомендаций по профилактике НПВП-индуцированных желудочно-кишечных осложнений [2, 3], однако проблема сохранения своей остроты. По результатам одного из последних проспективных популяционных исследований в Исландии ежегодная частота острых верхних желудочно-кишечных кровотечений составляет 87/100 тыс. в год, причем 37,3% пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в кардиологических дозах или НПВП, что во много раз превышало частоту приема этих препаратов в группе сравнения без кровотечений [4]. По нашим данным, среди населения областного центра каждое 4-е язвенное кровотечение ассоциировано с приемом АСК или НПВП [5].

### Общепринятый путь – защита ингибиторами протонной помпы

Самый простой и надежный вариант избежать гастропатии, язвенных кровотечений и перфораций при использовании АСК или НПВП – назначить ингибитор протонной помпы (ИПП), исходя из старого правила Карла Шварца: «Нет кислоты – нет язвы».

В настоящее время разработаны международные согласительные документы с алгоритмом выбора НПВП и ИПП, исходя из наличия или отсутствия желудочно-кишечного риска (ЖКР) и сердечно-сосудистого риска (ССР), т.е. вероятности возникновения фатального исхода или опасного для жизни заболевания, которое может привести к смерти (инфаркт, инсульт, язвенное кровотечение или перфорация). Учет ССР необходим, так как почти все НПВП (кроме напроксена) повышают этот риск. В первую очередь это касается селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2, что нередко требует дополнительного назначения АСК даже при исходном отсутствии таких показаний. Описанная ситуация, в свою очередь, вынуждает к обязательному приему ИПП.

Высокий ССР предполагает наличие любого из следующих условий: 1) ишемическая болезнь сердца; 2) любые сердечно-сосудистые заболевания, требующие профилактического приема АСК; 3) 10-летний ССР больше 10–20%. ССР рассчитывается по хорошо

известной шкале SCORE и по Фремингемской шкале. Обычно критичное значение ССР, совпадающее с необходимостью назначения АСК в малых дозах, составляет по рекомендациям АНА (American Heart Association – Американская ассоциация кардиологов) 10% и более [1].

При оценке ЖКР учитываются следующие факторы: язвенное кровотечение в анамнезе, гастродуоденальная язва в анамнезе, пожилой или старческий возраст пациента, высокая доза НПВП, сочетание двух НПВП, сопутствующий прием НПВП с АСК (даже в малых дозах) или с другим антиагрегантом, антикоагулянтом или кортикостероидами. Существуют другие факторы ЖКР, оказывающие влияние на НПВП-индуцированный ulcerogenesis, которые обычно не учитываются в итоговых алгоритмах профилактики НПВП-гастропатии. Такими факторами риска являются наличие инфекции *Helicobacter pylori*, курение, употребление алкоголя, состояние СОЖ, характер основной патологии и пр. В октябре 2008 г. в журнале «Circulation» был опубликован консенсус 2008 г. ACCF (American College of Cardiology Foundation)/ACG (American College of Gastroenterology)/АНА по снижению гастроинтестинального риска от антиагрегантной терапии и НПВП, в котором отмечено, что факторами ЖКР при приеме НПВП являются даже блокаторы кальциевых каналов. В этом авторитетном документе было сформулировано следующее важное положение: использование АСК в таблетках с кишечнорастворимым покрытием в кардиологической дозе не снижает риск желудочно-кишечных кровотечений [1]. Такой фармакодинамический эффект связан с тем, что гастротоксическое действие АСК и НПВП обусловлено не только местным действием, но и системным эффектом угнетения ЦОГ-1. Во всех случаях наличия риска возникновения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной СОЖ применение ИПП позволяет надежно предупредить побочные эффекты АСК и НПВП. Следует учитывать, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, как и другие НПВП с минимальным повреждающим действием на СОЖ, все равно обладают таким эффектом, и единственным действенным профилактическим средством в этой ситуации является дополнительное назначение ИПП.

Возможны следующие ситуации при профилактическом назначении ИПП:

1. ССР и ЖКР обычные: используется любой НПВП без каких-либо дополнительных профилактических мероприятий.

2. Нет высокого ССР, имеется ЖКР: следует использовать НПВП обязательно вместе с ИПП, лучше применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП. Используется любой ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг и эзомепразол 20 мг), прием осуществляется однократно утром за 30–60 мин до еды [6].

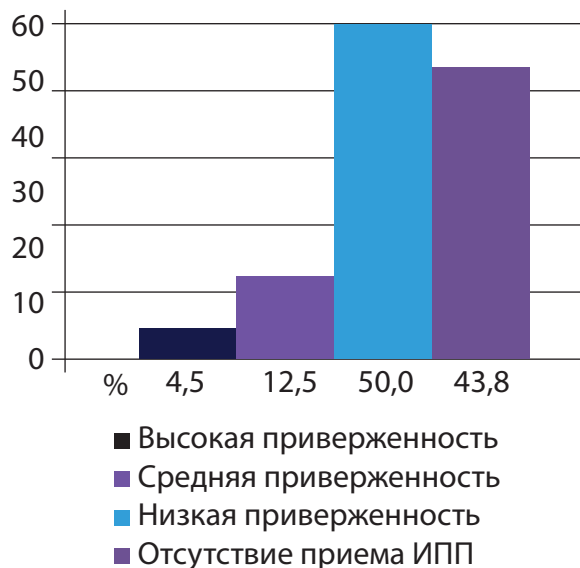
3. Высокий ССР, нет повышенного ЖКР: из группы НПВП следует выбрать напроксен. Если дополнительно применяется АСК, назначение ИПП обязательно. Если АСК не применяется, дополнительное назначение ИПП можно не осуществлять.

4. Высокие ССР и ЖКР: по возможности следует избегать назначения НПВП. Если назначение НПВП необходимо, следует использовать напроксен с ИПП, даже в случае отсутствия приема АСК.

5. Если имеется инфекция *H. pylori*, ее эрадикация оправдана во всех случаях длительного применения АСК, НПВП или ИПП.

6. Дополнительная особая ситуация: осуществляется прием клопидогрела при высоком ССР. Клопидогрел, как и ИПП, является пролекарством. Преобразование в активную форму клопидогрела, как и омепразола, требует участия одной и той же ферментативной системы CYP2C19 в печени, в связи с чем возникают конкурент-

Частота эрозивно-язвенных поражений желудка при различной приверженности фармакотерапии ИПП.



ные взаимодействия препаратов и взаимное ослабление фармакодинамического эффекта [1]. Клиническая значимость ослабления антиагрегантного действия клопидогрела при одновременном использовании с ИПП являлась предметом исследований и споров в течение нескольких последних лет. В 2012–2013 гг. были опубликованы метаанализы, которые не подтвердили негативные стороны сочетания ИПП и клопидогрела. В рекомендации американских гастроэнтерологов по ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с самым высоким уровнем качества рекомендаций и силой доказательств (1А) указывается, что эффект лечения ИПП не снижается у пациентов, принимающих клопидогрел, в то же время у них клинически значимо не повышается риск сердечно-сосудистых осложнений [6].

#### Приверженность фармакотерапии – обязательное условие успеха

К сожалению, назначение врачом пациенту ИПП для предотвращения нежелательных гастроинтестинальных эффектов НПВП не означает полного устранения риска возникновения гастродуоденальных язв и их осложнений. Проблема заключается в недостаточной приверженности больных длительному приему ИПП, который нередко должен быть пожизненным.

Даже в дисциплинированной западноевропейской популяции приверженность профилактической фармакотерапии ИПП среди лиц, принимающих НПВП, далеко не абсолютная.

По нашим данным, среди 60 больных ревматоидным артритом, постоянно использующих НПВП, только 37% пациентов, которым был рекомендован постоянный прием ИПП, следовали назначениям.

Ситуацию усугубляет недостаточно адекватная работа врача. Например, во Франции больным, постоянно получающим НПВП и имеющим повышенный риск гастропатии, врачи на 2-м году лечения «забывают» назначить ИПП в 32,5% случаев [7].

В то же время не вызывает сомнений обратная зависимость между регулярностью приема ИПП, которая определяется приверженностью, а также частотой эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. По результатам нашего исследования (см. рисунок) НПВП-гастропатия чаще встречалась среди пациентов с низкой приверженностью к фармакотерапии ИПП (14 человек), чем с высокой (22 человека) ( $\chi^2=7,77$ ;  $p=0,005$ ). Больные со средней приверженностью





(24 человека) занимали промежуточное положение. Для оценки приверженности к фармакотерапии ИПП использовался опросник Medication Adherence Questionnaire.

### Неблагоприятные эффекты длительного применения ИПП

Побочные эффекты ИПП в виде головной боли, диареи и диспепсии наблюдаются менее чем у 2% пациентов. Замена используемого ИПП на другой может быть осуществлена у этих пациентов, как и у тех, которые не отреагировали на примененный препарат этой группы. Исследований, подтверждающих обоснованность таких рекомендаций, мало.

Известна ассоциация клинически незначимой витаминной и минеральной недостаточности с приемом ИПП. Имеются обзоры, демонстрирующие отсутствие связи длительного приема ИПП и дефицита витамина В<sub>12</sub>, однако редко такой побочный эффект встречается у пожилых людей. Логично было бы ожидать появления дефицита железа при использовании ИПП, но если нет других причин этой патологии, железодефицитная анемия в случае антисекреторной терапии не развивается.

В двух мета-анализах 2011 г. установлен весьма незначительно повышенный риск переломов на фоне приема ИПП (отношение шансов – OR=1,2), однако анализируемые исследования имели выраженную гетерогенность, что ограничивает ценность полученных выводов.

Многолетний прием ИПП у *H. pylori*-положительных пациентов способствует некоторому прогрессированию атрофического гастрита, однако успешная эрадикация микроорганизма полностью останавливает этот процесс.

Снижение кислотопroduкции может влиять на кишечную микрофлору. Установлено многократное увеличение относительного риска появления инфекций *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* на фоне лечения ИПП [6].

Существуют мета-анализы и систематизированные обзоры, оценивающие риск внебольничных пневмоний при использовании ИПП. При устранении гетерогенности рандомизированных исследований было показано, что при постоянном приеме ИПП OR составило 1,11 (95% доверительный интервал – CI 0,90–1,38),  $p < 0,001$  [8], на основании чего экспертами американских рекомендаций по лечению ГЭРБ был сделан следующий вывод: «Риск возникновения внебольничной пневмонии отсутствует у пациентов, длительно принимающих ИПП» [6].

### ИПП не спасают от нижних желудочно-кишечных кровотечений

По результатам анализа частоты желудочно-кишечных кровотечений среди более чем 3 млн человек в Испании было установлено, что количество верхних (гастродуоденальных) геморрагий в популяции снижается, а нижних (с источником из кишки ниже трийцевой связки, т.е. дистальнее двенадцатиперстной кишки) – растет. Исследование проводилось с 1996 по 2005 г. Вероятно, снижение гастродуоденальных кровотечений связано с более широким применением ИПП. В то же время наметился тренд по более высокой частоте нижних кровотечений среди пациентов, принимающих НПВП совместно с ИПП. Нижние кровотечения встречаются примерно в 2 раза чаще верхних среди больных, использующих ИПП [9].

Полученные результаты представляются логичными и настораживающими. Нет сомнений, что применение ИПП снижает риск НПВП-индуцированных поражений СОЖ и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В то же время тощая, подвздошная и толстая

кишка остаются без защиты. В случае применения НПВП возрастает риск развития энтеропатии и колонопатии и соответствующих кровотечений.

Для исправления такой ситуации пытаются использовать цитопротекторы и НПВП нового поколения, донаторы NO-группы.

### Цитопротекторы

В 1970 г. A.Robert с сотрудниками в эксперименте обнаружил защитное действие простагландинов (ПГ) на СОЖ при воздействии различных токсических веществ, не зависящее от кислотопroduкции. Это свойство ПГ было названо «цитопротекцией». В настоящее время установлено, что основное значение в защите слизистой оболочки имеют ПГЕ<sub>2</sub> и ПП<sub>2</sub>.

Мизопростол – синтетический аналог ПГЕ<sub>1</sub> и рекомендован наряду с ИПП в качестве защиты от язвенного действия НПВП [2, 3]. Из-за значительного количества побочных эффектов и относительно высокой стоимости препарата широкого распространения мизопростол не получил.

Ребамипид является мощным цитопротектором, стимулирующим выработку слизи и ПГ, одновременно ингибирующим продукцию свободных радикалов [10]. Препарат усиливает позитивные эффекты эндогенного оксида азота (NO), что способствует улучшению микроциркуляции, секреции слизи и бикарбонатов. Ребамипид широко применяется в Японии.

### Альтернативный путь защиты гастроинтестинальной слизистой оболочки – использование безопасного НПВП

Создание безопасного НПВП представляется весьма привлекательным решением проблемы.

Появление селективных ингибиторов ЦОГ-2 было существенным позитивным шагом в этом направлении. При обычном противовоспалительном действии, обусловленном ингибированием ЦОГ-2, эта группа НПВП в незначительной степени воздействует на ЦОГ-1 и, в отличие от обычных неселективных НПВП, минимально нарушает физиологический процесс синтеза защитных ПГ СОЖ. Такие препараты, как целекоксиб и эторикоксиб, весьма популярны на фармацевтическом рынке.

Вместе с тем кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен. Установлено, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает артериальное давление и потенцирует сердечную недостаточность, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные [11].

Негативные эффекты селективных НПВП на агрегацию тромбоцитов устраняются сочетанием с малыми дозами АСК, однако такая комбинация требует дополнительного назначения ИПП.

### Новый класс безопасных НПВП

Новым перспективным классом безопасных НПВП являются такие, которые наряду с обычным противовоспалительным действием одновременно являются донаторами NO (NO-НПВП), или циноды (CINODs – COX-inhibiting nitric oxide donors).

Основанием для разработки цинодов стало понимание важной роли NO в сохранении целостности гастроинтестинальной слизистой оболочки при действии НПВП. Экспериментальные и клинические исследования показали, что на фоне приема НПВП NO, подобно ПГ, защищает слизистую оболочку от эрозивно-язвенных поражений и, соответственно, снижает частоту язвенных кровотечений.

В настоящее время создано более 20 новых NO-НПВП. Такие модификации касаются АСК, дикло-

фенака, напроксена, флурбипрофена, кетопрофена, сулиндака, ибупрофена, индометацина и др. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили улучшенный профиль безопасности цинодов в сравнении с их традиционными аналогами без NO-группы. Противовоспалительный эффект NO-НПВП не отличается от их «родительских» соединений. На фармацевтическом рынке России циноды отсутствуют [12].

Циноды являются донорами NO-группы, освобождаясь в системную циркуляцию. Более привлекательным вариантом были бы НПВП, обеспечивающие локальное повышение NO в гастроинтестинальной слизистой оболочке.

### Амтолметин гуацил (Найзилат): преимущества перед другими НПВП

НПВП, который обеспечивает локальное повышение освобождения NO в СОЖ, – амтолметин гуацил. Амтолметин гуацил быстро гидролизруется эстеразами до толметина и толметина глицинамида. Примечательно, что данные метаболиты не обладают способностью стимулировать синтез NO.

Амтолметин гуацил оказывает благоприятный эффект на основании двух основных механизмов: во-первых, стимулирует либерацию желудочно-кишечных пептидов, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида, который способствует увеличению синтеза NO. Во-вторых, амтолметин гуацил активирует высвобождение NO. В результате улучшается микроциркуляция, уменьшается адгезия нейтрофилов с освобождением свободных радикалов, и в конечном итоге резистентность стенки к повреждающим факторам повышается. В итоге важное клиническое значение имеет протективное действие амтолметин гуацила на СОЖ и кишечника.

Препарат обладает всем спектром положительных противовоспалительных эффектов, характерных для любого НПВП. Противовоспалительный эффект обеспечивает толметин. Селективное и локальное повышение NO в СОЖ, а не в других тканях и органах, следует расценивать как преимущество амтолметина гуацила в сравнении с донорами NO, который обладает широчайшим спектром труднопрогнозируемых биологических эффектов [13].

Существует мета-анализ, посвященный изучению эффективности и безопасности амтолметина гуацила по сравнению с другими НПВП [14]. По данным 18 клинических исследований, сравнение осуществлялось с диклофенаком, толметином, индометацином, напроксеном, пироксикамом и ибупрофеном в основном при остеоартрозе и ревматоидном артрите. Во всех исследованиях частота побочных эффектов и случаи преждевременного прекращения терапии были ниже в группе амтолметина гуацила по сравнению с другими НПВП. ОР побочных эффектов амтолметина гуацила по сравнению с другими НПВП, оцененными вместе, составило 0,2 (95% CL 0,1–0,3). Частота и выраженность повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки по эндоскопической оценке была также ниже в группе амтолметина гуацила по сравнению с другими неселективными НПВП. ОР тяжелых эндоскопических изменений на фоне амтолметина гуацила по сравнению с другими НПВП оказалось равным 0,3 (95% CL 0,1–0,7), а умеренных и тяжелых эндоскопических изменений – 0,1 (95% CL 0,1–0,4) [13, 14].

Весьма показательным сравнительным исследованием безопасности и эффективности амтолметина гуацила у больных ревматоидным артритом в сравнении с целекоксибом [15]. В исследование были включены 235 больных, 180 пациентов завершили исследование (85 больных получали амтолметин гуацил 600 мг 2 раза в сутки и 95 – целекоксиб 200 мг/сут в течение

24 нед). Оба лекарственных препарата показали одинаковую эффективность при ее оценке на 4, 12 и 24-й неделе лечения. При анализе данных эндоскопии не было выявлено различий в группах, применявших амтолметина гуацил или целекоксиб. При анализе таких симптомов диспепсии, как боль и дискомфорт в эпигастрии, через 4 нед терапии отмечена их более редкая регистрация при приеме амтолметина гуацила. Профиль побочных эффектов не обнаружил различий между сравниваемыми группами. Исследование продемонстрировало одинаковую эффективность и безопасность амтолметина гуацила и селективного ингибитора ЦОГ-2 – целекоксиба [13, 15].

Таким образом, амтолметин гуацил представляет собой уникальный НПВП, увеличивающий синтез NO в СОЖ и слизистой оболочке кишечника, что обеспечивает повышение ее защитных свойств [12–15]. По профилю безопасности амтолметин гуацил существенно превосходит неселективные НПВП и не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2. Противовоспалительная эффективность амтолметина гуацила доказана в серии клинических исследований и эквивалентна другим представителям НПВП.

### Литература

- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–909.
- Chan FKL, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2908–18.
- Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728–38.
- Hreinnsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Bjornsson E. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 439–47.
- Пиманов СИ, Семенова ЕВ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2009; 11 (8): 13–20.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308–8.
- Le Ray I, Barkun AN, Vauzelle-Kervroedan F et al. Failure to renew prescriptions for gastroprotective agents to patients on continuous nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases rate of upper gastrointestinal injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 499–504.
- Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1165–77.
- Lanas A, Garcia-Rodríguez LA, Polo-Tomás M et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1633–41.
- Zhang S, Qing Q, Bai Y. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58 (7): 1991–2000.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
- Пиманов СИ, Семенова ЕВ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2009; 2: 9–13.
- Пасечников ВД. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. *Cons. Med.* 2013; 15 (9): 78–81.
- Лашина ТЛ. Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2013; 2: 50–2.
- Marcolongo R, Frediani B, Biasi G et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amlolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug, Compared with Established Agents. *Clin Drug Invest* 1999; 17 (2): 89–96.
- Jajic Z, Malaise M, Nekam K et al. Gastrointestinal safety of amlolmetin guacil in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 809–18.

# Боль в спине: диалог ревматолога и невролога

Боль в спине – один из наиболее часто встречающихся болевых синдромов. Какова роль невролога и ревматолога в ведении пациентов с болью в спине, а главное – какими должны быть подходы к лечению, обсудили эксперты.



Заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАМН, доктор медицинских наук  
**Людмила Ивановна Алексеева**

Профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, доктор медицинских наук  
**Ольга Владимировна Воробьева**



**Л.И.Алексеева:** Боль в спине представляет собой чрезвычайно распространенный симптом. По данным многочисленных исследований, боли в нижней части спины занимают одно из ведущих мест по дням нетрудоспособности, особенно среди работающего населения. Интересны данные по Европе: были опрошены около 50 тыс. респондентов. Оказалось, что около 20% населения испытывают боль в течение года и по интенсивности эта боль сильная.

В общей структуре боли наиболее часто встречаются боли в спине и суставах. Причины болей в спине разнообразны. Так, боли могут наблюдаться, например, при патологии межпозвонковых дисков, спондилезе, патологии суставов позвоночника. В нашей стране все эти заболевания называют остеохондрозом, хотя во всем мире такой нозологии нет. По-видимому, назрела необходимость более четкого определения этих состояний и изменения существующей классификации. Боли в спине могут появляться при мышечной дисфункции, связанной с чрезмерными физическими нагрузками или избыточной массой тела.

**О.В.Воробьева:** В то же время боль в спине может быть обусловлена повреждением нервных волокон корешка – невропатическая боль. Однако существует большая группа пациентов, испытывающих персистирующую боль в спине, но у которых невозможно достоверно установить специфическое нарушение структур позвоночного столба. В настоящее время в отношении таких болевых феноменов принято использовать термин «неспецифические боли в спине». Первичным источником такой боли могут служить разные структуры позвоночного столба и окружающих его тканей. Определить конкретный источник первичной боли в рутинной клинической практике весьма проблематично.

**Л.И.Алексеева:** Чрезвычайно важно определить, кто должен вести пациентов с болью в спине. Безусловно, при боли в спине сначала обращаются к неврологу. Мы проводили опросы среди врачей, оказалось, что доля пациентов, например, с остеоартрозом на приеме у разных специалистов (невролог, хирург, ортопед, терапевт и ревматолог) составляет от 20 до 40%. То же самое наблюдается и с болью в спине, поэтому знать механизмы боли, методы ее лечения должны врачи любых специальностей. А вот при возникновении нейропатической боли пациент обязательно должен быть направлен к неврологу.

При обращении любого пациента с болью в спине необходимо, прежде всего, исключить серьезную патологию, так называемые «красные флаги», при которой требуется обследование и кардинальное лечение. Если мы не находим причины такой боли, то говорим о наличии неспецифической боли в спине. Существует множество характеристик боли: она имеет свою окраску, подразделяется в зависимости от продолжительности на острую, подострую, хроническую. Конечно, задача ревматологов при наличии боли в спине – не пропустить воспалительную боль, которая возникает при определенных ревматологических нозологиях – спондилоартритах, может быть при других воспалительных артритах.

**О.В.Воробьева:** Важен вопрос, как лечить боль в спине. Большинство таких пациентов получают консервативную терапию. Основные терапевтические направления в острый период включают избегание постельного режима и значительных физических нагрузок (в том числе профессиональных), поддержание посильной обычной активности. Обычная посильная (толерантная) нагрузка более эффективна, чем постельный режим, физиотерапия, физические упражнения. Однако для поддержания двигательной активности необходимо быстрое и качественное обезболивание пациента. Быстрая активизация способствует регрессу симптоматики и уменьшает риск хронизации боли. Следовательно, уже в первые часы лечения надо использовать мощные быстродействующие анальгетики. Необходимо информировать пациента о том, что возвращение к нормальной активности должно начаться так скоро, как только это возможно. Ориентиром в наращивании ежедневной двигательной активности служит интенсивность болевого синдрома. Расширение двигательных возможностей пациента не должно усугублять болевой синдром.

**Л.И.Алексеева:** Действительно, тенденции в лечении изменились, сейчас пациента не укладывают надолго в постель, а наоборот ратуют за более активный образ жизни. Если у пациента ноцицептивная боль, миофасциальный синдром и другие некорешковые синдромы, назначают анальгетики, НПВП, хондропротекторы (например, Артра® и другие препараты). Если в процесс вовлечен мышечный аппарат (мышечно-тонический синдром), назначают миорелаксанты.



**О.В.Воробьева:** Для воздействия на невропатический компонент боли могут быть использованы некоторые препараты из группы антиконвульсантов (карбамазепин, габапентин, прегабалин, ламотриджин). Из антиконвульсантов в лечении невропатической боли наиболее эффективным оказался прегабалин. Полезно дополнительное назначение витаминов группы В, исходя из их нейропротективного и анальгетического эффектов. При сохранении боли свыше 4–6 нед полезно в анальгетическую терапию добавлять антидепрессанты. Патогенетически наиболее оправдано использовать для лечения болевых симптомов антидепрессанты, воздействующие на обе нейромедиаторные системы (серотонинергическую и норадренергическую).

Успешное долгосрочное ведение пациентов с болью требует таких анальгетических режимов, которые могут лечить боль разного происхождения и типа. Спектр переносимости также имеет ключевое значение, когда планируется хроническая терапия. Использование мультимодальных (сбалансированных) путей обезболивания – важнейшая составляющая успешности лечения хронической боли. Комбинированная терапия наиболее показана при болевых синдромах сложного генеза, возникающих под воздействием нескольких причин.

К сожалению, пока не существует препаратов, способных радикально воздействовать на причины дегенеративных процессов суставного аппарата позвоночника. В то же время в артрологии хорошо себя зарекомендовали препараты, структурно модифицирующие хрящ. Также наблюдается тенденция использования симптоматических препаратов замедленного действия для лечения боли в спине.

**Л.И.Алексеева:** Такие препараты замедленного действия, как хондропротекторы, имеют преимущество при длительном приеме. Так, например, при назначении НПВП эффект достигается очень быстро, через час, но, если прием препарата прекратить, боль возвращается. Хондропротекторы действуют медленно. Их нужно принимать от 8 до 12 нед, прежде чем будет достигнут нужный эффект. И это нужно знать не только врачу, но и объяснять пациенту, поскольку нередки случаи, когда пациент принимает хондропротекторы в течение недели, но не ощущает эффекта и бросает лечение. Однако у хондропротекторов есть и другое замечательное качество – они обладают выраженным последствием. К примеру, назначаем препарат на 6 мес, наблюдается хороший эффект, можно сделать перерыв 2, 3, иногда 4 мес, потому что после прекращения приема препарата эффект еще продолжается. И другое преимущество этих препаратов заключается в возможности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне приема хондропротекторов, а это приводит к уменьшению побочных эффектов, часто возникающих при приеме НПВП.

**О.В.Воробьева:** К симптоматическим препаратам замедленного действия относятся лекарства, принадлежащие к разным по химической структуре субстанциям, например глюкозамин, хондроитин сульфат, неомыляемые вещества сои и авокадо, диациреин, препараты гиалуроновой кислоты. Наиболее высокой доказательной базой эффективности обладают хондроитин сульфат и глюкозамин. За период с 1984 по 2000 г. проведено более 20 контролируемых исследований симптоммодифицирующего действия этих субстанций. Показано, что лечение хондроитин сульфатом и глюкозамином вызывает уменьшение болевого син-

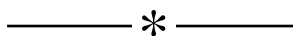
дрома и улучшение функции суставов, а безопасность препаратов не отличается от плацебо.

**Л.И.Алексеева:** Интересна комбинация хондроитин сульфата и глюкозамина гидрохлорида (Артра®). Оба препарата используются давно. Много данных о механизмах действия. Если раньше говорили, что хондроитин сульфат уменьшает катаболические процессы во всех тканях сустава, увеличивает анаболические процессы, сейчас уже доказано, что хондроитин влияет на сами хондроциты, уменьшая их апоптоз. Кроме того, хондроитин уменьшает все реакции, которые вызывает интерлейкин-1 – ключевой цитокин при артрозе. Также есть последние данные, что он ингибирует транскрипцию ядерного фактора NFκB, активация которого запускает продукцию всех протеолитических ферментов, действующих и на матрикс хряща, и на субхондральную кость. Возможно, этот механизм действия хондроитина позволит применять его и при других аутоиммунных болезнях, связанных с активацией ядерного фактора NFκB, такими как болезнь Альцгеймера, псориаз и др. Недавно в Испании показали, что при применении хондроитин сульфата у больных с остеоартрозом и кожным псориазом, уменьшались не только симптоматика остеоартроза, но и проявления псориаза, особенно плантарного. Глюкозамин тоже обладает влиянием на ядерный фактор. Кроме того, в Канаде получены доказательства влияния хондроитин сульфата на субхондральную кость, это очень важно, поскольку теперь известно, что в патологический процесс вовлекается и субхондральная кость. Хондроитин сульфат (доказано на osteoblasts в субхондральной кости) уменьшает костную резорбцию, возникающую на ранних этапах развития заболевания. Такие механизмы действия позволяют рассчитывать на успех хондропротекторов.

**О.В.Воробьева:** Не стоит забывать и про приверженность лечению. К сожалению, в настоящее время нет данных по этому вопросу, а это крайне необходимо, поскольку уже прекрасно известно, что приверженность лечению дает успех. Даже у больных сахарным диабетом или артериальной гипертензией, которым необходимо принимать препараты пожизненно, приверженность лечению снижается.

**Л.И.Алексеева:** Да, именно так, но, что касается хондропротекторов, то эффект последствия дает нам возможность назначать их интермиттирующими курсами, что может улучшить комплаентность терапии. Проведенное нами исследование доказало такую возможность, поэтому лечение так называемыми хондропротекторами, включая препарат Артра®, можно назначать курсами и перерыв делать после развития стойкого эффекта. Таким образом, такое интермиттирующее назначение препаратов выгодно с точки зрения фармакоэкономики и повышения комплаентности лечения.

А вот каких-либо специальных исследований по приверженности терапии не было. Сейчас на Западе закончено исследование по эффективности комбинации хондроитин сульфата и глюкозамина гидрохлорида в сравнении с монотерапией при остеоартрозе коленных суставов, которое длилось 2 года. Показано четкое влияние комбинации препаратов на прогрессирование заболевания, что еще раз подтверждает целесообразность назначения хондропротекторов не только при остеоартрозе, но и при определенных формах болей в спине.



## Лицевая боль: на стыке дисциплин



8 февраля 2014 г. в рамках 10-й ежегодной конференции «Вейновские чтения» состоялся мастер-класс «Лицевая боль: на стыке дисциплин. Междисциплинарные аспекты хронической боли кранио-мандибулярной локализации». Особый интерес вызвал доклад профессора кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, руководителя неврологического отделения Центра междисциплинарной стоматологии и неврологии, президента Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии (МООСБТ), доктора медицинских наук **Ольги Ратмировны Орловой**.

**В** начале доклада Ольга Ратмировна отметила важность обсуждаемой темы, поскольку 2014 г. объявлен Международной ассоциацией по изучению боли Годом орофациальной боли. Боли в области лица и полости рта – извечный камень преткновения для неврологов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов и других смежных специалистов. Еще в 1980 г. было опубликовано руководство «Неврология лица» под редакцией академика В.А.Карлова, которое до сих пор остается во многом настольной книгой для специалистов по лицевой боли. Однако и неврология, и стоматология как смежные дисциплины за это время уже далеко шагнули вперед, и спектр их интересов не ограничен болевыми синдромами. Спектр неврологических расстройств, которые часто встречаются в стоматологической практике, включает 4 группы:

- болевые феномены в области лица и полости рта;
- неболевые феномены (сенсорные расстройства);
- двигательные расстройства в области лица;
- психовегетативные, эмоциональные нарушения.

Наиболее часто встречающимся проявлением патологии в области лица является болевой синдром. И, как правило, больным, обратившимся за помощью с лицевой болью, выставляют диагноз «тригеминальная невралгия». Однако, по данным статистики, невралгия тройничного нерва встречается лишь в 20% случаев всего спектра лицевых болей, тогда как наиболее частая причина лицевой боли – миофасциальный болевой синдром (МФБС) в жевательных мышцах, который также называют МФБС лица, поскольку в патологический процесс вовлекаются не только жевательные, но и другие перикраниальные мышцы.

Несмотря на то что мышечные боли являются наиболее распространенными, систематизацию лицевых болей О.Р. Орлова начала с тригеминальной невралгии, поскольку исключение данной патологии или, наоборот, ее подтверждение является первым этапом неврологического диагноза и главной задачей невролога.

Для невралгии тройничного нерва характерна внезапная, односторонняя, поверхностная, как правило, очень интенсивная боль, которая распространяется по ходу ветвей тройничного нерва. Если боль иррадирует в угол нижней челюсти или ухо (а эти области не являются зоной иннервации тройничного нерва), то становится понятно, что это мышечные боли, которые могут быть довольно острыми. Кроме того, тригеминальные боли вызываются раздражением триггерных зон, локализующихся на коже лица и в полости рта. Отмечаются рефрактерные периоды после приступа. В межприступный период, как правило, отсутствует неврологическая симптоматика, однако отдельные симптомы могут присутствовать, поскольку при длительном течении тригеминальной невралгии развиваются вторичные проявления: МФБС и нейропатические изменения. Купирование болевого синдрома

после приема карбамазепина также не является абсолютным критерием тригеминальной невралгии.

Одной из ведущих причин невралгии тройничного нерва (НТН) является невровазкулярный конфликт, который заключается в раздражении или сдавлении корешка тройничного нерва в месте выхода из ствола головного мозга кровеносным сосудом. Поэтому одним из основных методов лечения НТН является невровазкулярная декомпрессия, но для этого должен быть верифицирован диагноз невровазкулярного конфликта. Для этого показана магнитно-резонансная томография (МРТ), которая проводится в два этапа: I этап – традиционное исключение объемных образований, II этап – проведение МРТ в T2-режиме с дополнительным режимом с очень высоким пространственным разрешением и малой толщиной среза (менее 0,3 мм) с прицельным изучением места выхода корешка тройничного нерва в области ствола.

Рассказывая о дифференциальной диагностике, О.Р. Орлова отметила, что причин для трудностей диагностики НТН достаточно много. Одной из них является трансформация клинических проявлений тригеминальной невралгии, когда присоединяется вторичный МФБС. Другой причиной может быть присоединение нейропатических расстройств. Сегодня, к сожалению, еще распространенной тактикой остается проведение разных деструктивных манипуляций на периферических ветвях тройничного нерва, включая так называемые лечебные блокады. И многие пациенты, прежде чем они будут направлены на невровазкулярную декомпрессию, уже перенесли это множество деструктивных воздействий, которые приводят к появлению вторичных нейропатических расстройств. Кроме того, наблюдается сходство болевого феномена при тригеминальной невралгии с другими прозопалгиями. Например, острота боли при миофасциальном синдроме может быть настолько высока, что напоминает невралгию тройничного нерва.

Алгоритм ведения пациента при подозрении на невралгию тройничного нерва:

- I этап – клинический диагноз согласно всем критериям диагностики и дифференциальный диагноз для исключения вторичных форм;
- II этап – визуализация для подтверждения невровазкулярного конфликта и принятия решения о хирургическом лечении.

Лечение невралгии тройничного нерва включает назначение антиконвульсантов, невровазкулярную декомпрессию, а также применение ботулоксина для уменьшения выраженности миофасциального синдрома (инъекции в жевательные мышцы) и для деафферентации триггерных точек (внутрикожные и подслизистые инъекции в зоне триггерных точек).

Ольга Ратмировна отметила особую важность вопроса о взаимодействии невролога и стоматолога при ве-

дении пациентов с тригеминальной невралгией. Неврологу принадлежит ведущая роль в диагностике и определении показаний к хирургическому лечению, а также в послеоперационном лечении нейропатических расстройств. Роль стоматолога также очень важна. Необходимым условием успеха лечения является тщательно взвешенное решение о проведении экстракции зубов. На практике видно, что зачастую пациенты лишаются зубного ряда, поскольку один за другим удаляются зубы, которые могут быть заподозрены как причина боли. Поэтому стоматологу надо исключить все одонтогенные причины боли. Второе, что должен сделать стоматолог, если у пациента уже утрачены зубы и изменена окклюзия зубных рядов, – после снятия болевого синдрома обязательно восстановить окклюзию, потому что невосстановленная окклюзия, неправильный прикус являются следующим фактором, предрасполагающим к развитию вторичных мышечных болей.

Нейрохирурги должны оперировать только верифицированные нейроваскулярные конфликты и определять показания к хирургическому вмешательству совместно с неврологом. Кроме того, следует выбрать оптимальную тактику для проведения операции. Так, на сегодняшний день таковой считается использование тефлоновых протекторов, а не собственной мышечной или жировой ткани. Кроме того, не следует выполнять деструктивные операции.

Таким образом, казалось бы, достаточно просто исключить тригеминальную невралгию и назначить соответствующую терапию, но тем не менее, как показывает практика, проходят годы, прежде чем пациенту ставят верный диагноз.

Второй формой хронических лицевых болей, но при этом наиболее распространенной, является МФБС лица, в который в первую очередь вовлекаются жевательные мышцы. В его развитие вовлечены три компонента височно-нижнечелюстной системы: жевательная мускулатура, височно-нижнечелюстной сустав и нарушения окклюзии.

При МФБС отмечаются типичные клинические проявления. Во-первых, болевой синдром в жевательных мышцах. При данных болях нет курковых зон, отмечается облегчение при воздействии тепла, массажа, иногда при прикладывании холода, как это бывает при других МФБС. Боли, как правило, длительные и не так стереотипны, как при тригеминальной невралгии. Очень важно, что решающим предрасполагающим фактором к развитию МФБС лица является предшествующая гиперфункция жевательных мышц, которая может наблюдаться, например, при разных патологических привычках (стискивать зубы в ответ на эмоциональный стресс) либо при таких состояниях, как бруксизм и др.

Другими предрасполагающими факторами являются предшествующие нарушения окклюзии (невосстановленный зубной ряд), ортопедические нарушения (как зубочелюстные, так и скелетные) и психологические особенности (тревожность и депрессия). Частый провоцирующий фактор – предшествующее стоматологическое вмешательство, поскольку пациентам приходится длительное время удерживать рот открытым, что может привести к травмированию жевательных мышц вследствие их перерастяжения. Выделяют также поддерживающие факторы, которые трансформируют клиническую картину, – присоединение изменений со стороны височно-нижнечелюстного сустава и самих мышц. Зона иррадиации боли может быть очень широкой, но она отличается от зон иррадиации боли при невралгии тройничного нерва.

МФБС имеет ряд особенностей: ограничение открывания рта между резцами, звуки, хруст, щелчки в области сустава, S-образное движение нижней челюсти при

открывании рта, а также некоторые рентгенологические изменения. Однако данные особенности могут наблюдаться не у всех пациентов. МФБС жевательных мышц может быть двух типов:

- с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава;
- без дисфункции (как правило, раннее течение и I этап МФБС лица).

О.Р. Орлова отметила, что сегодня существует термин TMD – темпоромандибулярная дисфункция. Выделяют два типа TMD: преимущественное поражение сустава (артрит, остеоартроз) и преимущественное поражение жевательных мышц (МФБС, миалгия и миоспазм).

Необходимо четко представлять основные симптомы, которые могут указывать на дисфункцию жевательных мышц – важнейший предрасполагающий фактор к развитию МФБС:

- болевой синдром;
- стираемость зубов;
- щелчки, хруст в суставе;
- ограничение/затруднения в открывании рта;
- смещение нижней челюсти в процессе ее движения;
- эстетический дефект (широкие скулы, нарушение овала лица);
- патология пародонта;
- повышенная чувствительность зубов.

Дисфункция жевательных мышц и ее связь с окклюзией имеют прямое отношение к осанке тела, постуральной регуляции. Изменение соотношения между жевательными поверхностями верхнего и нижнего зубного ряда на несколько микрон может полностью изменить постуральную регуляцию, поэтому жалобы на нарушения походки, неустойчивость при ходьбе, головокружение также входят в круг симптомов, характерных для дисфункции жевательных мышц.

Дифференцировать МФБС следует с невралгией тройничного нерва, новообразованиями челюстно-лицевой области (необходима визуализация), воспалительными заболеваниями, внутренними нарушениями сустава, контрактурой жевательных мышц, а также болями синдромами при других лицевых патологиях, в частности при нейропатии лицевого нерва.

Переходя к освещению вопросов лечения, О.Р. Орлова рассказала, что существует три главных принципа лечения:

- Обезболивание.
- Миорелаксация.
- Восстановление окклюзии.

Для обезболивания традиционные анальгетики (например, метамизол натрия и т.п.) малоэффективны. Ольга Ратмировна подчеркнула, что первый этап терапии заключается в назначении обезболивающей терапии, предпочтительно препаратами современного поколения, которые имеют несколько механизмов действия – не только периферические и центральные противоболевые, но и защитные в отношении хряща.

Сегодня в терапии болевого синдрома наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Этих препаратов достаточно много, но не так много применяются в стоматологической практике и имеют доказанный эффект при высоком профиле безопасности. Так, препарат Дексалгин® (декскетопрофен) показан для применения в стоматологической практике и является препаратом выбора при проведении многих стоматологических вмешательств, назначение декскетопрофена также входит в комплекс мероприятий для подготовки пациента к лечению. Дексалгин® показан при острой боли после хирургического лечения, при выраженной миофасциальной дисфункции, при острой одонтогенной боли. Дексалгин® выпускается в двух лекарственных формах: раствор для инъекций (50 мг) и таблетки (25 мг). Первые 3 дня может назначаться инъекционная форма (каждые 8–12 ч; максимальная суточная доза –





3 ампулы), с 3 по 8-й день – таблетированная (по 1 таблетке 3 раза в сутки, суточная доза – 75 мг).

Второй препарат, который может назначаться по окончании приема препарата Дексалгин®, – это Нимесил® (нимесулид). Нимесулид – НПВС с преимущественным ингибированием ЦОГ-2, у которого есть одно очень важное свойство: он ингибирует металло-протеазы, участвующие в деградации хряща, таким образом способствуя сохранению функции хряща. Это чрезвычайно важно для пациентов с дисфункцией сустава. Нимесил® выпускается в гранулированной форме для приема внутрь. Продолжительность приема препарата Нимесил® не должна превышать 15 дней.

Второй принцип – миорелаксация жевательных мышц, которая осуществляется шинотерапией и ботулинотерапией. Восстановление окклюзии (третий принцип) должно начинаться с определения стоматологом характера ее изменения, а также причин, приводящих к развитию и поддержанию болевого синдрома. В дальнейшем стоматолог вместе с неврологом должны спланировать весь этап восстановления, который иногда может занимать месяцы или годы.

Возвращаясь к вопросу о роли невролога и стоматолога, Ольга Ратмировна еще раз подчеркнула, что роль

эта чрезвычайно важна. К задачам невролога относятся диагностика, дифференциальная диагностика, обезболивание, выявление факторов развития МФБС, составление плана совместных со стоматологом мероприятий. Задачи стоматолога – не спешить с экстракциями зубов, шинотерапия, составление плана и реализация лечения (ортодонтического, ортопедического) для восстановления нормальной окклюзии после снятия боли и миорелаксации.

В завершение О.Р. Орлова сделала акцент на необходимости профилактики МФБС, которая заключается в соблюдении жевательного режима и самоконтроле пациента (избегании длительного жевания жевательной резинки, избегании надкусывания твердой пищи широко раскрытым ртом), обязательной стоматологической профилактике (анестезия, релаксация жевательных мышц в ходе стоматологического лечения под миографическим контролем), своевременном ортопедическом и ортодонтическом лечении и неотлагательном назначении обезболивающей терапии. Представляется целесообразным поэтапное назначение препаратов Дексалгин® и Нимесил®, доказавших свою высокую эффективность в терапии болевого синдрома.

а а о а о а э о

о а о

# Профилактика инсульта: интервью с экспертом



Несмотря на значительные успехи борьбы с цереброваскулярными заболеваниями в целом, заболеваемость и смертность от инсульта в России остаются одними из самых высоких в мире. К настоящему времени все больше становятся очевидными преимущества профилактических мер по отношению к лечению последствий инсульта. На наши вопросы по этой теме ответила профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, руководитель отделения неврологии и клинической нейрофизиологии научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, президент Российского общества по изучению головной боли, доктор медицинских наук **Гюзья Рафкатовна Табеева**.

**– Гюзья Рафкатовна, расскажите, пожалуйста, насколько актуальна проблема инсульта?**

– Инсульт всегда был актуальной проблемой, но в последние несколько десятилетий актуальность его значительно возросла. Есть объективные данные, говорящие об увеличении заболеваемости инсультами и числа пациентов с данной патологией. Если посмотреть сравнительные исследования по распространённости этой проблемы по сравнению с другими заболеваниями 10–20 лет назад, то становится видно, что структура заболеваемости резко изменилась. Кроме того, есть и такие исследования, в которых изучалось изменение общей структуры заболеваемости в начале XX в. и в наши дни. Одно из них было проведено в США – сравнивалась структура заболеваемости в 1900 и 1997 гг. Выделены три ведущих причины смертности: в 1900 г. 1-е место занимал туберкулез; 2-е – пневмония; 3-е – диарея, и только после них уже шли сердечно-сосудистые заболевания; инсульт занимал 7-е место. К 1997 г. структура заболеваемости резко изменилась: на 1-е место по смертности вышли заболевания сердца; 2-е заняли онкологические заболевания, а на 3-м оказался инсульт. Эти данные абсолютно воспроизводит исследование, проведенное в Великобритании, в котором также сравнивались ведущие причины смертности в 1900 и 2001 гг. В 1900 г. на 1-м месте были респираторные заболевания, далее – инфекции и онкологические заболевания и т.д. А в 2001 г. на 1-м месте – онкологические заболевания, затем – ишемическая болезнь сердца (ИБС), потом – респираторные заболевания и на 4-м – инсульт. Таким образом, чуть более 10 лет назад инсульт занимал уже 3–4-е место в мире. Данные более новых исследований показывают, что инсульт занимает все-таки 3-е место.

**– Гюзья Рафкатовна, а каковы эпидемиологические данные по России?**

– К сожалению, в последние годы в России имеется тенденция к нарастанию частоты инсультов. Кроме того, высока летальность от инсульта. Актуальность проблемы также связана и с тем, что инсульт, особенно ишемический, представляет заболевание преимущественно старшего и пожилого возраста. Кроме того, оно возникает на фоне уже имеющейся хронической ишемии мозга и очень часто – других соматических проблем.

**– Насколько часто встречается ишемический инсульт?**

– Ишемические инсульты занимают абсолютно преобладающее положение среди всех форм нарушений мозгового кровообращения: они составляют практически 85% всех острых нарушений мозгового кровообращения. При этом около 50% ишемических нарушений

(в том числе транзиторные ишемические атаки) являются тромботическими или эмболическими осложнениями атеросклеротического поражения артерий большого и малого калибра, около 25% связано с заболеваниями внутричерепных сосудов малого диаметра, около 20% – с эмболией из сердца и остальное приходится на другие более редкие причины.

**– Какова роль профилактики ишемического инсульта, в чем она заключается?**

– Всем прекрасно известно, что в возникновении ишемического инсульта и течении хронической ишемии мозга принимают участие достаточно много факторов, и в настоящее время уже очевидны преимущества профилактических мер по отношению к предотвращению последствий, а именно: профилактика, направленная на снижение уровня заболеваемости и уменьшение количества летальных исходов. Медицинское направление профилактики разделяется на две большие категории: первичную, направленную на предотвращение первого в жизни инсульта, и вторичную, представляющую систему мер по раннему выявлению заболеваний, разных других состояний, предупреждению рецидива и повторного инсульта.

Вторичная профилактика – это задача, которая лежит на плечах медицинского сообщества, первичная представляет комплексную систему мер, которые можно разделить на два основных направления: массовая стратегия и стратегия высокого риска. Основной принцип массовой стратегии – достижение снижения относительного риска серьезной сосудистой патологии у каждого человека за счет увеличения физической активности, диеты, уменьшения уровня артериального давления (АД) и других мер. Стратегия высокого риска предусматривает выявление лиц с наиболее высоким риском сосудистых заболеваний с последующим их активным лечением.

Основополагающим принципом профилактики инсульта в целом является борьба с существенными факторами риска его развития.

**– Гюзья Рафкатовна, расскажите, пожалуйста, какие выделяют факторы риска?**

– Важнейший немодифицируемый фактор риска – это возраст. Показано, что распространенность и вероятность возникновения инсульта значительно возрастают после 50 лет. Однако в последние годы наблюдается «помолодение» инсульта – все чаще встречаются пациенты, которые едва ли достигли 40 лет (кстати, это тоже одна из негативных тенденций).

Важнейшие факторы риска – артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и нарушения сердечного ритма. Относительный риск при их наличии очень хорошо изучен и достаточно высок. Однако кроме них

имеет значение и другая патология. Так, если пациент перенес хотя бы одну транзиторную ишемическую атаку, это говорит, что в самое ближайшее время у него может развиться большой инсульт. Игруют роль и другие соматические проблемы: сахарный диабет, дислипидемия.

Курение – также важнейший фактор риска. Оно увеличивает риск развития инсульта примерно в 2 раза, но есть различия в зависимости от пола: у мужчин риск повышается на 40%, у женщин – на 60%. При этом риск зависит от интенсивности и длительности курения. Есть интересные данные, показывающие, что если человек бросает курить, то через 5 лет риск возникновения инсульта только по одному этому параметру не отличается от риска у тех, кто никогда не курил. Однако это влияние доказано для первичной профилактики, а в случаях, когда бросает курить пациент с инсультом в анамнезе, риск повторного инсульта еще не изучен.

То же касается и физической активности. Для первичной профилактики доказано, что умеренная физическая активность способствует уменьшению риска первого инсульта, но для вторичной этот фактор требует некоторого уточнения, поскольку таких исследований нет.

Расстройства дыхания во сне – еще один важный фактор риска, хотя о нем население знает мало. Однако оказывается, что расстройства дыхания во сне, особенно если речь идет о синдроме ночного апноэ, напрямую связаны с риском развития инсульта. Более того, апноэ связано с худшим восстановлением и увеличением риска смерти после перенесенного инсульта. Именно поэтому во вторичной профилактике это играет очень большую роль. И здесь метод выбора понятен: показаны проведение режима искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (СРАР-терапии), приобретение специального оборудования и т.д. Конечно, эти данные еще требуют большего подтверждения в исследованиях, но предварительные результаты свидетельствуют об очень эффективной стратегии вторичной профилактики.

Говоря о факторах риска, следует понимать, что, как правило, не бывает изолированных факторов риска, чаще встречается сочетание нескольких факторов. Например, если у пациента есть АГ, то часто ей сопутствует сахарный диабет. Или пациентка молодого возраста, имеющая нарушения сердечного ритма, может принимать длительное время гормональные эстрогенсодержащие препараты. И в таких ситуациях, когда есть сочетание факторов риска, определить относительный риск уже сложнее, потому что относительные риски каждого из факторов не просто суммируются, общий относительный риск может увеличиваться в несколько раз.

***– Гюзьяль Рафкатовна, расскажите, пожалуйста, про связь заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и риска инсульта.***

– В первичной профилактике инсульта очень четко показана эта связь. Весьма интересны исследования по применению ЗГТ у женщин. Так, сначала в исследовании, которое длилось 16 лет, была показана некая слабая ассоциация между ЗГТ и риском инсульта. Однако потом провели специальное масштабное исследование среди женщин, в котором было показано, что риск инсульта возрастает только у тех женщин, которые принимают ЗГТ длительно, более 5 лет. Именно поэтому с точки зрения первичной профилактики обоснована тактика – никогда не применять ЗГТ более 5 лет подряд, тогда ЗГТ считается безопасной. Относительно вторичной профилактики пока нет данных, но Европейской организацией по борьбе с инсультом уже сформулирован такой тезис – постменопаузальная ЗГТ не предупреждает развитие сосудистых событий, а может даже увеличить тяжесть инсульта.

**– Как Вы рассказали, АГ является важнейшим фактором риска, но как может повлиять лечение АГ на риск развития инсульта?**

– Уже давно показано, что хороший контроль АД снижает риск инсульта. На данный момент уже есть результаты 17 рандомизированных исследований, которые показывают эффективность антигипертензивной терапии в профилактике инсультов. Если длительно лечить пациентов с АГ и если эта терапия позволяет контролировать АД, то в среднем снижение систолического АД на 13 мм рт. ст. и диастолического АД на 6 мм рт. ст. уменьшает риск развития первого инсульта на 40%, следует отметить, что эффективность здесь выше, чем по влиянию на риск ИБС. Однако это первичная профилактика. В последнее время было проведено несколько исследований по вторичной профилактике: как лечение АГ влияет на развитие повторных инсультов. Хотя абсолютные цифры целевого значения АД не определены, но уже известно, что снижение систолического АД примерно на 10 мм рт. ст. значительно уменьшает риск повторного инсульта. Таким образом, лечение АГ очень важно как с точки зрения первичной, так и вторичной профилактики инсульта.

**– Как мы видим, наиболее изучена первичная профилактика. А какие факторы риска хорошо изучены в плане вторичной профилактики?**

– Есть факторы, которые хорошо изучены во вторичной профилактике. Одним из них является лечение сердечных аритмий, особенно мерцательной аритмии, поскольку показана их огромная роль в развитии ишемического инсульта. Есть данные, что терапия антикоагулянтами у пациентов с мерцательной аритмией, которые уже перенесли инсульт, позволяет существенно и значимо снизить риск повторного инсульта.

Как я говорила, важным фактором риска является стенозирующий атеросклероз. Результаты Фремингемского исследования, которое проводилось в течение 38 лет, свидетельствуют о том, что атеросклероз существенно влияет на продолжительность жизни и повышает риск развития разных сосудистых событий. Например, среднестатистический мужчина 60 лет имеет вероятность прожить еще 20. Если он перенес какое-либо кардиоваскулярное заболевание, то ожидаемая продолжительность жизни уменьшается на 7,4 года, если инфаркт миокарда, – на 9,2 года, если инсульт, сразу можно убавить в среднем 12 лет жизни. С другой стороны, считается (и это уже проверенная временем концепция), что антитромбоцитарная терапия принципиально может поменять эту ситуацию. Проведено значительное количество исследований, которые показали, что антитромбоцитарная терапия в целом снижает риск ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак более чем на 20%. Антитромбоцитарная терапия влияет также на снижение риска инфаркта миокарда и других сосудистых событий. И это очень важно, поскольку происходит воздействие на многие сочетанные сосудистые события.

**– Какие антитромбоцитарные препараты следует применять?**

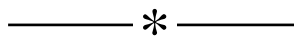
– В арсенале антитромбоцитарных средств, т.е. обладающих антиагрегантными свойствами, очень много

препаратов. Такие свойства могут иметь, например, блокаторы кальциевых каналов. И если пациент получает такой препарат, например, циннаризин, то можно было бы ожидать антиагрегантный эффект. Однако на самом деле антиагрегантный эффект этих препаратов неконтролируемый, незначительный, поэтому рассматривать их как антиагреганты не представляется возможным. В этом смысле рассматриваются только истинные антиагреганты. Самыми изученными из них являются ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамола, клопидогрел и тиклопидин. Конечно, наиболее изученный препарат – АСК, эффективность которой для профилактики ишемического инсульта изучалась в многочисленных исследованиях. При этом было показано, что доза АСК не настолько влияет на эффективность, как принято считать: высокие дозы этого препарата работают примерно так же, как и низкие, поэтому во всем мире используют тактику применения достаточно умеренных доз АСК. Это касается и профилактики инфаркта миокарда. Однако частота побочных эффектов является основной причиной ограничения использования АСК для профилактики инсультов.

До сих пор не существует идеального антиагреганта. У всех препаратов есть побочные эффекты. Кроме того, существует и такая проблема, которая в большей степени изучена для АСК, как резистентность. Есть данные, которые говорят, что у определенного процента пациентов, принимающих АСК по всем правилам, антиагрегантного эффекта не достигается. Именно поэтому в настоящее время продолжают поиски новых более эффективных стратегий. Так, было проведено специальное многоцентровое рандомизированное исследование, в котором изучалась эффективность комбинации дипиридамола (75 мг 3 раза в сутки) и АСК (330 мг 3 раза в сутки) у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт. Оказалось, что такая комбинация антиагрегантов может дать принципиально другие результаты, чем при назначении отдельно каждого из этих препаратов. Так, в данном исследовании частота повторных ишемических эпизодов снижалась на 38%. Для сравнения – монотерапия каждым из этих препаратов снижает риск только на 16–18%. Кроме того, при сочетанном применении препаратов частота побочных эффектов была практически такой же, как при монотерапии АСК.

**– Используются ли хирургические методы лечения для профилактики инсульта?**

– Конечно. Высокоэффективным методом предупреждения инсульта у больных с тяжелой степенью стеноза внутренней сонной артерии является каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ). Однако выбор пациентов для хирургического лечения весьма ограничен, что связано с наличием определенного риска ишемических осложнений, возникающих в ряде случаев в процессе КЭАЭ. Риск ишемического инсульта на стороне симптомного стеноза сонной артерии возрастает по мере его прогрессирования, и особенно значимой становится эта связь при формировании грубого (более 70%) стеноза. У таких больных с высоким риском ишемического инсульта оперативное лечение является оправданным.





# Нестероидные противовоспалительные препараты для купирования боли и воспаления при ревматических заболеваниях у пожилых больных: интервью с экспертом



Хронические ревматические заболевания опорно-двигательного аппарата сопровождаются болевым синдромом, который нередко снижает качество жизни больных. Важнейшим инструментом контроля острой и хронической боли, связанной с повреждением и воспалением, является анальгетическая и противовоспалительная терапия, в частности применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). О возможностях и безопасности применения НПВП мы поговорили с заслуженным деятелем науки РФ, заведующей лабораторией научно-организационных проблем ревматологии отдела медико-социальных исследований ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАМН, доктором медицинских наук, профессором **Риммой Михайловной Балабановой**.

**– Римма Михайловна, есть ли какие-то особенности течения хронических ревматических заболеваний, например ревматоидного артрита (РА), у пожилых людей?**

– Если говорить о РА, то такие особенности есть. Так, начало заболевания у пожилых имеет некоторые отличия от классического варианта, который дебютирует в возрасте 30–50 лет. В первую очередь это проявляется нивелировкой в половом соотношении заболевших: в классическом варианте соотношение мужчин и женщин составляет 1:3–4, в пожилом возрасте – 1:1.

Кроме того, отличительной чертой РА у пожилых в первую очередь является острое начало суставного синдрома с выраженным экссудативным компонентом преимущественно крупных (коленных, плечевых) суставов по типу асимметричного олигоартрита с резким ограничением движений, часто развивается общая скованность вплоть до полной обездвиженности с быстрым развитием гипотрофии мышц и потерей массы тела. Суставной синдром нередко сопровождается повышением температуры тела до фебрильных цифр и присоединением внесуставных признаков: лимфаденопатии, ревматоидных узлов, полинейропатии (у 1/3 больных), ulcerации кожи.

Начало РА в пожилом возрасте требует проведения дифференциальной диагностики с остеоартрозом, при котором может быть синовит и ограничение подвижности суставов; кристаллическими артропатиями, особенно подагрой, которая может проявиться при частом использовании диуретиков. При наличии внесуставных проявлений (похудание, лихорадка) требуется провести онкопоиск, а также исключить ревматическую полимиалгию.

**– Римма Михайловна, каков патогенез боли при хронических ревматических заболеваниях?**

– Хронические ревматические заболевания опорно-двигательного аппарата характеризуются болевым синдромом, который имеет различный генез: воспалительный, механический, сосудистый, неврогенный. В возникновении боли участвуют периферические ноцицепторы, широко представленные в тканях сустава; сигнал с периферии передается через спинной мозг в таламус, где боль осознается и вырабатывается ответ на болевой сигнал. Воспалительная боль инициируется различными альгогенами, наиболее мощными из них являются простагландины – продукты метаболизма

арахидоновой кислоты, вырабатываемые под воздействием циклооксигеназы (ЦОГ), преимущественно ее второй изоформы – ЦОГ-2.

**– Римма Михайловна, в чем заключается терапия хронической боли при ревматических заболеваниях?**

– Оптимальной стратегией лечения хронической боли представляется комплексный подход с использованием патогенетической и симптоматической терапии. Среди симптоматических средств, применяемых в ревматологии, ведущее место отводится НПВП. Наиболее важный механизм действия НПВП, определяющий их эффективность, – это подавление активности ЦОГ. НПВП, назначаемые, как правило, в таблетированной или капсулированной форме, дают отчетливые анальгетический и противовоспалительный эффекты. Однако на фоне даже краткосрочного применения НПВП возникают нежелательные явления. Появление НПВП нового поколения, избирательно подавляющих провоспалительную ЦОГ-2, отчасти обезопасило терапию ревматических заболеваний.

**– В настоящее время при использовании НПВП большое внимание уделяется нимесулидам. С чем это связано?**

– На российском фармакологическом рынке нимесулиды присутствуют более 10 лет. Преимущество нимесулидов заключается не только в относительно низком влиянии на ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, но и ингибировании ее активности в очагах воспаления. Благодаря биохимическим свойствам нимесулидов легко попадает в очаги воспаления, особенно в ткани сустава, с большей там концентрацией, чем в плазме. Кроме того, нимесулиды, в отличие от неселективных НПВП, не влияют на выработку гистамина и тем самым не способствуют развитию симптомов «аспириновой астмы».

В последние годы показано, что эта группа препаратов обладает не только ЦОГ-зависимым симптоматическим эффектом, но в определенной степени способна подавлять иммунные реакции, что проявляется снижением активности провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ); металлопротеаз, фермента фосфодиэстеразы 4, активирующего макрофагальную и нейтрофильную активность.

В большом числе работ, выполненных с позиций доказательной медицины, в том числе в НИИ ревматологии



гии РАМН, показана высокая эффективность нимесулида как при острой, так и при хронической боли, характерной для ревматических заболеваний: РА, остеоартроза, псориатического артрита, болях в нижней части спины и др.

Мы проводили открытое неконтролируемое исследование эффективности нимесулида в дозе 200–400 мг/сут с участием 52 больных РА. Исследование продолжалось в течение 12 нед. Значительное улучшение было достигнуто приблизительно у 23% пациентов, улучшение – у 70%, и только у 6% пациентов эффект отсутствовал.

**– Эффективность – важный параметр при выборе лекарственного препарата, но не стоит забывать и о безопасности терапии. Насколько безопасны нимесулиды?**

– При выраженности анальгетического и противовоспалительного действия нимесулида его отличает хорошая переносимость, что подтверждено рядом зарубежных и российских исследований.

Представленные данные свидетельствуют о том, что нимесулид характеризуется хорошей переносимостью, широким спектром действия при различных ревматических заболеваниях. Это позволяет использовать его не только для купирования острой боли, но и при хронических ревматических воспалительных процессах с вовлечением различных компонентов сустава.

В исследовании с больными РА, о котором я говорила, из-за побочных эффектов препарат отменяли лишь у 9,6% больных. У 2 пациентов развилась диспепсия, у 1 – отеки, у 1 – артериальная гипертензия, у 1 – пояснично-крестцовый радикулит. При эзофагогастродуоденоскопии, проведенной 18 больным, отрицательной динамики отмечено не было. Не наблюдалось также существенного изменения уровня трансаминаз (хотя авторы отметили некоторое повышение уровня аланинаминотрансферазы до верхней границы нормы).

**– Римма Михайловна, что касается трансаминаз, сегодня продолжают дискуссии на тему нежелательных эффектов нимесулида на печень. Есть ли данные, показывающие безопасность этих препаратов?**

– Что касается нежелательных эффектов нимесулида на печень, то она не выше, чем при использовании неспецифических НПВП. С целью изучения функционального состояния печени мы провели ретроспективный анализ 179 историй болезни пациентов с РА, проходивших лечение в НИИ ревматологии РАМН и получавших в качестве симптоматической терапии нимесулид (Найз®), мелоксикам и диклофенак. Большинство больных (149) составили женщины пожилого возраста. Треть больных (64) получали Найз® в дозе 200 мг/сут, 26 – мелоксикам по 15 мг/сут и 39 – диклофенак.

В группе больных, получавших Найз® в качестве симптоматического средства, повышение аспартатаминотрансферазы было зафиксировано у 2 пациентов, аланинаминотрансферазы – у 5. Однако объяснять это повышение только приемом Найза неправильно, поскольку эти больные в качестве базисного препарата принимали метотрексат, Араву или сульфасалазин. Кстати, монотерапию Найзом получали только 9 пациентов из 64.

В исследовании было показано, что у больных, получавших НПВП, уровни печеночных ферментов повышались практически в равном процентном соотношении (при приеме Найза – у 7,8%, мелоксикама – 7,7%). Несколько чаще (10,2% случаев) эти изменения регистрировали при приеме диклофенака. Следует отметить, что повышение уровня печеночных ферментов было незначительным и не потребовало изменения схемы лечения. Проведенный анализ свидетельствует о

том, что Найз® как генерик нимесулида не зарекомендовал себя как гепатотоксичный препарат даже при сочетании с метотрексатом или Аравой.

Есть также и другие исследования. В России безопасность Найза была изучена О.Н.Минушкиным. Было оценено влияние Найза на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта у 600 больных, получавших препарат в течение 1–3 мес в дозе 200 мг/сут. Хотя 10% больных имели язвенный анамнез, ни в одном случае не развилась перфорация или кровотечение из желудочно-кишечного тракта.

Однако все же стоит отметить, что при выборе препаратов из группы нимесулидов в качестве симптоматического анальгетического средства нужен тщательный мониторинг за функциональным состоянием печени, особенно при длительном лечении.

**– Римма Михайловна, насколько обоснованно применение локальной терапии НПВП, например?**

– Широкое внедрение в клиническую практику методов локальной терапии НПВП (в лекарственной форме кремов, мазей, гелей) объясняется теми же вопросами безопасности. Накожное нанесение НПВП создает повышенную концентрацию препарата над местом воспаления, при этом в общий кровоток поступает лишь незначительное количество действующего вещества, что позволяет избежать системных нежелательных эффектов.

В тех случаях, когда процесс носит ограниченный характер (моно-, олигоартрит), а также в ситуациях, когда требуется купировать боль и воспаление в мягких периапартулярных тканях (миозит, бурсит и др.),

местная терапия НПВП имеет преимущество перед системным использованием препарата. Местное применение НПВП предпочтительно и при остеоартрите по причине минимально выраженного воспаления и достаточно интенсивного болевого синдрома.

**– Есть ли данные по эффективности и безопасности, например, Найз® геля?**

– В НИИ ревматологии РАМН было проведено исследование клинической эффективности Найз® геля. Для оценки локального действия Найз® геля пациенты должны были получать терапию базисными препаратами в течение не менее 6 мес до включения в исследование. Во время исследования, продолжительность которого составила 14 дней, исключался прием других препаратов или применение методов терапии, обладающих анальгетическим эффектом. Гель наносили 3 раза в день с учетом площади пораженного сустава. Время наступления обезболивающего эффекта колебалось от 15 до 30 мин, а его длительность – от 30 мин до 6 ч. Побочных реакций, связанных с терапией нимесулидом, зарегистрировано не было.

Найз® гель хорошо проникает трансдермально в достаточной концентрации для оказания анальгетического и противовоспалительного действия у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Одновременное применение системной и местной формы препарата Найз® усиливает и ускоряет обезболивающий и противовоспалительный эффекты, сохраняет достаточную концентрацию нимесулида непосредственно в очаге воспаления, обеспечивает хондропротективное действие.

# Болевые феномены в шейном отделе позвоночника: оптимизация диагностических и лечебных мероприятий

С.А.Бабанов, Р.А.Бараева

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

**М**ногочисленные скрининговые обследования населения трудоспособного возраста показали, что в течение года боль в шее отмечают примерно 20–40% взрослых, при этом в течение жизни хотя бы однократный эпизод боли в шее возникает у 2/3 взрослого населения. Боль в шее, служащая поводом для обращения к врачу, периодически возникает у 10–12% пожилых, а примерно у 5% лиц в популяции наблюдается более или менее длительная утрата трудоспособности, связанная с болью в шее. Хотя частота всех вариантов боли в шее у женщин в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин, заболеваемость шейно-плечевой радикулопатией у мужчин выше, чем у женщин (107 на 100 тыс. и 63 на 100 тыс. человек в год соответственно) [1, 2]. Доказано, что причинами болевых феноменов в шейном отделе позвоночника могут являться шейный спондилез, медиальные межпозвонокковые грыжи, которые могут быть причиной компрессии спинного мозга, но сравнительно редко вызывают болевой синдром; латеральные межпозвонокковые грыжи, направленные в сторону межпозвонокгового отверстия и способные компримировать спинномозговой корешок, приводят к интенсивному болевому синдрому. Также причинами болевых феноменов в области шейного отдела позвоночника могут быть профессиональные поражения шейного отдела позвоночника от функционального перенапряжения: рефлекторные и компрессионные синдромы шейного уровня, связанные с функциональным перенапряжением, мышечно-тонический (миофасциальный) синдром шейного уровня, радикулопатия (компрессионно-ишемический синдром) шейного уровня, миелорадикулопатия шейного уровня [3–5].

## Клиническая картина

Клинические синдромы шейной локализации во многом определяются особенностями строения шей-

ного отдела позвоночника: между С1 и С2 нет диска, С2 имеет зуб, который в патологических условиях может быть причиной компрессии структур позвоночника. В поперечных отростках шейных позвонков проходит позвоночная артерия. Ниже С3 позвонки соединяются с помощью унковертебральных суставов, структуры которых могут деформироваться и служить источником компрессии. На шейном уровне компрессии могут подвергаться корешки, сосуды, спинной мозг. При компрессии отдельных корешков можно наблюдать следующую клиническую картину. При поражении корешка С2 боль локализуется в затылочной области от большого затылочного отверстия до макушки; при поражении корешка С3 – в области ушной раковины, сосцевидного отростка, угла нижней челюсти, наружной части затылка. При поражении корешка С3 – боли в соответствующей половине шеи. При поражении корешка С4 – боли в области надплечья, ключицы. Также при поражении корешка С4 возможны атрофия трапециевидной, ременной и длинной мышц головы и шеи; возможны кардиалгии. При поражении корешка С5 – боли в области шеи, надплечья, латеральной поверхности плеча, слабость и атрофия дельтовидной мышцы. Поражение корешка С6 дает боль в шее, лопатке, надплечье, иррадирующую по радиальному краю руки к большому пальцу, слабость и гипотрофию двуглавой мышцы плеча, снижение рефлекса с сухожилия этой мышцы. Поражение корешка С7 дает боль в шее и лопатке, распространяющуюся по наружной поверхности предплечья ко II и III пальцам кисти, слабость и атрофию трехглавой мышцы плеча, снижение рефлекса с ее сухожилия. Следует отметить, что поражение корешка С7 наблюдается примерно в 60% случаев шейной радикулопатии, чаще всего в связи с грыжей диска С6–С7. Поражение корешка С8 отмечается примерно в

Таблица 1. Клинические проявления поражения нижних шейных и верхнего грудного спинномозговых корешков

Корешки/Признаки	С5	С6	С7	С8	T1
Локализация боли	Наружная поверхность плеча	Боковая поверхность предплечья и кисти, I–II пальцы	Задняя поверхность плеча и предплечья до II–III пальцев	Внутренняя поверхность предплечья, кисти, до IV–V пальцев	Внутренняя поверхность плеча и предплечья, подмышечная область
Снижение чувствительности	Верхняя часть наружной поверхности плеча (над дельтовидной мышцей)	I–II пальцы, боковая поверхность кисти и предплечья	I–III пальцы, задняя поверхность кисти и предплечья	IV–V пальцы, внутренняя поверхность кисти и предплечья	Внутренняя поверхность плеча и верхней части предплечья, подмышечная впадина
Сниженный рефлекс	Рефлекс с двуглавой мышцы плеча	Рефлекс с двуглавой мышцы плеча	Рефлекс с трехглавой мышцы плеча	Нет	Нет
Парез	Отведение и наружная ротация плеча, частично – сгибание предплечья	Сгибание и внутренняя ротация предплечья, частично – разгибание кисти	Разгибание плеча, разгибание кисти и пальцев, частично – сгибание кисти	Сгибание и разведение пальцев	Разведение пальцев
Возможная локализация грыжи диска	С4–С5	С5–С6	С6–С7	С7–Т1	Т1–Т2

10% случаев шейной радикулопатии и чаще вызвано грыжей диска С7–Т1. При поражении корешка С8 боль от шеи распространяется по внутреннему краю предплечья к V пальцу кисти, снижение карпорадиального рефлекса. Парез может захватить поверхностный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца, глубокий сгибатель I–IV пальцев, квадратный пронатор, короткую мышцу, отводящую большой палец, мышцу, противопоставляющую большой палец, все червеобразные мышцы, локтевой сгибатель кисти, мышцу, отводящую мизинец, мышцу, противопоставляющую мизинец, сгибатель мизинца, межкостные мышцы, мышцу, приводящую большой палец, разгибатель мизинца, локтевой разгибатель кисти, длинную мышцу, отводящую большой палец, короткий и длинный разгибатели большого пальца и разгибатель указательного пальца. В целом слабость мышц кисти наблюдается только при поражении корешка С8. Может снижаться рефлекс со сгибателей пальцев. Из-за поражения симпатических волокон, следующих к верхнему шейному ганглию, возможен ипсилатеральный синдром Горнера [6].

При радикулопатии корешковая боль сопровождается другими признаками дисфункции корешка в виде нарушений чувствительности (ощущение онемения, парестезии, дизестезии, аллодиния, гиперпатия, гипералгезия) в соответствующем дерматоме, выпадения глубоких рефлексов, мышечной слабости.

### Диагностика

При подозрении на опухоль или инфекционный процесс необходимы общий анализ крови и скорости оседания эритроцитов. Другие исследования крови рекомендуются только при подозрении на какое-либо первичное заболевание – например, анкилозирующий спондилит или миелому (анализ на антиген HLA-B27 и электрофорез белков сыворотки соответственно). Для выявления остеопоротических поражений костей определяют уровни кальция, фосфатов и активность щелочной фосфатазы.

При болях в шейном отделе позвоночника проводится рентгенография данного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях. При этом основной целью рентгенографии шейного отдела является исключение таких причин боли, как опухоль, спондилит или остеопороз. Для выявления метастазов в позвоночник проводится радиоизотопная остеосцинтиграфия, при подозрении на компрессию спинного мозга – миелография. У лиц среднего и пожилого возраста при рецидивирующих болях в спине наряду с онкопатологией необходимо исключать остеопороз, особенно у лиц женского пола в постменопаузальном периоде (остеоденситометрия).

При неясности картины можно дополнить проведенное рентгенологическое исследование проведением магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) [3]. Верифицировать грыжу диска можно с помощью КТ и особенно с помощью МРТ. В то же время КТ лучше выявляет стеноз межпозвоночного отверстия, остеофиты, оссификацию задней продольной связки. Однако при интерпретации данных визуализации важно учитывать, что примерно у 2/3 лиц, никогда не испытывавших боли, эти методы исследования выявляют те или иные изменения в позвоночнике, нередко на нескольких уровнях. У 57% обследованных, не имеющих боли в шее, обнаруживается грыжа диска, в 26% случаев – стеноз позвоночного канала, у 7% – нейровизуализационные признаки сдавления спинного мозга. В связи с этим важно оценивать соотношение клинических и нейровизуализационных данных. МРТ шейного отдела абсолютно показана лишь при планировании оперативного вмешательства (обычно не ранее 6 нед), наличии признаков сдавления

спинного мозга, а также при подозрении на инфекционное, опухолевое, воспалительное поражение позвоночника.

Данные электронейромиографии редко имеют практическую значимость при вертеброгенной радикулопатии, но иногда важны в дифференциальной диагностике с поражением периферического нерва или сплетения. Скорость проведения возбуждения по двигательным волокнам у пациентов с радикулопатией обычно остается нормальной даже при выявлении слабости в пораженном миотоме, так как только часть волокон в пределах нерва оказывается поврежденной. Если поражено более 50% двигательных аксонов, отмечается снижение амплитуды М-ответа в мышцах, иннервируемых пораженным корешком. Для вертеброгенной радикулопатии особенно характерно отсутствие F-волн при нормальной амплитуде М-ответа с соответствующей мышцей. Скорость проведения по чувствительным волокнам при радикулопатии также остается нормальной, поскольку поражение корешка (в отличие от поражения нерва или сплетения) происходит проксимальнее спинномозгового ганглия. Некоторую ценность в дифференциации радикулопатии и поражении периферических нервов имеют данные игольчатой электромиографии. Например, для радикулопатии С7 характерны признаки денервации в трехглавой мышце плеча, тогда как соседние мышцы, иннервирующиеся из прилежащих сегментов (например, двуглавая мышца плеча, иннервируемая корешком С6, и разгибатель указательного пальца, иннервируемый корешком С8), остаются интактными [7].

### Дифференциальный диагноз

При болевых феноменах в шейном отделе позвоночника, связанных с компрессией корешков, необходимо проведение дифференциальной диагностики со следующими заболеваниями и патологическими состояниями: недискогенными болями в результате растяжения связок шеи, артритом шейного отдела позвоночника или плечевого сустава, компрессионным переломом тела позвонка, ревматоидным артритом, врожденными пороками развития основания черепа (например, базилярная инвагинация, платибазия), плечевой плексопатией, синдромом запястного туннеля (карпальный туннельный синдром) или невропатией, инфекцией позвонка/межпозвоночного диска, манжетным разрывом мышцы-ротатора, расслоением сонной или позвоночной артерии, ишемией/инфарктом миокарда, тендинитом сухожилий локтевого сустава [8].

Более редкими причинами болевых феноменов в шейном отделе позвоночника бывают опоясывающий герпес, сахарный диабет, экстра- и интраспинальные опухоли, васкулиты, саркоидоз, которые могут быть исключены при тщательном общем и неврологическом осмотре, но иногда лишь с помощью дополнительных методов исследования. Например, первичная опухоль спинномозгового нерва может проявляться корешковой болью, однако она обычно возникает на фоне выраженной утраты чувствительности в соответствующем дерматоме. Корешки С8 и Т1 редко вовлекаются при дегенеративно-дистрофическом поражении позвоночника, поэтому при выявлении их поражения следует в первую очередь исключать рак верхушки легкого (особенно при наличии на стороне поражения синдрома Горнера).

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать, что боль в шее и руке, связанная с поражением спинномозгового корешка или других невралических структур, прежде всего характеризуется особыми дескрипторами боли, указывающими на ее возможный невропатический характер (боль может носить острый пароксизмальный пронизывающий характер либо бывает стойкой жгучей, зудя-

щей, охлаждающей, иногда глубинной и ноющей, может сопровождаться ощущением прохождения тока и парестезиями). Кроме того, она локализуется в зоне иннервации соответствующей структуры (при поражении корешка – в зоне дерматома) и сопровождается изменением чувствительности (по типу гипестезии, гипералгезии, аллодинии, гиперпатии) в этой же зоне. Боль в шее, не иррадирующая в руку, а также боль в плечевом поясе и проксимальном отделе руки нехарактерны для шейной радикулопатии. Боль в руке, не сопровождающаяся изменением чувствительности и другими неврологическими симптомами, чаще бывает обусловлена поражением суставных и мягких тканей (артрозами, энтезопатиями, плечелопаточной периаартропатией, миофасциальным синдромом и др.), сосудов верхних конечностей, а также соматическими заболеваниями, вызывающими отраженные боли (например, стенокардией).

Также существенные диагностические затруднения вызывает диагностика плечелопаточного периаартроза, преимущественно связанного с патологией мягких периартикулярных тканей. Выделяют несколько вариантов плечелопаточной периаартропатии: 1) при тендините ротаторной манжетки боль бывает диффузной или ограничивается латеральной поверхностью плеча; наиболее болезненно отведение плеча, но бывают болезненны и другие движения, например поднятие плеча; при пальпации болезненность выявляется в субакромиальной области; 2) при распространении воспаления с манжетки на субакромиальную сумку возникает субакромиальный бурсит; 3) тендинит двуглавой мышцы проявляется болью в плече и болезненностью сухожилия мышцы, которые пальпируются при наружной ротации плеча по его передней поверхности. Болезненны также сгибание предплечья и супинация против сопротивления; 4) артрит акромиально-ключичного сустава проявляется диффузной болью, которая усиливается при поднятии руки, а также болезненностью в области сустава; 5) адгезивный капсулит – конечная стадия любой патологии плечелопаточных тканей, а также неврологических заболеваний, ограничивающих движение в плечевом суставе. Он проявляется диффузной болью в плече, ограничением как активных, так и пассивных движений в плечевом суставе. Локальная боль в области локтя, как правило, не имеет вертеброгенной природы и чаще вызвана миофасциальным синдромом, туннельной невропатией (например, поражением поверхностной ветви лучевого нерва), эпикондилитом, артрозом локтевого сустава или бурситом локтевого отростка [7].

### **Лечение**

В комплекс лечебных мероприятий включаются: медикаментозная терапия, физиотерапевтические процедуры, лечебная физическая культура, мануальная терапия, ортопедические мероприятия (ношение бандажей и корсетов), психотерапия, санаторно-курортное лечение [3]. Возможно местное применение умеренного сухого тепла или (при остро возникшей механической боли) холода (грелка со льдом на поясницу до 15–20 мин 4–6 раз в день).

### **НПВП**

В период острой боли кроме немедикаментозных средств обязательно требуется подключение лекарственной терапии, и прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые широко применяются в клинической практике уже более 100 лет (немецкий химик F.Hoffman сообщил об удачном синтезе стабильной формы ацетилсалициловой кислоты, пригодной для применения в лекарственных целях в 1897 г.). В начале 1970-х годов английский фармаколог J.Vane показал, что фармакологическое дей-

**Таблица 2. Основные методы терапии болевых феноменов в шейном отделе позвоночника**

Немедикаментозные	Медикаментозные	Хирургические
1. Обучение пациентов и их социальная поддержка. 2. Лечебная физкультура, в первую очередь упражнения, направленные на укрепление мышц шейного отдела позвоночника. 3. Применение вспомогательных ортопедических средств (шейный воротник, корсет, бандаж). 4. Физиотерапия. 5. Массаж. 6. Иглорефлексотерапия. 7. Вытяжение. 8. Мануальная терапия.	1. Локальная терапия: 1) Блокады с местными анестетиками, кортикостероидами. 2) Пластырь с лидокаином пролонгированного высвобождения (Версатис). 3) Мази, кремы, гели, содержащие НПВП и местно-раздражающие вещества. 2. Системная терапия: 1) НПВП; 2) простые анальгетики; 3) мышечные релаксанты; 4) хондропротекторы: • хондроитин сульфат; • глюкозамина сульфат; • глюкозамина гидрохлорид; 5) сосудистые препараты: • антиагреганты; • ангиопротекторы; • веноτονники.	Тип оперативного вмешательства определяется врачом-нейрохирургом

ствии ацетилсалициловой кислоты обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента синтеза простагландинов (Нобелевская премия в области физиологии и медицины 1982 г. «За открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ»).

Как выяснилось позже, ЦОГ имеет разновидности, одна из которых в большей степени отвечает за синтез простагландинов – медиаторов воспаления, а другая – за синтез защитных простагландинов в слизистой оболочке желудка. В 1992 г. были выделены изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Рабочая классификация НПВП делит их на четыре группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ингибиторы ЦОГ-2 является достаточно условным): селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты); неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП); преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид); специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) [9–12]. При этом применение НПВП при болевых феноменах в нижней части спины ограничивается риском развития серьезных побочных эффектов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (язвообразование, желудочно-кишечное кровотечение, гепатотоксичность) [10].

**Местные анестетики/пластырь с лидокаином**

Оптимальным вариантом купирования болевого синдрома при наличии болевых феноменов в шейном отделе позвоночника является применение местных анестетиков – прежде всего пластыря с лидокаином, зарегистрированного под торговым названием Версатис, который, согласно международным рекомендациям, является препаратом выбора для терапии нейропатической боли. Пластырь выпускается в виде пластин размером 10×14 см, которые содержат 700 мг лидокаина. Лидокаин, постепенно высвобождающийся из пластины, создает клинически значимую концентрацию в поверхностных слоях кожи, где находятся болевые и температурные рецепторы [13, 14]. При трансдермальной диффузии в ткани лидокаин избирательно воздействует на участки нервных волокон и болевых рецепторов, отличающиеся повышенной плотностью активированных натриевых каналов. Лидокаин блокирует избыточное поступление ионов натрия внутрь нервного волокна и таким образом снижает его био-

электрическую активность, что сопровождается уменьшением генерации болевых импульсов с периферии, снижением скорости проведения импульсов по ноцицептивным А-дельта и С-волокнам, уменьшением количества эктопических импульсов и патологического болевого потока [14–16]. Механизм лечебного эффекта пластыря не ограничивается действием лидокаина: пластина выполняет роль механического барьера, который препятствует раздражению участка кожи с измененной чувствительностью (аллодиния), и, кроме того, оказывает легкое охлаждающее действие [17]. Пластырь приклеивают на кожу в области боли 1 раз в сутки на период 12 ч. Обезболивающий эффект проявляется в течение 30 мин после прикрепления пластины, усиливается в течение 4 ч и сохраняется на протяжении всего времени, пока пластина прикреплена к коже. После снятия пластыря эффект сохраняется в течение 12 ч. Таким образом, аппликация Версатиса 1 раз в день обеспечивает непрерывную аналгезию в течение суток. Лидокаин практически не проникает в глубокие слои кожи, где проходят кровеносные сосуды, и в минимальной степени попадает в системный кровоток. Таким образом, важнейшим преимуществом применения лидокаина в форме пластыря является отсутствие системного действия, что обеспечивает безопасность лечения. При длительном использовании Версатиса концентрация действующего вещества в плазме крови остается стабильной (отсутствует эффект накопления) [18]. Благодаря отсутствию системного эффекта препарат не вступает в лекарственное взаимодействие, что позволяет назначать его пациентам с сопутствующими заболеваниями, а также использовать в комбинации с НПВП, миорелаксантами, кортикостероидами и другими средствами, применяющимися для лечения хронической боли. Более того, назначение Версатиса позволяет снизить дозу анальгетиков или даже отменить их, что повышает безопасность лечения. Применение Версатиса показано больным с центральной и периферической нейропатической болью и скелетно-мышечными болями при наличии нейропатического компонента (боль в пояснично-крестцовой области и шейном отделе позвоночника, миофасциальный синдром, артралгия при остеоартрозе). В открытом исследовании, проведенном D.Fishbain и соавт., пластырь с лидокаином применялся в течение 3 дней у 114 пациентов с хронической болью в спине продолжительностью не менее 6 мес. Клиническое

улучшение наблюдалось в 76,3% случаев, при этом наибольший эффект был отмечен у пациентов с ночными болями, у больных с иррадиацией боли в копчиковую область и нижнюю конечность (когда пластины размещались не на уровне поясничной области) [19]. R.Hines и соавт. отметили положительный эффект пластыря с лидокаином у пациентов с хронической болью в спине, резистентных к традиционным терапевтическим воздействиям [20]. Уменьшения боли и улучшения подвижности удалось добиться у 2/3 пациентов с миофасциальным синдромом разной локализации [21]. В открытом 6-недельном исследовании, проведенном J.Gimblett и соавт., пластырь с лидокаином применяли у 125 пациентов с умеренной и интенсивной болью в пояснице без иррадиации ниже середины ягодичной разницы продолжительности. К концу исследования интенсивность острой и подострой боли в спине (продолжительностью менее 3 мес) снизилась более чем наполовину, интенсивность хронической боли продолжительностью от 3 до 12 мес уменьшилась более чем на 1/4, интенсивность хронической боли длительностью более 12 мес – примерно на 1/3. У пациентов с хронической болью в спине применение пластыря с лидокаином привело к улучшению основных показателей качества жизни более чем на 1/3: общей активности, настроения, способности передвигаться, работоспособности, взаимоотношений с другими людьми, сна [22]. В исследованиях отмечена исключительно высокая безопасность применения пластыря с лидокаином [23–25]. Частота побочных эффектов в группе больных, применявших пластырь с лидокаином, была примерно одинаковой или ниже, чем в группе плацебо [26–28].

### Миорелаксанты

При болевых феноменах в области шеи, верхних конечностей, при наличии мышечных спазмов используют миорелаксанты – например, толперизон, который влияет на ретикулярную формацию ствола мозга, прекращает мышечные спазмы, уменьшает контрактуры, снижает мультисинаптическую рефлекторную активность, преодолевая спинальный автоматизм [29, 30]. Также важнейшее значение в фармакотерапии поражений шейного отдела позвоночника (шейно-плечевой радикулопатии) имеет и применение современных хондропротекторов.

Кроме того, при хроническом болевом синдроме необходим комплексный психофизиологический подход, учитывающий значение как периферических, так и психологических факторов в происхождении боли. Рациональная психотерапия должна включать коррекцию представлений пациента о природе боли, объяснение плана лечебных мероприятий и важности каждого из компонентов терапии, разъяснение важности дозированной физической активности для ослабления боли, «настройку» ожиданий пациента и достижение «малых» целей, обучение приемам релаксации.

### Физиотерапия и лечебная физкультура

В остром периоде показана иммобилизация шеи с помощью мягкого или полужесткого воротника (прежде всего в ночное время), срок которой должен быть ограничен несколькими днями.

После уменьшения боли и при отсутствии ночных болей для улучшения обменно-трофических процессов используют гальванизацию и лекарственный электрофорез, импульсную гальванизацию, фонофорез, диадинамотерапию, амплипульстерапию, магнитотерапию, лазеротерапию, лазероманнитотерапию, грязевые аппликации (озокерит, парафин, нафталан и др.), точечный, сегментарный, баночный массаж, рефлексотерапию, иглорефлексотерапию, электропунктуру, электроакупунктуру. Возможно назначение

радоновых, лекарственных, минеральных и жемчужных ванн, может использоваться гидротерапия. Могут использоваться методы лечебной физкультуры, когда с помощью специальных упражнений укрепляют определенные группы мышц и увеличивают объем движений.

### Санаторно-курортное лечение

При радикулоишемии с ангиоспазмами и сопутствующей гипертензией показаны сероводородные ванны; при венозной недостаточности – радоновые и другие воды.

Хирургическое вмешательство показано при симптомах сдавления спинного мозга (спондилогенной шейной миелопатии) и резко выраженном болевом синдроме (при четких признаках радикулопатии, подтверждении сдавления корешка с помощью МРТ или КТ-миелографии и неэффективности в течение 8 нед всего арсенала консервативного лечения). При этом в последние годы для декомпрессии шейных корешков и спинальных ганглиев разработаны более безопасные подходы с использованием микрохирургической техники, однако остается неясным, позволяет ли это расширить показания к оперативному вмешательству.

### Профилактика

Складывается из выявления гипермобильных лиц, сколиоза и других врожденных деформаций позвоночника в подростковом возрасте и устранения факторов прогрессирования деформаций, а также оптимизации эргономических показателей рабочего места, в том числе и у офисных работников [1, 3, 4]. В качестве основных противопоказаний при приеме на работу, связанную с перенапряжением опорно-двигательного аппарата, шейного отдела позвоночника, провоцирующих развитие и прогрессирование болевых феноменов, являются заболевания опорно-двигательного аппарата с нарушением функции, хронические заболевания периферической нервной системы, облитерирующий эндартериит, синдром и болезнь Рейно, периферические сосудистые ангиоспазмы.

### Литература

1. Попелянский ЯЮ., Штутьман ДР. Боли в шее, спине и конечностях. Болезни нервной системы. Под ред. НН Яхно, ДР Штутьмана. М.: Медицина, 2001; с. 293–316.
2. Шостак НА, Клименко АА, Правдюк НГ. Боль в спине – некоторые аспекты диагностики и лечения. Рус. мед. журн. 2006; 14 (2): 1–3.
3. Штутьман ДР, Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2005; с. 70–90.
4. Левин О.С. Диагностика и лечение боли в шее и верхних конечностях. Рус. мед. журн. 2006; 9: 713–9.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. АМ Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 1999; с. 217–83.
7. Мухин НА, Косарев В.В., Бабанов С.А., Фолин В.В. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
8. Карлов ВА. Неврология. Руководство для врачей. М.: МИА, 1999.
9. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000.
10. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006.
11. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J 2006; 27 (14): 1657–63.
12. Senna GE, Passalacqua G, Dama A et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2003; 35 (10): 393–6.
13. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Борзес, 2007; с. 192.
14. Левин О.С. Применение трансдермальной терапевтической системы с лидокаином в лечении болевых синдромов. Cons. Med. 2007; 9 (2): 51–9.
15. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004; с. 144.

16. Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004; 64: 937–47.
17. Galer BS, Gammitoni AR, Oleka N et al. Use of the lidocaine patch 5% in reducing intensity of various pain qualities reported by patients with low-back pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (S2): 5–12.
18. Gammitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5% with. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 2215–20.
19. Fishbain DA, Lewic JE, Cole B et al. Lidocaine 5% patch: open-label naturalistic chronic pain treatment trial and prediction of response. *Pain Med* 2006; 7: 16–20.
20. Himes R, Keamy D, Moscovitz MH et al. Use of lidocaine patch 5% for chronic low back pain. *Pain Med* 2002; 3: 361–5.
21. Gammitoni AR, Alvarez NA. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%. A targeted peripheral analgesics. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 111–7.
22. Gimbell J, Linn R, Hale M et al. Lidocaine Patch Treatment in Patients with Low Back Pain: Results of an Open-Label, Nonrandomized Pilot Study. *Am J Ther* 2005; 12: 311–9.
23. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Трансдермальная терапевтическая система с лидокаином – новый подход к лечению периферической нейропатической боли. *Cons. Med.* 2006; 8: 61–4.
24. Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004; 64: 937–47.
25. Galer BS, Gammitoni AR. More Than 7 Years of Consistent Neuropathic Pain Relief in Geriatric Patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 628.
26. Barbano RL, Herrmann DN, HartGouveau S et al. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004; 61: 914–8.
27. Galer BS, Jensen MP, Ma T et al. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002; 18: 297–301.
28. Wasner G, Kleinert A, Binder A et al. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *J Neurology* 2005; 252: 677–86.
29. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. М.: ИНФРА-М; Вузовский учебник, 2012.
30. Анянцьева Л.П., Подчуфарова Е.В. Современные противоболевые средства. М., 2005.

## Сравнительная эффективность препарата Хондроксид® Максимум (крема для наружного применения) и инъекционной формы глюкозамина сульфата (Дона) у пациентов с гонартрозом

С.А.Лапшина<sup>1,2</sup>, М.А.Афанасьева<sup>2</sup>, Е.В.Сухорукова<sup>2</sup>, З.Н.Нигматуллина<sup>3</sup>, Г.Ф.Мингалеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России;

<sup>2</sup>ГАУЗ Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань;

<sup>3</sup>ГАУЗ Городская клиническая больница №7, Казань

**О**стеоартроз (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся первичной дегенерацией суставного хряща с последующим изменением суставных поверхностей, субхондральной кости, разрастанием краевых остеофитов и развитием деформаций [1].

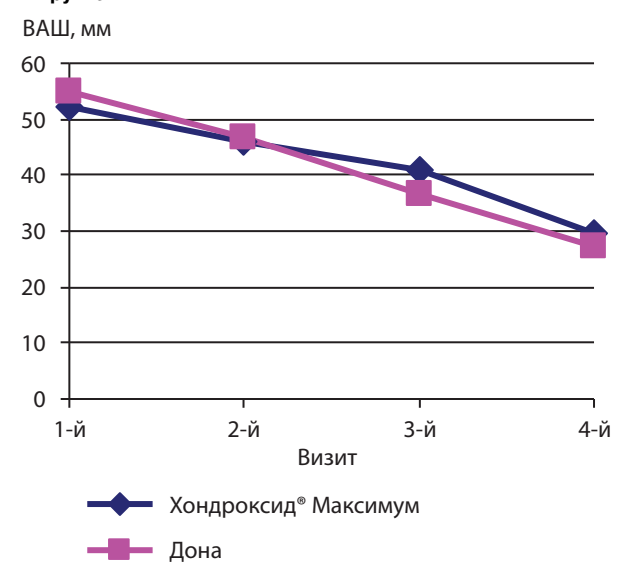
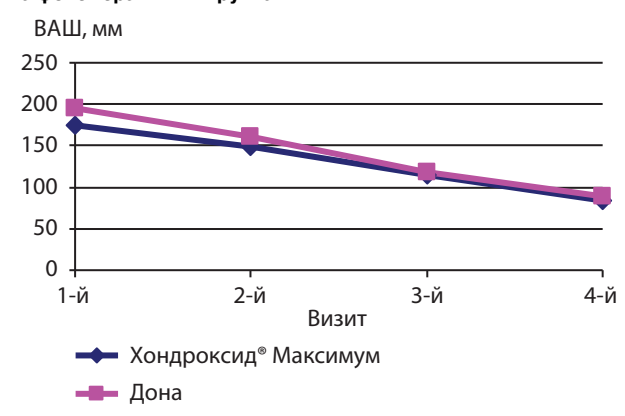
ОА – самое распространенное среди заболеваний опорно-двигательного аппарата. По данным Всемирной организации здравоохранения ОА страдают около 4% населения земного шара, а в 10% случаев он является причиной инвалидности. Заболевание приводит к ухудшению качества жизни пациентов и к значительным финансовым затратам со стороны как пациента, так и общества в целом. Экономический ущерб, связанный с заболеваемостью ОА, в ряде стран составляет от 1 до 2,5% валового национального продукта, включая как прямые затраты на медицинское обслуживание, так и потери вследствие утраты трудоспособности [2, 3].

Это заболевание является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца, и самым частым показанием для эндопротезирования суставов. По данным многоцентровых эпидемиологических исследований, распространенность ОА среди населения бывшего СССР составляла 6,4% и коррелировала с возрастом. По данным ревматологов Европы и США, на долю этого заболевания приходится до 70% всех ревматических болезней.

ОА коленного сустава – гонартроз – составляет 33,3% от всех случаев ОА (2-е место по частоте после ОА тазобедренного сустава) [1]. Около 10% населения старше 55 лет имеют признаки ОА коленных суставов, при этом у 25% страдающих гонартрозом развивается выраженная инвалидизация [4]. В отчете Всемирной организации здравоохранения о социальных последствиях ОА коленных суставов указывается, что он занимает 4-е место среди причин нетрудоспособности у женщин и 8-е – у мужчин [5]. Ежегодная частота артропластических операций среди пациентов старше 65 лет, страдающих гонартрозом, составляет 0,5–0,7 на 1 тыс. населения [6].

Терапия ОА проводится в двух направлениях – применение анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), быстро снимающих боль и воспаление в суставах, и назначение лекарств, направленных на замедление разрушения хряща и прогрессирования заболевания (глюкозамина сульфат и хондроитин сульфат). Симптоматическое действие НПВП позволяет снизить интенсивность болевого синдрома (БС), однако, обладая негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт, они не предотвращают деструктивные изменения хрящевой и субхондральной кости. Рекомендующий в руководствах парацетамол в низких дозах слабо влияет на купирование БС, а повышение доз резко увеличивает риски серьезных осложнений терапии. В России накоплен достаточно



**Рис. 1. Динамика боли при ходьбе по ВАШ на фоне терапии в 2 группах.****Рис. 2. Динамика суммарного показателя боли WOMAC (ВАШ) на фоне терапии в 2 группах.****Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОА**

Критерии	Группа препарата Хондроксид® Максимум (n=20)	Группа препарата Дона (n=20)	p
Пол			
Мужчины	1 (5%)	1 (5%)	>0,05
Женщины	19 (95%)	19 (95%)	
Средний возраст, лет	56,96±9,56	56,34±6,43	>0,05
Средняя длительность заболевания, годы	6,55±2,88	6,9±2,89	>0,05
Рентгенологическая стадия гонартроза (по J.Kellegren и J.Lawrence)			
II	16 (80%)	15 (75%)	>0,05
III	4 (20%)	5 (25%)	>0,05

большой опыт использования препаратов на основе глюкозамина сульфата. Глюкозамина сульфат обладает хондропротективными свойствами, снижает дефицит гликозаминогликанов в организме, является специфическим субстратом и стимулятором синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов. Глюкозамина сульфат способствует восстановлению хрящевых поверхностей периферических суставов и суставов позвоночника, обладает противовоспалительными и анальгезирующими свойствами, уменьшает боль и потребность в приеме НПВП, угнетает образование супероксидных радикалов и ферментов, повреждающих хрящевую ткань (коллагеназы и фосфолипазы). Оригинальным решением возможности применения препаратов глюкозамина сульфата явилось создание лекарственных

форм для наружного применения. При использовании препаратов с хондропротективными свойствами эффект обычно наступает через 4–8 нед от начала лечения. Этот эффект выражается не только в замедлении деструкции хряща, но и в уменьшении БС. Также следует подчеркнуть, что при их приеме не зарегистрировано тяжелых побочных реакций.

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности препарата Хондроксид® Максимум, крема для наружного применения, при лечении ОА коленного сустава. Эффективность терапии препаратом Хондроксид® Максимум сравнивалась с данными, полученными в ходе терапии препаратом Дона, раствором для внутримышечного введения, у группы пациентов с аналогичным диагнозом по стандартной схеме лечения.

Проведено комплексное обследование 40 пациентов с ОА коленных суставов и выраженным БС в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст – 56,7±8,2 года), из них 38 (95%) женщин и 2 (5%) мужчины. У всех больных имел место верифицированный диагноз ОА коленного сустава, гонартроз (критерии R.Altman, 1995). Длительность заболевания варьировала от 2 до 15 лет (средний «стаж» составил 6,7±2,9 года). Рентгенологическая стадия гонартроза по J.Kellegren и J.Lawrence определена как II – у 30 (75%) пациентов, III – у 10 (25%) человек.

Выявлена сопутствующая патология: артериальная гипертензия – у 24 (60%), ишемическая болезнь сердца – у 12 (30%), хронический гастродуоденит – 28 (70%), варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 22 (55%).

На момент осмотра НПВП принимали все 40 (100%) пациентов.

Пациенты были поделены на 2 группы по 20 человек, сопоставимые по основным параметрам (табл. 1). Первая группа получала местно Хондроксид® Максимум по 3 см крема на область пораженного сустава до 3 раз в день в течение месяца. «Целевым» считался сустав с максимальной болезненностью на момент начала исследования. Вторая группа получала препарат Дона внутримышечно, 1 раз в день 3 раза в неделю в течение месяца. Эффективность терапии определяли согласно динамике показателей суставного синдрома в «целевом» коленном суставе. Оценивались следующие показатели: интенсивность боли в суставе в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (динамика суммарного индекса и отдельных показателей – боль, скованность и функциональная недостаточность сустава), потребность в НПВП (ибупрофен). Также, согласно предложенному дизайну исследования, оценивалась эффективность терапии по мнению пациента и врача (хорошая; удовлетворительная; без эффекта; ухудшение). Оценка данных клинических параметров производилась при первичном осмотре и еженедельно в течение 1 мес. Кроме того, в этот период осуществлялся мониторинг нежелательных явлений. Переносимость препарата считалась хорошей при отсутствии нежелательных явлений или незначительной их выраженности, не требующей изменения дозы препарата или его отмены; удовлетворительной – при наличии побочных эффектов легкой или умеренной выраженности, требующих уменьшения дозы препарата; неудовлетворительной – при значительной выраженности побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). В описательных статистиках данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение признака,  $SD$  – среднее квадратическое (стандартное) отклонение. Для сравнения двух групп по количественному признаку использовался t-критерий Стьюдента.

**Таблица 2. Динамика количественных показателей суставного синдрома на фоне терапии препаратами Хондроксид® Максимум местно и Дона внутримышечно**

Показатели	Группа препарата Хондроксид® Максимум (n=20)		Группа препарата Дона (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боль при пальпации по ВАШ, мм	52,54±9,87	23,69±10,2*#	51,26±9,19	31,94±13,91*
Боль при ходьбе по ВАШ, мм	52,25±12,7	29,75±16,23*	55±9,8	27,25±12,18*
Боль при подъеме по лестнице по ВАШ, мм	60,3±12,31	29,6±15,38*	64,45±8,505	33,45±13,48*
WOMAC, суммарный индекс, баллы	829±191	404,3±274,15*	893,5±220,7	433,1±282,16*
Время прохождения 15 м, с	29,6±12,18	18±6,1*	30,7±12,21	18,25±5,225*
Недельная потребность в приеме НПВП (ибупрофен), мг	3480±1200	180±255*	4250±1325	240±384*

\* $p < 0,05$  – достоверность различий показателей в каждой группе до и после лечения; # $p = 0,06$  – достоверность различий показателей в группе после лечения препаратами Хондроксид® Максимум местно и Дона внутримышечно.

**Таблица 3. Динамика количественных показателей суставного синдрома на фоне терапии препаратами Хондроксид® Максимум (крем для наружного применения) и Дона внутримышечно**

Показатели	Динамика изменений показателей за 1 мес терапии, %	
	группа препарата Хондроксид® Максимум (n=20)	группа препарата Дона (n=20)
Интенсивность боли по ВАШ, мм	54,4±21,8	56,5±17,7
Оценка утренней скованности	64,3±24,5	70,6±21,9
Оценка функциональной недостаточности по ВАШ, мм	56,3±22,7	56,2±20,5
WOMAC, суммарный индекс, баллы	57,1±22,8	56,7±19,4

## Результаты

На момент включения все пациенты имели выраженный БС и ограничение объема движений в коленных суставах (табл. 2).

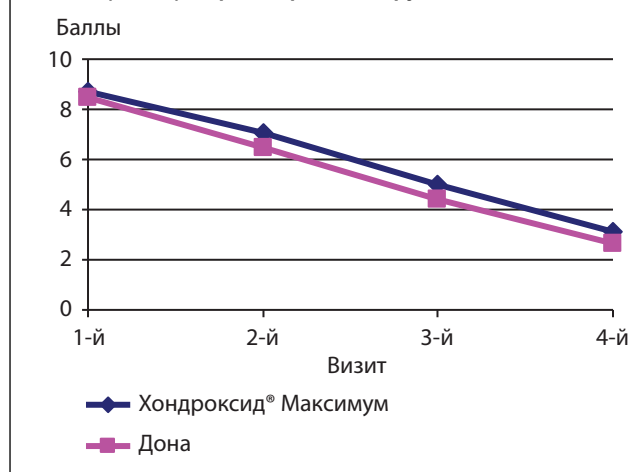
Первый эффект в виде уменьшения боли у пациентов, получающих как Хондроксид® Максимум, крем для наружного применения, так и Дону внутримышечно, зарегистрирован на 7–10-й день от начала терапии.

Через 1 мес терапия в двух группах была эффективна у всех пациентов. При сравнении индекса WOMAC в обеих исследуемых группах наиболее динамичным оказался показатель, характеризующий уменьшение выраженности БС. На фоне лечения наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение боли при ходьбе по ровной местности, подъеме по лестнице, болезненности суставов при пальпации (см. табл. 2, рис. 1, 2). Статистически значимой разницы в динамике показателей между группами не получено. Однако имелась тенденция к более значимому ( $p = 0,06$ ) снижению болезненности при пальпации на фоне терапии препаратом Хондроксид® Максимум, что объясняется его локальным нанесением на болезненные участки, для получения статистической достоверности требуется большая группа наблюдения (см. табл. 2).

В обеих группах наблюдалось достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение двигательной активности, что выразилось в уменьшении времени прохождения расстояния в 15 м с 29,6±12,18 до 18±6,1 с и с 30,7±12,21 до 18,25±5,225 с в 1 и во 2-й группах соответственно (см. табл. 2).

Аналогично уменьшению боли отмечалось и уменьшение суммарного показателя скованности WOMAC, достигшее максимальных значений к 4-му визиту в обеих группах (рис. 3). В группе препарата Хондроксид® Максимум регресс данного показателя к 4-й неделе исследования составил более 64% (табл. 3).

В целом уменьшение суммарного индекса WOMAC, наблюдающееся в группе препарата Хондроксид® Мак-

**Рис. 3. Динамика суммарного показателя скованности WOMAC (баллы) на фоне терапии в 2 группах.**

симум к концу исследования, статистически не отличалась от группы сравнения и составило более 57% (в группе Доны – более 56%); см. табл. 3.

На фоне лечения в каждой группе наблюдалось четкое снижение средней потребности в НПВП более чем в 15 раз (см. табл. 2). Так, на фоне терапии препаратом Хондроксид® Максимум отказались от приема ибупрофена 15 (75%) человек, а 5 (25%) снизили дозу в 7–10 раз. В группе, получавшей Дону в инъекциях, через 1 мес не нуждались в приеме ибупрофена 16 (80%) пациентов, 4 человека снизили дозу в 3–5 раз от исходной.

Оценка показателей эффективности терапии проводилась на 1–4-м визитах. Динамика значений представлена на рис. 1–5.

В целом к 4-й неделе наблюдения улучшение по большинству показателей индекса WOMAC составило более 50% (54–70%), что соответствует хорошему эффекту терапии в двух группах (см. табл. 3).

Эффективность терапии кремом Хондроксид® Максимум была оценена пациентами как хорошая – 8 (40%) пациентов, удовлетворительная – 12 (60%), что сопоставимо с оценкой пациентами эффективности внутримышечного введения препарата Дона: 9 (45%) и 11 (55%) человек отметили хорошее и удовлетворительное действие соответственно (табл. 4). При оценке эффективности терапии врачом результаты были следующими: хорошая эффективность наблюдалась у 10 (50%) пациентов, получавших Хондроксид® Максимум, и 9 (45%) получавших Дону, удовлетворительная – у 10 (50%) и 11 (55%) соответственно (табл. 5).

Переносимость лечения в двух группах была хорошей. Серьезных нежелательных явлений, ухудшения течения сопутствующих заболеваний на фоне терапии не зарегистрировано. В группе препарата Хондроксид® Максимум 3 (15%) пациента отметили удовлетворительную переносимость, остальные – хо-

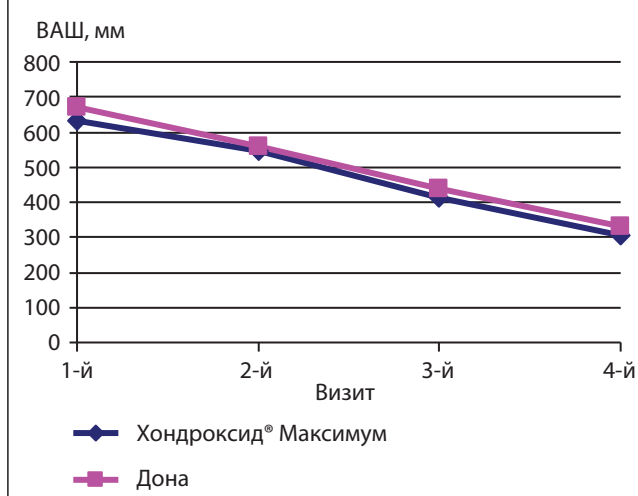
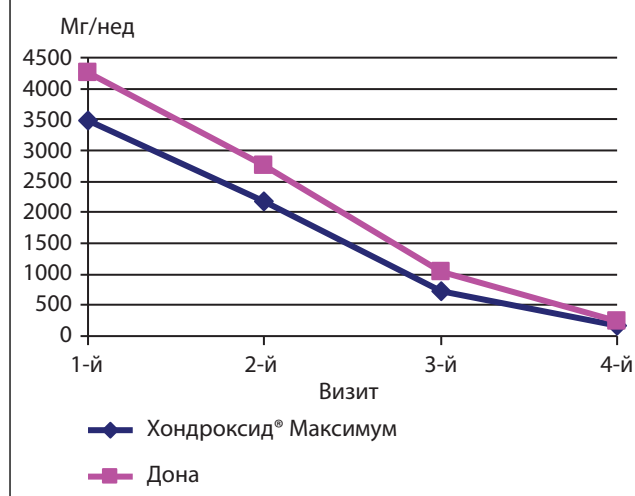


**Таблица 4. Эффект терапии препаратами Хондроксид® Максимум (крем для наружного применения) и Дона внутримышечно, по мнению пациента**

Визит	Хондроксид® Максимум (n=20)			Дона (n=20)		
	хороший	удовлетворительный	нет эффекта	хороший	удовлетворительный	нет эффекта
2-й	1 (5%)	14 (70%)	5 (25%)	0	15 (75%)	5 (25%)
3-й	6 (30%)	13 (65%)	1 (5%)	7 (35%)	13 (65%)	0
4-й	8 (40%)	12 (60%)	0	9 (45%)	11 (55%)	0

**Таблица 5. Эффект терапии препаратами Хондроксид® Максимум (крем для наружного применения) и Дона внутримышечно, по мнению врача**

Визит	Хондроксид® Максимум (n=20)			Дона (n=20)		
	хороший	удовлетворительный	нет эффекта	хороший	удовлетворительный	нет эффекта
2-й	1 (5%)	17 (85%)	2 (10%)	0	17 (85%)	3 (15%)
3-й	8 (40%)	11 (55%)	1 (5%)	7 (35%)	13 (65%)	0
4-й	10 (50%)	10 (50%)	0	9 (45%)	11 (55%)	0

**Рис. 4. Динамика суммарного показателя функциональной недостаточности WOMAC (ВАШ) на фоне терапии в 2 группах.****Рис. 5. Динамика недельной потребности в НПВП (ибупрофен) на фоне терапии в 2 группах.**

рошую (85%). В группе, получавшей Дону, у 1 (5%) пациента было небольшое покраснение в месте инъекции, 3 (15%) отметили удовлетворительную переносимость, остальные (80%) – хорошо.

### Выводы

По результатам наблюдения можно сделать вывод, что Хондроксид® Максимум, крем для наружного применения, является эффективным препаратом для симптоматического лечения ОА коленного сустава. Действие препарата проявляется в среднем на 7–10-й день терапии, а улучшение по большинству показателей индекса WOMAC, таких как интенсивность боли, утренняя скованность, функциональная недостаточность сустава, через 4 нед от начала терапии составило более 50%.

Проведенное клиническое исследование показало, что препарат Хондроксид® Максимум, крем для наружного применения, в сравнении с инъекциями Доны статистически не отличается по таким показателям, как интенсивность боли в суставе в покое и при движении (по ВАШ), индекс WOMAC (динамика суммарного индекса и отдельных показателей – боль, скованность и функциональная недостаточность сустава), что может служить выводом о сопоставимости клинических эффектов этих препаратов.

Выраженные анальгетический и противовоспалительный эффекты препарата способствуют уменьшению клинических проявлений гонартроза и снижению потребности в НПВП вплоть до полной их отмены.

Препарат Хондроксид® Максимум, крем для наружного применения, безопасен при длительном приеме,

в том числе у пациентов с серьезной сопутствующей патологией.

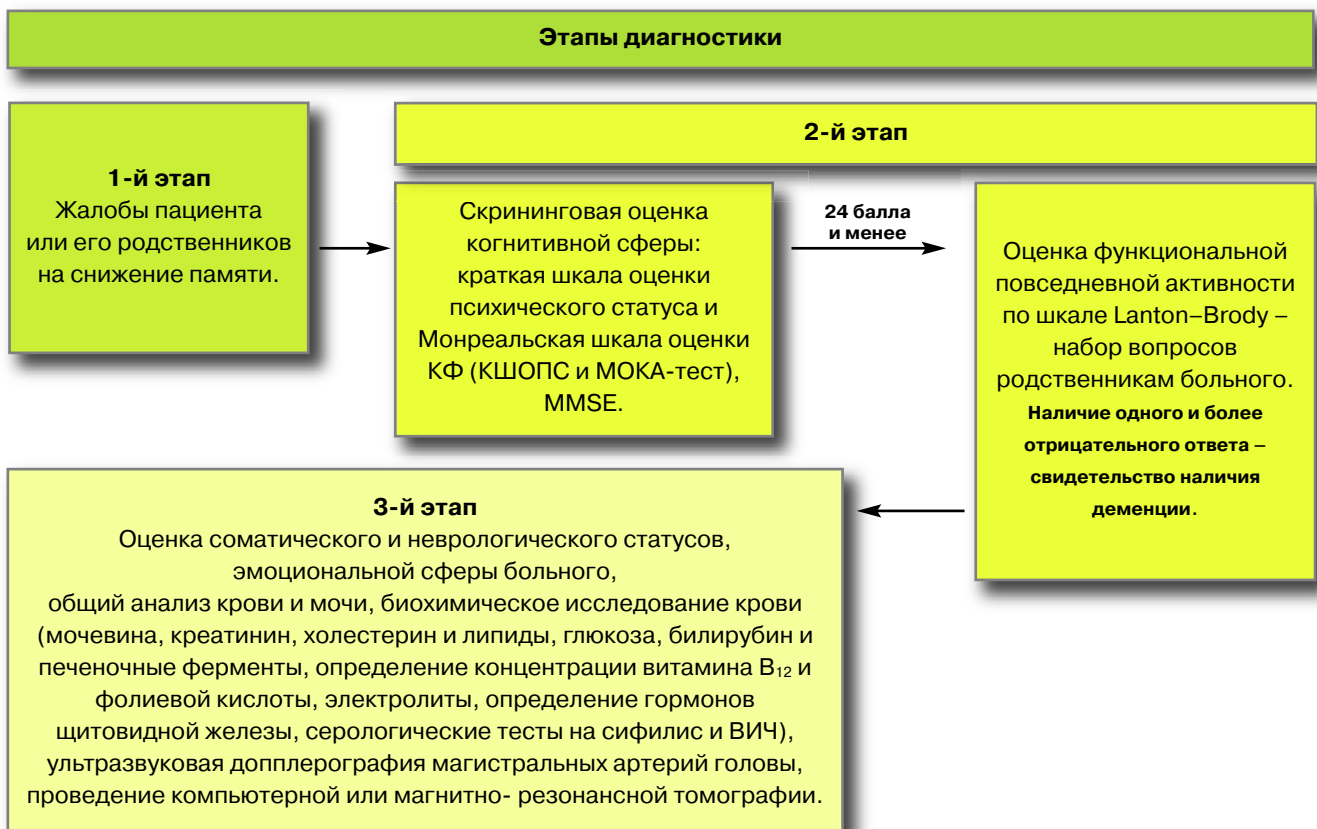
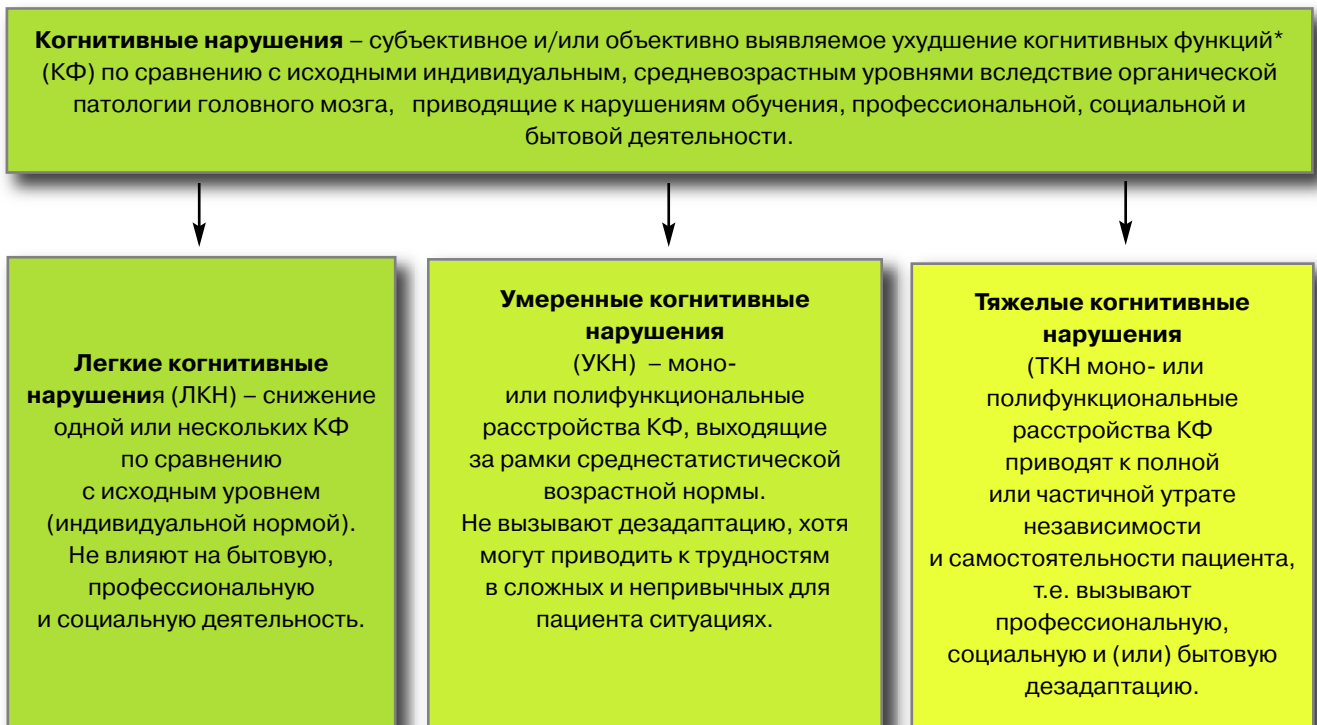
Отсутствие нежелательных явлений, хорошие анальгетические и противовоспалительные эффекты позволяют рекомендовать Хондроксид® Максимум, крем для наружного применения, к медицинскому применению в терапии ОА коленного сустава.

### Список использованной литературы

1. Балабанова Р.М., Шекишина Е.В. Здоровье. Для тех, кто лечит. 2005; 3: 32, 37.
2. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. и соавт. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: динамика статистических показателей за 5 лет (1994–1998 гг.). Научно-практич. ревматология. 2000; 2: 4–12.
3. Фоломеева О.М., Лобарева Л.С., Ушакова М.А. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. Научно-практич. ревматология. 2001; 1: 15–21.
4. Лила А.М. Остеоартроз коленных суставов: лечение с позиций доказательной медицины. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006; 1 (35): 38–44.
5. Коваленко В.Н., Борткевич О.Л. Остеоартроз. Практическое руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Морион, 2005.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESTISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145–5.
7. Fidelix TS, Soares B, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis (Review). Cochrane Musculoskeletal Group. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
8. Алексеевская Л.И., Архангельская Г.С., Давыдова А.Ф. и др. Отдаленные результаты применения Структума по материалам многоцентрового исследования. Терапевт. арх. 2003; 75: 82–6.



# Когнитивные нарушения сосудистого генеза: диагностика и терапия



\*Наиболее сложные функции головного мозга: память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование, контроль высшей психической деятельности.

## Принципы лечения

### ✓ Немедикаментозная терапия

Адекватная умственная и физическая нагрузки, активная социальная деятельность, нейропсихологическая реабилитация.

### ✓ Медикаментозная терапия

Этиологическое и патогенетическое лечение: гипотензивные средства, статины, антиагреганты, непрямые антикоагулянты, ноотропные препараты.

**Билобил®** – препарат растительного происхождения, оказывающий комплексное нейропротективное и антиоксидантное действия:

- множество оказываемых эффектов дает возможность избежать полипрагмазии;
- сложно передозировать, хорошо переносится, минимум побочных явлений.

### Фармакотерапевтические эффекты препарата Билобил®

#### ✓ Нейропротекторный

- Улучшение энергетического метаболизма нейронов, защита от гипоксии и ишемического повреждения
- Защита от перекисного окисления липидов и сохранение функции мембран
- Ингибирование нейронального апоптоза
- Защитное и терапевтическое действие при отеке мозга
- Связывание свободных радикалов в митохондриях

#### ✓ Антиагрегантный

- Улучшение реологических свойств крови, снижение вязкости крови
- Улучшение микроциркуляции

#### ✓ Холинергический

- Снижение возрастного дефицита

#### ✓ Ноотропный

- Улучшение КФ
- Уменьшение эмоциональных нарушений

#### ✓ Антистрессорный

- Угнетение индуцированной стрессом гиперсекреции кортикостероидов
- Угнетение экспрессии гена кортикотропин-рилизинг-гормона и его секреции

Заболевание	Дозировка препарата Билобил®	Эффекты	Исследование
ДЭ 1-й степени	120 мг/сут 3 мес	Увеличились объем запоминания и воспроизведения, концентрация и устойчивость внимания, уменьшились частота и выраженность головной боли, головокружения и шума в голове, улучшился сон, увеличилась работоспособность	Яхно Н.Н. и соавт., 1998
ДЭ 1–2-й степени	160 мг/сут 3 мес	Выраженное положительное влияние на мнестические функции, значительно улучшились беглость речи и концентрация внимания	Грибачева И.А. и соавт., 2007
ДЭ 2–3-й степени	240 мг/сут 3 мес	Регресс симптомов, положительное влияние на когнитивные функции и астеническую симптоматику. Улучшение качества жизни	Мищенко Т.С. и соавт., 2012











