

CONSILIUM MEDICUM [НЕВРОЛОГИЯ | РЕВМАТОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Медикаментозная коррекция
когнитивных нарушений

Проблемы качества жизни

Цереброваскулярные
заболевания

Диабетическая полиневропатия

Эпилепсия

Последствия черепно-мозговой
травмы

Мультимодальная терапия
рецидивирующей боли

Современные рекомендации
по лечению ревматоидного
артрита

Вопросы лекарственной
безопасности

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.

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

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

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Акушерство и гинекология

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

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

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
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

Ан.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Геппе
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. Нонинов
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. Гориловский
К.И. Забиров
О.Б. Лоран
Д.Ю. Пушкарь

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

НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Эффективность Пронорана у пациентов с болезнью Паркинсона

А.А.Пилипович 5

Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов

И.В.Дамулин 10

Коррекция речевых нарушений у детей в амбулаторных условиях

И.И.Огородова, Т.А.Дубровская, В.И.Загороднева 17

Гипертоническая энцефалопатия: возможности современной терапии

М.В.Путилина 20

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Каротидный атеросклероз и цереброваскулярные заболевания

М.М.Танашян, О.В.Лагода 23

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия в практике

невролога: новый подход к диагностике
Т.Е.Попова, Н.А.Шнайдер, М.М.Петрова 27

Боль при диабетической полиневропатии: диагностические и лечебные подходы

М.В.Чурюканов 31

БОЛЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Поясничная боль: возможности применения структурно-модифицирующих препаратов

П.Р.Камчатнов, М.А.Евзельман 36

Общие и местные факторы риска нейропатической боли при синдроме карпального канала

Н.В.Пизова, Д.С.Дружинин 41

Точка зрения: местные формы нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов

Е.Е.Васенина, О.С.Левин 45

ПРОБЛЕМЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Роль мелатонина в лечении бессонницы и циркадных нарушений сна

Р.В.Бузунов 50

Возможности коррекции когнитивных расстройств при коморбидности дисциркуляторной энцефалопатии и ожирения

А.Р.Богданов, Т.Б.Феофанова, В.К.Мазо, Р.Р.Богданов, А.А.Голубева 54

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Эффективность прегабалина и его комбинации с ацеклофенаком при лечении хронической дискогенной радикулопатии

А.В.Амелин, А.Ю.Соколов, О.В.Сушацкая, И.В.Максимов, С.В.Перфильев, Л.Э.Бабаян 59

Боль в спине и дегенеративные изменения позвоночника: новые данные и современные возможности для рациональной терапии

А.В.Сергеев 64

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В

у пациентов с поясничной болью
П.Р.Камчатнов, Х.Я.Умарова, З.Х.Осмаева 70

Пациент с болевым синдромом на приеме у терапевта поликлиники

А.Л.Верткин, А.В.Носова, Д.М.Заиченко 75

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Амбулаторное ведение пациентов с болями в нижней части спины: оптимизация тактики

Н.В.Пизова 80

Применение трансдермальных лекарственных форм нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с поясничной болью

Х.Я.Умарова, П.Р.Камчатнов 85

ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Перспективы использования оксид азота-ассоциированного нестероидного противовоспалительного препарата – амтолметин гуацила

И.Г.Пахомова, Б.С.Апэрече 89

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Современные принципы лечения боли: 10 постулатов, или Как избежать ошибок

Р.Г.Есин 94

ПРАКТИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Мультиמודальная терапия рецидивирующей боли в спине (описание клинического случая)

О.В.Воробьева 99

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕВРОЛОГИИ

Роль вальпроатов в терапии эпилепсии сегодня

П.Н.Власов 104

КОНСУЛЬТАЦИЯ НЕЙРОХИРУРГА

Клиника и хирургия последствий черепно-мозговой травмы

Л.Б.Лихтерман, А.А.Потапов, А.Д.Кравчук, В.А.Охлопков 109

РЕВМАТОЛОГИЯ

Современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита

Р.М.Балабанова 119

Синергизм диклофенака натрия и витаминов группы В в лечении симптомного остеоартроза

И.Г.Красивина, С.М.Носков, Л.Н.Долгова, Н.С.Молоткова, А.А.Лаврухина, Е.В.Батюгова, О.Л.Мельникова 122

ОБМЕН ОПЫТОМ

Лорноксикам в терапии болевого синдрома при остеоартрозе

Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова 128

Эффективность Пронорана у пациентов с болезнью Паркинсона

А.А.Пилипович

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

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) уже не одно десятилетие активно применяются для терапии болезни Паркинсона (БП) и, несмотря на появление новых лекарственных средств, до сих пор считаются оптимальной тактикой ведения больных в качестве монотерапии на ранних стадиях БП и в сочетании с препаратами леводопы на развернутых стадиях. Не вызывает сомнения благоприятное влияние АДР на моторные проявления БП; кроме того, предполагается их ноотропное и нейропротективное действие. Проноран (пирибедил) можно отнести к одному из наиболее широко применяемых в России АДР. Основными показаниями к назначению Пронорана являются коррекция моторных симптомов паркинсонизма и терапия умеренных когнитивных расстройств (УКР) при разных сосудистых и нейродегенеративных процессах.

Успех данного препарата обусловлен своеобразным механизмом действия, отличающим его от других представителей данной группы [1]. Проноран – агонист постсинаптических D₂-рецепторов черной субстанции, стриатума, лимбической системы и ядра accumbens и мощный ингибитор пресинаптических дофаминовых D₃-рецепторов [2]. На D₁-рецепторы стриатума Проноран значительного влияния не оказывает, с чем связывают редкое появление лекарственных дискинезий [3]. На фоне его применения происходит значительное уменьшение распада дофамина в лимбической системе, лобной коре и стриатуме (на 42, 31 и 32% соответственно). Воздействие на главные дофаминергические системы – нигростриарную, мезолимбическую, мезокортикальную и тубероинфундибулярную – обуславливает его влияние не только в моторной, а также в когнитивной и аффективной сферах [4, 5].

Другой важной особенностью Пронорана является способность блокировать пресинаптические α₂A- и α₂C-адренорецепторы, т.е. оказывать адренергическое действие. Облегчая норадренергическую передачу в головном мозге, препарат улучшает малочувствительные к леводопе симптомы БП (нарушения позы и походки, дискинезии) и когнитивные нарушения, снижает возможность появления седативного эффекта, а также вегетативные расстройства, прежде всего ортостатическую гипотонию [6].

Минимальное взаимодействие Пронорана с 5HT-рецепторами обуславливает низкий риск развития психотических нарушений [7].

Средняя эффективная доза Пронорана при БП составляет 200 мг/сут [8], максимальная доза – 500 мг/сут (при УКР обычно рекомендуются более низкие дозы – 50–100 мг/сут). Препарат имеет дозозависимый эффект и более эффективен у пациентов с высоким уровнем его содержания в плазме [9] – например, продолжительность и интенсивность тремора обратно зависят от концентрации препарата после внутривенного введения [10]. Однако при достаточно высокой суточной дозе (350 мг и выше) такая зависимость перестает прослеживаться [11]. Период полувыведения Пронорана составляет 6–10 ч, что почти в 4 раза превышает период полужизни стандартных препаратов леводопы. Фармакокинетические исследования пока-

зывают, что при постоянном контроле уровень Пронорана после введения остается стабильным около 24 ч [7].

Эффективность Пронорана по отношению к ригидности, гипокинезии и дрожанию – как в качестве монотерапии, так и в комбинации с леводопосодержащими препаратами – показана в большой серии наблюдений [9–14]. Многие авторы подчеркивают преимущественное влияние Пронорана на тремор [10, 14, 15].

Показано, что леводопа по сравнению с пирибедилом вызывает более выраженные дискинезии, применение Пронорана на ранних стадиях заболевания снижает риск возникновения дискинезий [16]. Пациенты, у которых прием леводопы оказался недостаточно эффективен, при назначении пирибедила демонстрируют более существенное улучшение по шкале UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) по сравнению с плацебо [8, 17]. По данным 9-месячного исследования, назначение пирибедила на фоне постоянного приема леводопы уменьшило основные проявления паркинсонизма (тремор – на 72,2%; ригидность – на 66,6%; гипокинезию – на 72,1% по шкале UPDRS), причем тремор существенно уменьшился гораздо раньше, чем другие симптомы [17].

Эффективность Пронорана в терапии УКР была показана в 14 клинических исследованиях, в которых участвовали более 7 тыс. пациентов с УКР разного генеза [18, 19]. Обнаружено улучшение под влиянием Пронорана интегральных показателей интеллекта по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) [20], кратковременной и долговременной памяти, мышления (осмысления, рассуждения, разработки стратегий и решения проблем) [21]. При этом показано, что препарат не снижает уровня внимания и бодрствования, что делает его безопасным при применении у пожилых людей [22, 23]. Обнаружено также, что пирибедил (50–100 мг/сут) уменьшает зрительные, слуховые расстройства и головокружение у больных с дофаминергической недостаточностью (пациенты с БП или пожилые люди) [23, 24] в 41, 71 и 84% случаев соответственно [25]. Существует ряд работ, свидетельствующих, что монотерапия пирибедилом приводит к уменьшению депрессии и тревоги у пациентов с БП [3, 4].

В нашем исследовании проводилась комплексная оценка влияния Пронорана (пирибедила) на двигательные, когнитивные и аффективные расстройства, а также на биоэлектрическую активность головного мозга у пациентов с БП.

Материалы и методы исследования

Обследованы 60 человек с БП (30 мужчин и 30 женщин) от 44 до 78 лет (65±1,2 года). Стадия заболевания по шкале Хена и Яра в среднем составила 2,3±0,08. Препараты леводопы получали 32 человека (средняя доза 252±37 мг).

В контрольную группу вошли 10 человек (6 женщин, 4 мужчины) в возрасте от 54 до 72 лет (62,4±1,8 года), не страдающих психическими заболеваниями, заболеваниями центральной нервной системы, артериальной гипертензией и не предъявляющие жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности.

Контрольная группа не имела достоверных отличий по возрасту от пациентов с БП.

Каждому испытуемому было проведено клиническое неврологическое, нейропсихологическое, анкетное и электрофизиологическое исследование до начала терапии Пронораном (150–250 мг/сут), через 1,5 и 6 мес терапии. Электроэнцефалография (ЭЭГ) осуществлялась в 8 отведениях с компрессионным спектральным анализом. Абсолютная мощность (мкВ²) оценивалась методом быстрого преобразования Фурье от монополярных центральных и лобных отведений при помощи компьютерной программы «Музыка мозга» (Я.И. Левин, Д.Г. Гаврилов). Компрессионный спектральный анализ ЭЭГ проводился в состоянии расслабленного бодрствования.

Для статистической обработки полученных данных использовался факторный и корреляционный анализ статистического пакета «SPSS 10».

Влияние Пронорана на качество жизни при БП

Через 1,5 мес лечения отмечалось достоверное улучшение средней стадии заболевания с $2,3 \pm 0,08$ до $1,9 \pm 0,07$ балла: у 21 пациента стадия БП по Хену и Яру снизилась на 0,5 балла, у 4 пациентов – на 1 балл и у 2 пациентов – на 1,5 балла. Через 6 мес терапии достоверное улучшение среднего балла сохранялось ($2,0 \pm 0,08$); рис. 1.

Отмечалось улучшение показателя шкалы качества жизни Шваба и Энгланда на 11 и 10% от исходного (см. рис. 1) и общего балла субшкалы качества жизни UPDRS II в 2 раза (с $13,4 \pm 0,83$ до $6,7 \pm 0,71$ и $6,4 \pm 0,78$ через 1,5 и 6 мес соответственно).

При детальном анализе влияния Пронорана на показатели субшкалы качества жизни UPDRS II было выявлено достоверное снижение балла по всем пунктам шкалы, и это улучшение сохранялось в течение 6 мес терапии (рис. 2).

Влияние Пронорана на основные моторные симптомы

Общий балл по моторной шкале UPDRS III достоверно улучшился после 1,5 мес лечения на 10%, и это улучшение сохранялось на протяжении всего лечения. При оценке отдельных пунктов шкалы через 1,5 и 6 мес лечения выявлялось достоверное уменьшение всех показателей, в 2 раза снизились оценки тремора покоя, тремора действия и ригидности, менее выраженное, но достоверное улучшение отмечалось по показателям брадикинезии и постуральных симптомов (рис. 3).

Влияние Пронорана на симптомы депрессии

Через 1,5 мес лечения средний балл по шкале Гамильтона снизился с $9,48 \pm 0,72$ до $6,15 \pm 0,58$ и через 6 мес оставался $6,13 \pm 0,6$; по опроснику Бэка средний балл

Рис. 1. Динамика стадии БП и качества жизни пациентов на фоне приема Пронорана.

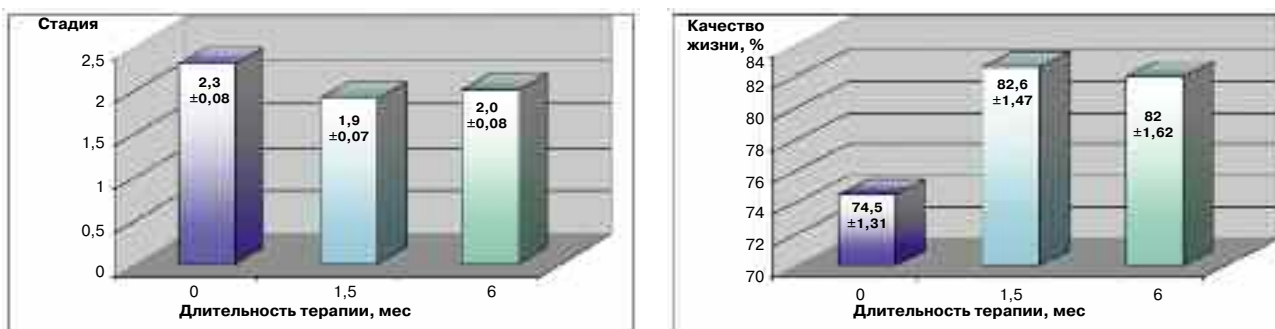
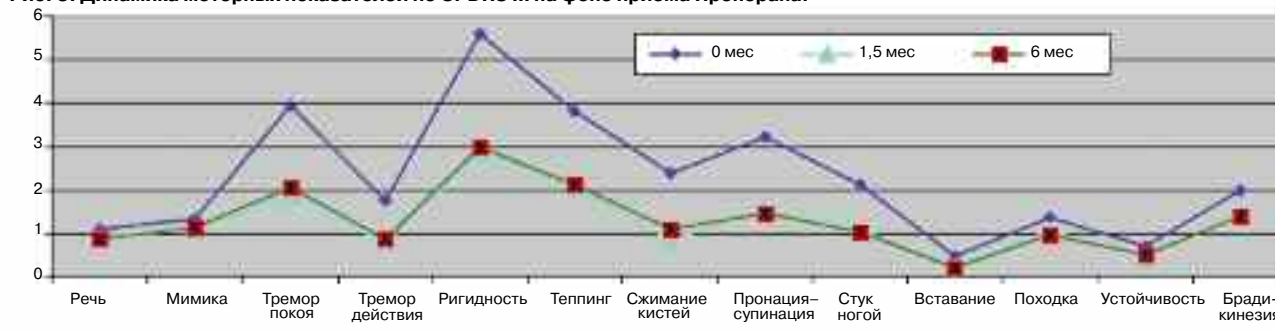


Рис. 2. Динамика повседневной активности пациентов по UPDRS II на фоне приема Пронорана.



Рис. 3. Динамика моторных показателей по UPDRS III на фоне приема Пронорана.



снизились с $16,65 \pm 1,31$ до $13,00 \pm 1,2$ и через 6 мес оставался $13,76 \pm 1,5$ (рис. 4).

Влияние Пронорана на когнитивные функции

Достоверное улучшение когнитивных функций определялось по всем пунктам батареи лобных тестов. Также наблюдалось улучшение показателей слуховой памяти: увеличились немедленное и отсроченное воспроизведение слов, а также максимальный и средний объем воспринимаемой информации в тесте на запоминание 10 слов (см. таблицу).

Таким образом, Проноран оказал положительное влияние на когнитивные способности пациентов с БП, что отразилось в улучшении лобных функций и кратковременной и долговременной памяти.

Влияние Пронорана на показатели ЭЭГ

В результате проведенной терапии была выявлена нормализация мощности σ -ритма в лобных (F1, F2, F7) и левой центральной областях, ϕ -ритма – в лобных (F1–F4) и левой затылочной областях, β -ритмов – в лобных (F1, F3, F7, F8) и правой затылочной областях. Исходно повышенные показатели мощности α -ритма понизились до нормы в правом височном отведении, а в лобных (F1, F2, F3, F7, F8), теменных и левой височной областях произошло достоверное снижение мощностей, не достигающее нормального уровня (рис. 5). В целом в группе пациентов с БП на фоне приема Пронорана выявлялась нормализация изначально повышенных мощностей медленных ритмов и α -ритма.

Побочные эффекты терапии Пронораном

На фоне лечения Пронораном отмечались желудочно-кишечные побочные эффекты (40%), галлюцинации (10%), ортостатическая гипотензия (5%); рис. 6. В основном побочные эффекты появлялись на дозе 200–250 мг и исчезали самостоятельно либо при снижении дозы. Препарат пришлось отменить только в 1 случае возникновения выраженных галлюцинаций.

Обсуждение

Результаты 6-месячной терапии Пронораном в дозе 150–250 мг показали его хорошую эффективность в отношении двигательных функций пациентов с БП как при монотерапии, так и при комбинации с мадопаром, что соответствует данным, полученным в других исследованиях [9, 12, 14]. Улучшение качества жизни и двигательных нарушений в виде стабильного уменьшения тремора покоя и тремора действия, ригидности, брадикинезии и постуральных нарушений выявлялось в основном уже через 1,5 мес и сохранялось на протяжении 6 мес терапии.

Одним из существенных положительных моментов в терапии Пронораном была его эффективность в отношении тремора, что согласуется с данными литературы [10, 14]. Уменьшение выраженности тремора может быть связано с воздействием Пронорана на норадренергические рецепторы, облегчающие норадренергическую передачу в головном мозге, а также на мезолимбические дофаминергические системы и, возможно, на мускариновые холинорецепторы [13].

Другим важным положительным моментом в действии Пронорана является его влияние на депрессию и когнитивные функции. По данным литературы, монотерапия Пронораном приводит к уменьшению выраженности депрессии у пациентов с БП [4, 7], что связывается с его дофаминергическими эффектами на мезолимбическую систему, а также норадренергическими эффектами. У обследованных нами пациентов Проноран снижал уровень депрессии с любой стадией и формой БП независимо от наличия когнитивных нарушений.

Проведенное исследование показало благоприятное влияние терапии Пронораном на когнитивные функ-

ции при БП у 80% пациентов. По нашим данным, Проноран улучшал мышление, память и внимание за счет повышения активности психических процессов и улучшения нейродинамических характеристик. Наиболее устойчивое влияние Проноран оказал в сфере регуляции произвольной деятельности, о чем свидетельствует длительное (в течение 6 мес) повышение всех показателей батареи лобных тестов. Положительное действие Пронорана на кратковременную и долговременную память, мышление и внимание у пациентов с БП было показано в ряде более ранних исследований [20–23]. Благоприятное воздействие Пронорана на когнитивные расстройства можно объяснить усилением дофаминергической медиации в мезокортикальной системе, в частности влиянием на лобную кору, а также стриатум. По данным литературы, Проноран способен оказывать селективное воздействие на постсинаптические D₂-рецепторы нейронов хвостатого ядра, которые интегрированы в когнитивные фронтостриарные «круги», а также обладает норадренергическими свойствами, благодаря которым улучшает концентрацию внимания и память.

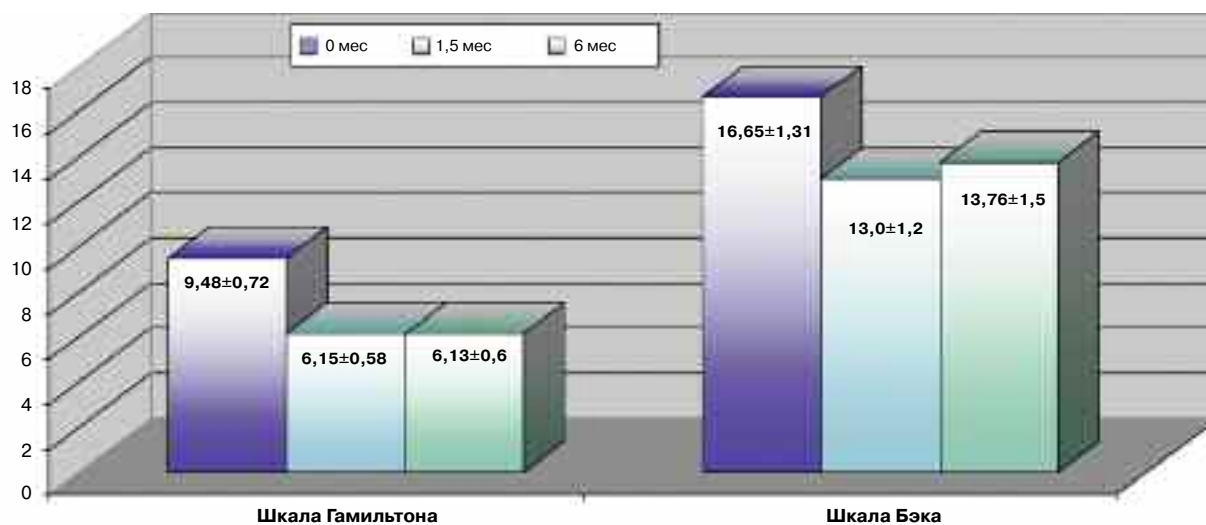
Электрофизиологические эффекты Пронорана в литературе рассматриваются редко и оцениваются неоднозначно. По некоторым наблюдениям Проноран приводит к повышению уровня бодрствования по показателям ЭЭГ (активация ЭЭГ по показателям α -ритма) [9]. У наших пациентов до начала терапии Пронораном выявлялось повышение общей мощности преимущественно за счет α -ритма и медленных ритмов.

Повышение мощности α -ритма в передних отделах головного мозга свидетельствует о сглаженности регионарных различий, что характерно для начальной стадии дисфункции подкорково-диэнцефальных структур [26]. Считается, что при нарастании подкорково-диэнцефальной дисфункции происходит повышение мощности β -ритмов преимущественно в передних отделах головного мозга, что обнаруживалось у пациентов с тяжелыми стадиями БП. Дальнейшее нарастание дисфункции подкорково-диэнцефальных отделов приводит к повышению θ -активности в центральных и лобных областях: так, по нашим данным, для пациентов с более поздними стадиями БП было более характерно повышение мощностей медленных ритмов, чем для пациентов с легкими стадиями БП.

На фоне приема Пронорана показатели ЭЭГ частично нормализовались: произошло выраженное снижение исходно повышенной мощности α -ритма во всех областях кроме затылочных отделов, т.е. отмечалась нормализация распределения и представленности α -ритма; уменьшилась также представленность медленных ритмов, характерных для пациентов с развернутыми стадиями БП.

Наиболее частыми побочными эффектами у наших пациентов оказались желудочно-кишечные симптомы (40%), галлюцинации (10%) и ортостатическая гипотензия (5%). По данным международного плацебо-контролируемого исследования, среди побочных эффектов Пронорана чаще всего наблюдались тошнота (8,1%), артериальная гипертензия (5,9%), ортостатиче-

Рис. 4. Динамика показателей шкал депрессии Гамильтона и Бека на фоне приема Пронорана.

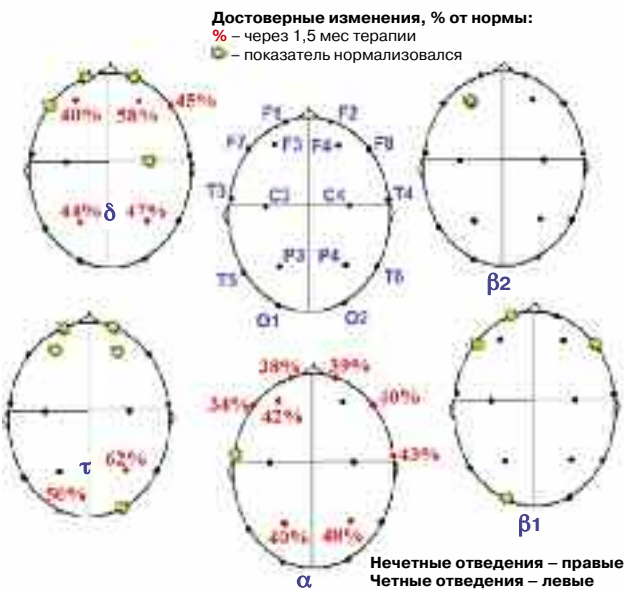


Динамика показателей слуховой памяти

Показатели	Среднее ± стандартная ошибка		
	фон	1,5 мес	6 мес
Батарея лобных тестов			
Обобщение	2,57±0,11	2,84±0,05*	2,86±0,07*
Беглость речи (на «С»)	12,49±0,81	13,22±0,86	14,19±0,98*
Динамический праксис	1,85±0,12	2,24±0,12*	2,36±0,13*
Простая реакция выбора	2,75±0,09	2,86±0,05	2,95±0,03*
Сложная реакция выбора	2,21±0,13	2,61±0,10*	2,69±0,10*
Сумма	15,17±0,37	16,33±0,27*	16,50±0,32*
10 слов			
Первое воспроизведение	4,24±0,18	4,84±0,17*	5,26±0,20*
Максимальное количество	8,00±0,18	8,33±0,18	8,60±0,17*
Отсроченное воспроизведение	5,56±0,25	6,53±0,25*	6,74±0,29*
Среднее количество слов	6,18±0,16	6,65±0,17*	7,04±0,18*

*Достоверное значение $p \leq 0,05$.

Рис. 5. Изменение мощности ритмов ЭЭГ на фоне терапии Пронораном у пациентов с БП по сравнению с возрастной нормой.



Показано изменение мощностей ритмов через 1,5 мес терапии: желтыми звездами отмечено, где показатели достигли нормального значения (т.е. сравнялись с группой возрастной нормы); для отведений, где показатель улучшился, но не достиг нормальных величин, приведены показатели от исходного уровня в процентах.

ская гипотензия (3,7%), депрессия (3,7%), сонливость (2,2%), бессонница (1,5%) [3]. Желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, рвота, повышенное слюноотделение и метеоризм) и ортостатическую гипотензию можно избежать назначением препарата после еды. Рекомендуются также назначение домперидона, который уменьшает выраженность нежелательных явлений и, по некоторым данным, усиливает эффективность Пронорана в плане двигательного и когнитивного дефицита [8].

По данным литературы, центральные побочные эффекты АДР (иллюзии, галлюцинации, нарушения сна и бодрствования) встречаются редко и преодолеваются снижением дозы препарата или добавлением других средств симптоматического действия, однако психические расстройства в анамнезе увеличивают риск их обострения. Побочные эффекты Пронорана становятся поводом для отмены препарата примерно в 13% случаев [12].

Проведенное нами исследование и данные литературы свидетельствуют об эффективном действии Пронорана на основные моторные симптомы паркинсонизма, депрессивные и когнитивные нарушения, что приводит к улучшению качества жизни пациентов (рис. 7). Положительное воздействие препарата подтверждается нормализацией биоэлектрической активности головного мозга пациентов с БП.

Литература

1. Ziegler M, Caldas A, Del Signore et al. Efficacy of piribedil in Acinet-Hypertonic Parkinsonian Patients after 4-Month Combination Treatment with L-Dopa. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: 75.
2. Cagnotto A, Parotti L, Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol* 1996; p. 63–7.
3. Федорова Н.В., Ким И.П. Лечение болезни Паркинсона. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2002; 2: 68–75.
4. Ziegler M, Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med* 1999; 28: 1414–8.
5. Pagliari R, Peyrin L, Crambes O. Differential regional and kinetics effects of piribedil and bromocriptine on dopamine metabolites: a

Рис. 6. Частота побочных эффектов при терапии Пронораном.

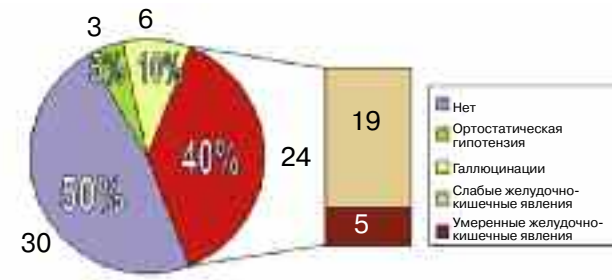


Рис. 7. Влияние Пронорана на пациентов с БП.



brain microdialysis study in freely moving rats. *J Neurol Transm* 1995; 101: 13–26.

6. Millan MJ, Cussac D, Milligan G et al. Antiparkinsonian agent piri-bedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human alpha(2)-adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 876–87.

7. Федорова Н.В., Артемьева Е.Г. Применение пронорана – современного агониста дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *Информационное письмо*. М., 2003.

8. Ziegler M, Rascol O. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's diseases. 52 Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego, 2000; Abstract.

9. Allain H, Coz F, Del Signore S et al. Piribedil Plasma Levels after Chronic Oral Administration of Trivastal Retard 50 (150 mg/day) in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: 51.

10. Ziegler M, Del Signore S, Bonhomme C et al. Resting Tremor is Inversely Related to Piribedil Plasma Concentration after Intravenous Administration in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: 75.

11. Agnoli A, Baldassarini M, Del Roscio et al. Piribedil and Parkinson's disease: Protection of Peripheral Side-Effects by Domperidone. *Apomorphine and Other Dopaminagonistics*. *Clin Pharmacol* 1981; 2: 117–22.

12. Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. *J Neurol* 1992; 239: 28–34.

13. Pagliari R, Peyrin L, Crambes O. Differential regional and kinetics effects of piribedil and bromocriptine on dopamine metabolites: a brain microdialysis study in freely moving rats. *J Neurol Transm* 1995; 101: 13–26.

14. Ziegler M, Caldas A, Del Signore et al. Efficacy of piribedil in Acinet-Hypertonic Parkinsonian Patients after 4-Month Combination Treatment with L-Dopa. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: 75.

15. Salazar T. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in Parkinson's disease. Venezuelan experience. 6th International Congress on Parkinson's Disease and Movement disorders. Barcelona, June 2000; Abstract.

16. Tolosa ES, Valldeoriola F, Marti MJ. New and emerging strategies for improving levodopa treatment. *Neurology* 1994; 44: 35–44.

17. Engel J, Granerus A, Savanborg A. Piribedil in Parkinson's syndrome: a clinical study. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8: 223–6.

18. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журн.* 2006; 11: 27–32.

19. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ.) Неврологический журн. 2012; 4: 49–55.
20. Nagaraja D, Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (9): 1517–9.
21. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *J Neurol* 1992; 23: 13–6.
22. Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA et al. Dementia in Parkinson's diseases: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982; 1: 71–83.

23. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's diseases: community based study. *Mov Disord* 1999; 14: 71–83.
24. Corbe C, Arnaud F, Brault Y et al. Effect of a dopaminergic agonist, piribedil (Trivastal 50 mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects. *J Neurol* 1992; 239: 22–7.
25. Lassare P, Coppolani T. National multicenter trial in 6000 patients of trivastal retard, 1 tablet per day, in treatment of cerebral insufficiency. *Vie Med* 1980; 61: 39–50.
26. Steriade M, Gloor P, Llinas R et al. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 481–508.

Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов

И.В. Дамулин

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

Наиболее подвержены сосудистой деменции лица с поражением мелких церебральных сосудов. Для этого варианта патологии характерно подострое течение, а патоморфологической основой являются диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга и лакунарные инфаркты, в большинстве случаев – множественные. Именно с возникновением лакунарных инфарктов связывают ступенеобразное прогрессирование заболевания. Однако не во всех случаях даже при лакунарном состоянии имеется существенный когнитивный дефект. Следует заметить, что заболевания мелких сосудов могут приводить не только к окклюзии сосудов и образованию мелких (лакунарных) инфарктов, но и к разрыву сосудов с образованием внутримозговых кровоизлияний [1, 2]. При этом микрокровоизлияния, обусловленные заболеваниями мелких сосудов, отмечаются в основном у пациентов с клиникой ишемического инсульта, крайне редко встречаются у больных с клиникой транзиторной ишемической атаки (ТИА) [2].

Деменция, обусловленная поражением мелких сосудов, протекает в виде лакунарного состояния или субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (болезни Бинсвангера). Поскольку как клинические, так и патоморфологические характеристики этих состояний сходны, их разделение весьма проблематично. Этот тип сосудистой деменции также обозначается как «лакунарная деменция», «сенильная деменция бинсвангеровского типа» или «субкортикальная деменция». Существуют и наследственные формы сосудистой деменции (семейная пресенильная деменция со спастическим парезом, наследственная форма церебральной амилоидной ангиопатии, семейная энцефалопатия бинсвангеровского типа и др.), наиболее изученной из которых является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ).

Болезнь Бинсвангера

Нозологическая самостоятельность болезни Бинсвангера является предметом дискуссий, иногда она рассматривается как вариант мультиинфарктной деменции. Это заболевание обычно возникает на 6–7-й декаде жизни; чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Впервые описанная О. Binswanger в 1894 г. субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия характеризуется прогрессирующей деменцией и эпизодами острого развития очаговой симптоматики

или прогрессирующими неврологическими расстройствами, связанными с поражением белого вещества полушарий головного мозга. Однако детальный клинический анализ и описание макроанатомических изменений были даны О. Binswanger лишь в одном случае из восьми. А. Alzheimer, предложивший название «болезнь Бинсвангера», в 1902 г. в деталях описал гистопатологические изменения и сделал вывод, что это состояние является отдельной нозологической формой. В прошлом это заболевание считалось достаточно редким, интерес к болезни Бинсвангера возрос с внедрением в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) и особенно магнитно-резонансной томографии (МРТ). Согласно критериям, предложенным D. Bennett и соавт. [3], для диагностики болезни Бинсвангера необходимо наличие у пациента: 1) деменции; 2) двух признаков из следующих: сосудистые факторы риска или признаки системного сосудистого заболевания; признаки сосудистого поражения головного мозга (очаговая неврологическая симптоматика); «субкортикальные» неврологические расстройства (нарушения ходьбы – паркинсонического характера, сенильная или «магнитная походка»; паратония; недержание мочи при наличии спастического мочевого пузыря); 3) двустороннего лейкоареоза по данным КТ или двусторонних множественных или диффузных участков в белом веществе полушарий головного мозга. При этом подчеркивается, что у пациента должны отсутствовать множественные или двусторонние корковые очаги по данным КТ и МРТ и тяжелая деменция. Болезнь Бинсвангера и лакунарное состояние имеют сходную клиническую картину и нередко выявляются у одного и того же больного.

При ЦАДАСИЛ выявляются множественные субкортикальные инфаркты, выраженные изменения белого вещества полушарий головного мозга и диффузные изменения стенок мелких сосудов, по своим проявлениям отличные от амилоидной или атеросклеротической васкулопатии. Генерализованное поражение мелких артерий, преимущественно головного мозга, выявляемое при ЦАДАСИЛ, характеризуется повреждением меди с выраженными изменениями гладкомышечных клеток и наличием гранулярных осmioфильных отложений. Эти изменения могут быть выявлены и при биопсии кожи, что используется в качестве диагностического теста. Клиническая картина включает повторные ишемические инсульты субкортикальной локализации (85% случаев), мигрень с аурой (20–30%), суб-

кортикальную деменцию (40%) и нарушения в эмоциональной сфере в виде депрессии или тревожности (20%) [4]. Подчеркивается то, что деменция является вторым по частоте клиническим признаком ЦАДАСИЛ, а среди ее проявлений доминируют признаки лобной дисфункции. Первичные корковые расстройства (афазия, апраксия, агнозия) встречаются редко, в основном на конечной стадии процесса. Деменция всегда сочетается с пирамидной симптоматикой, псевдобульбарными нарушениями, расстройствами ходьбы и/или недержанием мочи. Эта симптоматика обычно проявляется в возрасте 50–60 лет и отмечается у подавляющего числа больных незадолго до смерти. В 10% случаев деменция является единственным симптомом заболевания и по своему течению напоминает болезнь Альцгеймера. Начало синдрома ЦАДАСИЛ – приходится на средний возраст (в 30–40 лет), хотя возрастной диапазон варьирует от 27 до 65 лет, средняя длительность заболевания – 20 лет (от 15 до 30 лет). Мигрень обычно предшествует инсультам и отмечается в возрасте 20–30 лет. Чем больше возраст дебюта заболевания (т.е. возраст в момент возникновения первого инсульта), тем менее благоприятным становится прогноз – быстрее прогрессируют когнитивные нарушения.

Считается, что к возникновению сосудистой деменции чаще всего приводят множественные очаги размерами более 10 см² [5]. Помимо клинически явных инсультов заболевания мелких сосудов могут лежать в основе возникновения «тихих» инсультов, кумулятивный эффект которых в свою очередь приводит к когнитивным расстройствам, особенно у лиц пожилого возраста [1]. Так, наличие «тихих» инфарктов в 2 раза увеличивает риск возникновения деменции у пожилых [6], при этом у 44% больных с лакунами в анамнезе нет указаний ни на инсульт, ни на ТИА [7]. Следует заметить, что «тихие» инфаркты в области таламуса в основном сопровождаются снижением памяти, а внеталамические – преимущественно снижением скорости психомоторных процессов [6]. При этом даже очень небольшой инфаркт в параамедальных отделах таламуса может приводить к тяжелой деменции. И в то же время часто весьма обширные нейроанатомические изменения у пациентов с «тихим» инсультом не сопровождаются ни каким-либо значимым неврологическим дефектом, ни существенными изменениями при выполнении стандартных нейропсихологических тестов, они не замечаются родственниками, близкими и сослуживцами больных [8]. В большинстве случаев при заболеваниях мелких сосудов также клинически «тихий» характер носят микрокровоизлияния [2].

Псевдобульбарный синдром

До 3/4 всех лакунарных инсультов локализованы в так называемых «тихих» зонах, и лишь «накопление» подобных изменений приводит к деменции, расстройствам ходьбы, недержанию мочи и псевдобульбарным нарушениям. Особого внимания заслуживает псевдобульбарный синдром. Он может проявляться дизартрией, дисфагией, оживлением глоточного, нижнечелюстного рефлексов, появлением рефлексов орального автоматизма (хоботкового, ладонно-подбородочного, сосательного и т.д.), насильственным плачем и смехом. Помимо двусторонних поражений головного мозга преходящий смех и плач могут быть проявлением односторонних очагов вне внутренней капсулы или вентральных мостовых участков – например, при гемангиоперицитоме, сдавливающей правую ножку мозга, или глиобластоме в перероландовой борозде. У 1/3 пациентов появление патологического смеха связывают с острым нарушением мозгового кровообращения в системе средней мозговой артерии и левой внутренней сонной артерии. Имеется описание насильственного смеха и плача у пациентов с инсультами

передней и латеральной части височной доли [9]. Клинически выделяют 3 варианта псевдобульбарного синдрома: кортико-субкортикальный, стриатный и понтинный [9]. Кортико-субкортикальная форма проявляется параличом жевательных мышц, мышц языка и глотки; стриатная форма – дизартрией, дисфагией, мышечной ригидностью и гипокинезией; понтинная форма – дизартрией, дисфагией, также у больных с этой формой выявляется парепарез. В основе возникновения псевдобульбарного синдрома лежит билатеральное повреждение надъядерной иннервации бульбарного моторного нейрона. Наиболее частой причиной являются сосудистые заболевания головного мозга, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, тяжелая черепно-мозговая травма. Среди редких причин его возникновения можно упомянуть каротидную диссекцию и кровоизлияние в мозжечок. Развитие псевдобульбарного синдрома возможно и при ятрогенных причинах, в частности – при использовании вальпроатов.

Зона коры, ответственная за возникновение смеха и плача, до настоящего времени точно не установлена. Однако определенная роль отводится поясной извилине и базальной височной коре. Предполагается, что передняя цингулярная (поясная) извилина вовлечена в моторный акт смеха, в то время как базальная височная кора – в эмоциональную составляющую смеха. Эмоциональная лабильность встречается после унилатерального инсульта, особенно при фронтальной или височной локализации очага. Возможно, что смех и плач (моторная экспрессия эмоций) находятся под влиянием зоны Брока. Считается, что патологический смех и плач появляются при повреждении локomotorных речевых участков левой церебральной гемисферы [9]. Патологический смех чаще появляется при поражении левой гемисферы, тогда как патологический плач – правой гемисферы [9].

Именно правосторонняя локализация очагов наиболее значима в возникновении эмоциональных нарушений у пациентов с псевдобульбарным синдромом, так как именно справа по результатам позитронной эмиссионной томографии имеется меньшее количество серотонинергических волокон [9]. Пациенты с эмоциональными нарушениями чаще имеют очаги, расположенные справа в таламусе. У пациентов с лентиколо-капсулярными очагами чаще развивается эмоциональная лабильность, чем депрессия. При локализации очагов во внутренней капсуле и перивентрикулярно в белом веществе достоверных изменений в эмоциональном фоне не прослеживается. Считается, что именно очаги, возникшие после лентиколо-капсулярных инфарктов, являются частой причиной возникновения патологического смеха и плача или эмоциональной лабильности. Поэтому локализация очагов является основным в возникновении эмоциональных нарушений и патологического смеха и плача [9]. Патологический смех и плач могут быть также результатом односторонних очагов при отсутствии других клинических признаков псевдобульбарного паралича. Описаны случаи возникновения патологического смеха у пациентов, перенесших 1–2 мес назад унилатеральные субкортикальные инфаркты, включающие стриатно-капсулярную область, а также унилатеральные инфаркты в лентиколо-капсулярной области, левой мосто-мезенцефальной области, а также инфаркты моста при стенозе основной артерии [9]. Показана роль передней цингулярной (поясной) извилины в появлении нормального смеха, которая находится под корковым контролем и вовлечена в продукцию эмоционального компонента. Кроме того, несомненна роль амигдалы, каудальной части гипоталамуса, вентрального мостового центра. Также необходимо

отметить влияние билатеральных кортико-бульбарных путей, тонически подавляющих смех.

Раньше предполагалось, что псевдобульбарный синдром возникает в результате потери контроля так называемого центра смеха и плача, расположенного в верхней части ствола. Этот центр ответствен за координацию лице-респираторных функций, связанных со смехом и плачем. В норме они запускаются благодаря двум механизмам. Первый механизм связан с центром смеха и плача, расположенным в стволе, запускает лице-респираторные движения – как произвольные, так и непроизвольные. Другой – исходит из коркового центра и связан с произвольным контролем лице-респираторных движений. Согласно теории разобщения псевдобульбарный синдром появляется при возникновении очагов в моторной области коркового центра. В настоящее время данная концепция несколько пересмотрена. Считается, что смех продуцируется из так называемого центра смеха, располагающегося в нижних отделах ствола [9]. Кора и лимбическая система через интегративные волокна, расположенные около гипоталамуса, ингибируют тонический компонент в центре смеха. Таким образом, произвольные (корковые) и непроизвольные (лимбические) влияния взаимодействуют в центре смеха, расположенном в нижних отделах моста. При нарушении этих взаимодействий возникает патологический смех. Кроме того, очаги, располагающиеся в верхних отделах ствола, также приводят к появлению насильственного смеха и плача, поскольку происходит поражение надъядерных путей благодаря исчезновению коркового и лимбического ингибирующего влияния на центр смеха. Согласно этой гипотезе мозжечок оказывает ингибирующее влияние на нисходящие надъядерные пути. В настоящее время также подчеркивается значительная роль мозжечка в возникновении псевдобульбарного синдрома. Считается, что именно мозжечок ответствен за возникновение патологического смеха и плача. Согласно этим взглядам псевдобульбарный синдром возникает при нарушении связи вышних ассоциативных участков с мозжечком.

Следует отметить, что, по данным специальных исследований, даже у лиц среднего возраста 40–59 лет наличие «тихих» инфарктов сопровождается снижением когнитивных функций [10]. Вероятно, следует согласиться с высказываемым в литературе мнением, что термин «недиагностированный инсульт» представляется более точным, чем традиционно используемый «тихий инфаркт» [8]. В этой связи представляют интерес данные, полученные в настоящее время с помощью МРТ высокого разрешения. Так, по данным МРТ с мощностью магнитного поля 7 Тесла изменения в области гиппокампа были выявлены у 97% лиц в возрасте от 43 до 78 лет, не имевших каких-либо явных признаков неврологических или психических заболеваний [11].

Лейкоареоз

В генезе когнитивных расстройств имеет значение и лейкоареоз, возникновение которого в большинстве случаев связано с заболеваниями мелких сосудов и артериальной гипертензией [1, 12–15]. Также факторами риска развития лейкоареоза являются сахарный диабет, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия и лабильное артериальное давление. Следует отметить и другие, гораздо реже встречаемые в практической деятельности причины лейкоареоза – ЦАДАСИЛ и церебральные васкулиты.

Нарастание выраженности лейкоареоза сопровождается тяжелыми когнитивными и двигательными расстройствами сосудистого генеза. Кроме того, увеличение лейкоареоза может приводить к клинической реализации до этого бессимптомно существовавшей болезни Альцгеймера. Следует заметить, что при клини-

чески явной болезни Альцгеймера нарастание лейкоареоза сопровождается более выраженными когнитивными нарушениями [15].

Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) в значительной мере связаны с капилляропатией. Изменения капилляров при субкортикальной сосудистой деменции носят диффузный характер – они отмечаются не только в зонах лейкоареоза, но и в неизменном по данным МРТ белом веществе полушарий головного мозга [16]. Любопытно заметить, что нарушения памяти у этой категории больных в значительной степени связаны с атрофией височных долей [17]. При этом именно с сосудистой деменцией, обусловленной поражением мелких сосудов, а не с деменцией вследствие патологии крупных сосудов связывают центральный холинергический дефицит [18].

В норме плотность капилляров в белом веществе полушарий головного мозга существенно меньше, чем плотность капилляров в сером веществе. Это объясняет тот факт, что объемный кровоток в белом веществе примерно в 5 раз меньше, чем в сером. Поэтому аксоны нейронов, располагающиеся в белом веществе, более уязвимы к церебральной ишемии. Кроме того, необходимо учитывать и отличия между серым и белым веществом в выраженности метаболических процессов, что также отчасти объясняет повышенную уязвимость белого вещества к ишемии. Следует заметить, что степень атеросклеротических изменений интракраниальных сосудов, включая пенетрирующие артерии, в значительной степени зависит от того, имеется или нет повышенное системное артериальное давление. Так, у лиц с длительно существующей артериальной гипертензией в 2 раза выше риск возникновения выраженных изменений белого вещества по сравнению с пациентами, у которых артериальная гипертензия возникла недавно [13]. В практической деятельности определение повышенного систолического давления имеет более важное значение, чем определение повышенного диастолического давления, вследствие довольно высокой частоты выявления ложноположительных результатов последнего. При этом большая часть церебральных осложнений артериальной гипертензии значительно больше коррелирует с повышенным систолическим, чем диастолическим артериальным давлением. В частности, повышенное систолическое артериальное давление само по себе является фактором риска возникновения инсульта и инфаркта – при нормальном уровне диастолического артериального давления.

Для возникновения и прогрессирования лейкоареоза неблагоприятное значение имеют и другие системные патологические факторы – сердечная недостаточность, метаболические расстройства, дыхательная гипоксия. Любопытно заметить, что имеются данные, свидетельствующие о более значительной выраженности лейкоареоза, сопровождающегося более выраженной физической инвалидизацией и депрессией, у женщин – при более низкой частоте встречаемости у них артериальной гипертензии, сахарного диабета и кардиальной патологии – по сравнению с мужчинами [19]. Причиной этой зависимости может быть особенность влияния генетических и/или гормональных факторов на сосудистые факторы риска.

Также лейкоареоз может быть связан со старением – этот феномен по данным КТ визуализируется примерно у 5% клинически здоровых лиц старше 60 лет, причем с увеличением возраста частота его визуализации увеличивается на 10% за каждое десятилетие жизни после 60 лет. По данным МРТ, обладающей существенно большей чувствительностью, чем КТ, лейкоареоз выявляется у 10% клинически здоровых лиц в возрасте 60–69 лет и в 50% – у лиц в возрасте 80–89 лет. И даже у больных без клинически явной деменции наличие

лейкоареоза на компьютерных томограммах сопровождается более низким интеллектуальным уровнем, появлением трудностей при ходьбе, которые можно расценить как начальные признаки апраксии ходьбы, и появлением в неврологическом статусе рефлексов орального автоматизма. Связь между наличием лейкоареоза по данным МРТ и когнитивными нарушениями представляется не столь однозначной [14]. Одной из причин является то, что нередко на компьютерных томограммах лейкоареоз визуализируется как легкий, однако на магнитно-резонансных томограммах он выглядит как весьма выраженный. При этом легкий/умеренный лейкоареоз, выявленный на магнитно-резонансных томограммах, при КТ может не визуализироваться.

Плотность капилляров в среднем на 20% меньше в области лейкоареоза, чем в неизмененном белом веществе [16]. Как при клинически «тихих» инфарктах, так и при выраженном лейкоареозе сосудистого генеза важным патогенетическим механизмом, приводящим к поражению белого вещества головного мозга, является эндотелиальная дисфункция [20]. Следует заметить, что лейкоареоз нередко рассматривается как вариант «незавершенного инсульта», обширного по своей протяженности и связанного с артериальной гипертензией [13]. У больных лейкоареозом в 4 раза чаще имеется указание на перенесенный в анамнезе инсульт, чем у больных без лейкоареоза. Проведенные исследования свидетельствуют, что возникновение у лиц пожилого и старческого возраста деменции определяется наличием микроинфарктов в коре головного мозга, а также степенью лейкоареоза, локализованного перивентри-

кулярно и в глубинных отделах белого вещества больших полушарий головного мозга [21]. Примерно в 20% случаев сосудистой деменции лейкоареоз выявляется на компьютерных томограммах при отсутствии каких-либо признаков корковых инфарктов. Есть данные, свидетельствующие о связи перивентрикулярного лейкоареоза лишь с нарушениями (замедлением) ходьбы у пожилых, а с расстройствами памяти – вне зависимости от диффузной церебральной атрофии или атрофии гиппокампа – коррелировал лишь субкортикальный лейкоареоз [22]. Кроме того, наличие выраженного субкортикального лейкоареоза связано с эмоциональными нарушениями – апатией, депрессией, паранойальными расстройствами и эмоциональной лабильностью, в основе которых также лежит лобная дисфункция.

Сосудистые когнитивные расстройства, обусловленные поражением мелких сосудов, в практической деятельности имеют большее значение, чем когнитивные нарушения, связанные с поражением крупных сосудов [12]. Во всяком случае именно они являются наиболее частой причиной сосудистой деменции – по некоторым данным, эти расстройства обуславливают от 36 до 67% всех случаев сосудистой деменции [23]. Для этого варианта сосудистой деменции характерно наличие выраженного лейкоареоза, сосудистого по своему генезу, и множественных субкортикальных лакунарных инфарктов, а в клиническом статусе помимо нарушений памяти – расстройств лобных (исполнительных или регулирующих) функций, внимания и зрительно-пространственных функций [13, 17, 24]. Причем в литературе подчеркивается значение именно лобного

дефекта в когнитивном профиле больных с сосудистой деменцией вследствие поражения мелких сосудов, что связывают с поражением лобно-подкорковых кругов (связей) [25, 26]. В частности, наличие субкортикальных инфарктов сопровождается диффузным снижением уровня коркового метаболизма, с особым акцентом на передние (лобные) отделы [26]. Предиктором последующего когнитивного снижения является низкий уровень метаболизма в дорсолатеральной префронтальной коре [25]. Для височной или теменной коры такой зависимости не отмечено [25]. При этом когнитивные расстройства часто не носят выраженный характер, а в неврологическом статусе отмечаются лишь нарушения ходьбы, паркинсонизм «нижней части тела» и эмоциональные нарушения [12]. Наличие лейкоареоза в большей мере связано с нарушениями исполнительных (лобных) функций, чем с мнестическими расстройствами [15], что особенно заметно при нарастании выраженности диффузных изменений белого вещества [24]. Впрочем, подобная зависимость характерна и для лакунарных инфарктов, причем более значительное влияние на выраженность когнитивного дефекта оказывает объем лакун, а не их число [27]. Также снижается скорость психических процессов, что связано с нарастанием выраженности перивентрикулярного лейкоареоза [28]. В основе подобных изменений белого вещества полушарий головного мозга лежит снижение вазореактивности мелких сосудов, входящих в систему средней мозговой артерии [29].

Важно заметить, что лежащие в основе сосудистых когнитивных расстройств замедление скорости психических процессов и нарушения исполнительных функций связаны, как показывают проведенные исследования, с истончением лобной коры [30, 31]. К уменьшению объема серого вещества лобных долей головного мозга при поражении мелких сосудов могут приводить либо небольшие по объему инфаркты, локализованные в коре, либо, что более вероятно, вторичные дегенеративные процессы, связанные с анти- и ретроградной транссинаптической дегенерацией, развивающейся при поражении белого вещества передних отделов головного мозга [31]. В основе корковых нарушений лежит церебральная ишемия, наиболее выраженная при наличии лакунарных инфарктов и лейкоареоза [32].

Субкортикальный вариант сосудистой деменции по некоторым своим клиническим (триада Хакима–Адамса) и нейровизуализационным проявлениям напоминает нормотензивную гидроцефалию. Помимо сходного спектра когнитивных нарушений для этих состояний характерны нарушения ходьбы (апраксия ходьбы), псевдобульбарные расстройства, несдержанность эмоциональных аффектов, брадикинезия, наличие тазовых нарушений на ранних стадиях заболевания. При КТ и МРТ и в том, и в другом случае отмечается выраженное расширение желудочковой системы головного мозга. Следует заметить, что у пожилых пациентов с клинической картиной нормотензивной гидроцефалии достоверно чаще встречаются артериальная гипертензия, атеросклеротические изменения коронарных и церебральных сосудов, а также инфаркты в глубинных отделах белого вещества, как по данным МРТ, так и на аутопсии.

Ликвородинамические расстройства

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать наличие сложных взаимоотношений между сосудистыми нарушениями, характерными для некоторых вариантов сосудистой деменции, и ликвородинамическими расстройствами, лежащими в основе патогенеза нормотензивной гидроцефалии пожилых. Конечно, эта связь может носить случайный характер, тем более что частота встречаемости и тех, и

других расстройств нарастает с возрастом. Однако наличие сходных клинических и параклинических особенностей может свидетельствовать о роли сосудистой мозговой недостаточности в патогенезе синдрома нормотензивной гидроцефалии у пожилых (хотя бы в части случаев). Можно предположить, что вследствие ишемических поражений (очаговых или диффузных) глубинных отделов полушарий головного мозга будут меняться физические характеристики (в частности, упругость к давлению) нервной ткани в перивентрикулярной области. Вследствие этого под действием пульсового давления цереброспинальной жидкости, возникающего и в норме, например при ходьбе, кашле и т.д., будет происходить расширение вентрикулярной системы головного мозга. Еще одним фактором могут быть нарушения гематоэнцефалического барьера при сосудистой деменции и попадание в цереброспинальную жидкость биологически активных веществ, нарушающих резорбцию. В конечном итоге при сосудистой деменции развивается вторичный синдром нормотензивной гидроцефалии, ухудшающий прогноз.

Возможно и иное объяснение, основанное на предположении о патогенетической роли ликвородинамических расстройств при сосудистой деменции. Воздействие расширенных желудочков на паренхиму мозга у больных с нормотензивной гидроцефалией может вызывать сдавление сосудов в перивентрикулярной области с последующим возникновением вторичных, вследствие компрессии, ишемических очагов и перивентрикулярного отека мозговой ткани. Возникает ишемия, вначале недостаточная, чтобы повлечь необратимые изменения, однако при длительной перивентрикулярной ишемии развиваются дезинтеграция миелина и необратимое разрушение аксонов, запустевание капилляров, мелкие очаги демиелинизации и некроза, что находит гистологическое подтверждение [33].

Особое значение в генезе умеренных когнитивных расстройств имеют заболевания мелких сосудов, что определяется с нарушением связей между разными отделами головного мозга [32, 34; 35]. В настоящее время показано, что более чем у 50% больных с сосудистой деменцией до ее развития имелись умеренные когнитивные расстройства [23]. При этом примерно у 1/3–1/2 больных с патоморфологически подтвержденной сосудистой деменцией в анамнезе отсутствуют указания на перенесенный в прошлом инсульт. Сосудистые умеренные когнитивные расстройства встречаются у 10% лиц в возрасте от 70 до 90 лет и составляют примерно 1/3 всех случаев когнитивных нарушений у пожилых, не достигающих степени деменции. Когнитивные нарушения, неспецифические по своему характеру и негрубые по тяжести, выявляются почти у 50% больных с окклюзией внутренней сонной артерии и ипсилатеральными ТИА. Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза отмечаются у 30–70% больных, перенесших инсульт, приводя к ограничениям в повседневной жизни. В большинстве случаев сосудистые умеренные когнитивные расстройства рассматриваются как преддементная форма сосудистой деменции, что на основании результатов длительного наблюдения за больными имеет под собой весьма существенные основания. Так, в течение 5 лет после постановки этого диагноза у 46% развилась деменция, как сосудистая, так и несосудистая по своему характеру [36]. Восстановление когнитивных функций у этой категории больных происходит редко. Однако в литературе приводятся и другие данные: в течение 3 лет лишь у 12% больных с сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами развилась деменция, а состояние 88% больных не ухудшилось [37].

Выявленные у данной категории больных диффузные изменения белого вещества, даже весьма умеренные по своей выраженности, могут рассматриваться как признак неблагоприятный, свидетельствующий о возможном прогрессировании когнитивных расстройств, связанных с синдромом разобщения. Следует подчеркнуть, что синдрому разобщения придается в настоящее время все большее значение при целом ряде разных по этиологии заболеваний, что в значительной мере определяется успехами в области нейровизуализации [34].

Помимо нарушения связей (синдром разобщения) в генезе когнитивных расстройств при сосудистой (микроvasкулярной) патологии головного мозга имеют значение и атрофические изменения [7]. Когнитивные нарушения у пациентов с выраженным лейкоареозом коррелируют также со степенью расширения желудочковой системы головного мозга и истончением мозолистого тела. При этом степень выраженности атрофии гиппокампа и уменьшение числа нейронов в его СА1-отделах при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, вполне сопоставима с изменениями при болезни Альцгеймера [38]. При этом сами по себе мелкие сосудистые очаги могут и не приводить к клинической картине деменции, однако сосуществующие нейродегенеративные (альцгеймеровские) изменения, усиливающиеся при наличии сосудистых расстройств и проявляющиеся, в частности, атрофией гиппокампа, могут в этом случае и обуславливать грубый когнитивный дефект [7, 39]. Вероятно, определенное значение в этих случаях имеет и активация микроглии [40]. Таким образом, неудивительными выглядят данные, свидетельствующие о том, что сосудистой субкортикальной, связанной с поражением мелких сосудов деменции предшествуют умеренные когнитивные расстройства, сходные по своим проявлениям с нарушениями, предшествующими болезни Альцгеймера [23].

Следует заметить, что сами по себе заболевания мелких сосудов, в частности обусловленные ими диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, являются фактором риска возникновения инсульта [41], впрочем, как и исходно/преморбидно низкий когнитивный уровень у пожилых [42]. Также повышенный риск развития инсульта отмечен у больных с сосудистой деменцией [43]. Любопытно заметить, что в этом же исследовании было показано, что у пациентов с болезнью Альцгеймера, получающих атипичные нейролептики, повышен риск возникновения ТИА [43]. Для пациентов с сосудистой деменцией такая зависимость отмечена не была.

Принципы терапии

С целью профилактики поражения мелких сосудов проводится коррекция факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета). На фоне гипотензивной терапии, а также использования статинов у пациентов пожилого и старческого возраста отмечается снижение риска возникновения деменции [44]. Важное значение имеет использование антиагрегантов [45], при этом необходимо учитывать вероятность возникновения обусловленных ацетилсалициловой кислотой (АСК) микрокровоизлияний при заболеваниях мелких сосудов, а также возможность геморрагической трансформации ишемического инсульта [2].

Одним из весьма перспективных препаратов антиагрегантной терапии у больных с нарушениями мозгового кровообращения, протекающими по ишемическому типу, является дипиридамо́л (Курантил®, Берлин-Хеми/А.Менарини) [46]. Дипиридамо́л снижает агрегационный потенциал тромбоцитов, подавляя активность тромбоцитарной фосфодиэстеразы и ингибируя аденозиндезаминазу [45; 46]. В результате повыша-

ется содержание внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах. При этом дипиридамо́л оказывает так называемое управляемое анти-тромботическое действие за счет нормализации соотношения простагличина и тромбосана А₂ и снижения уровня ионов Ca²⁺ в клетках [47]. В отличие от АСК дипиридамо́л обладает большей, чем АСК, способностью блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену [47]. Кроме того, дипиридамо́л тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназы-9, участвующих в индукции процесса тромбогенеза [47].

Помимо действия на тромбоциты дипиридамо́л улучшает деформируемость эритроцитов и подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [46]. Важную роль в профилактике нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле играет также сосудорасширяющий эффект дипиридамо́ла, обусловленный усилением активности эндогенного аденозина и увеличением синтеза оксида азота.

Показано, что терапия дипиридамо́лом достоверно снижает риск повторного инсульта на 20,1%, в то время как применение АСК – на 24,4% (различия между группами статистически недостоверны) [48]. Поскольку дипиридамо́л по своей эффективности не уступает АСК в плане профилактики ТИА и инсульта и при этом не повышает риск желудочно-кишечного кровотечения и не вызывает бронхообструкции, то по сравнению с АСК в некоторых клинических ситуациях он может рассматриваться как более перспективный препарат [47, 48]. Дипиридамо́л сохраняет свой профилактический эффект и при уменьшении дозы, при этом повышается приверженность терапии и улучшается переносимость терапии [48]. В последнее время дипиридамо́л часто используется в комбинации с АСК [45, 47, 49].

Потенциальной целью для сосудистой протективной терапии являются ангиотензин II, оксид азота, свободные радикалы, а также коллаген 4-го типа, которые играют значительную роль в процессах поражения стенки мелких сосудов [1, 50, 51]. Определенное значение придается коррекции имеющейся при сосудистой деменции, связанной с поражением мелких сосудов эндотелиальной дисфункцией [20].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время сведения свидетельствуют о клинической значимости одного из вариантов сосудистой деменции – деменции, обусловленной поражением мелких сосудов. Разработка методов ее профилактики и терапии представляет собой важную клиническую и практическую задачу.

Литература

1. Greenberg SM. Small vessels, big problems. *New Engl J Med* 2006; 354 (14): 1451–3.
2. Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology* 2005; 65: 1914–8.
3. Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 961–5.
4. Bousser MG, Tournier-Lasserre E. The story of CADASIL. In: Abstracts of the XVII World Congress of Neurology. London, 2001; p.55.
5. Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Canellas A et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiol* 2007; 49: 1–22.
6. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl J Med* 2003; 348: 1215–22.
7. Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2000; 55: 1626–35.
8. Blass JP, Ratan RR. «Silent» strokes and dementia. *New Engl J Med* 2003; 348 (13): 1277–8.
9. Медведева А.В., Дамулин И.В. Клинические и патогенетические аспекты псевдобульбарного синдрома. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2008; 108 (2): 60–5.

10. Maesbima S, Moriawaki H, Ozaki F et al. Silent cerebral infarction and cognitive function in middle-aged neurologically healthy subjects. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 179–84.
11. van Veluw SJ, Wisse LEM, Kuijff HJ et al. Hippocampal T2 hyperintensities on 7 Tesla MRI. *NeuroImage: Clinical* 2013; 3: 196–201.
12. deLeeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. *Pract Neurol* 2003; 3: 86–91.
13. Inzitari M, Pozzi C, Rinaldi LA et al. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy. *J Neurol Sci* 2007; 257: 166–73.
14. Moser DJ, Kaniz JE, Garrett KD. White Matter Hyperintensities and Cognition. Ed. by R.Paul et al. Totova: Humana Press Inc., 2005; p. 23–9.
15. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 390–7.
16. Brown WR, Moody DM, Thore CR et al. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *J Neurol Sci* 2007; 257: 62–6.
17. Jokinen H, Kalska H, Mantyla R et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 28–33.
18. Tomimoto H, Ohtani R, Ihara M. Absence of cholinergic deficits in «pure» vascular dementia. *Neurology* 2005; 65: 179.
19. Sachdev PS, Wen W, Christensen H, Jorm AF. White matter hyperintensities are related to physical disability and poor motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 362–7.
20. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain* 2003; 126 (2): 424–32.
21. Kovari E, Gold G, Herrmann FR et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke* 2004; 35: 410–4.
22. Silbert LC, Nelson C, Howieson DB et al. Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline. *Neurology* 2008; 71: 108–13.
23. Meyer JS, Xu G, Thornby G et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002; 33: 1981–5.
24. Price CC, Jefferson AL, Merino JG et al. Subcortical vascular dementia: Integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology* 2005; 65: 376–82.
25. Reed BR, Eberling JL, Mungas D et al. Frontal lobe hypometabolism predicts cognitive decline in patients with lacunar infarctions. *Arch Neurol* 2001; 58: 494–7.
26. Reed BR, Eberling JL, Mungas D et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol* 2004; 61: 1545–50.
27. Mungas D. Contributions of Subcortical Lacunar Infarcts to Cognitive Impairment in Older Persons. In: *Vascular Dementia. Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Ed. by R.Paul et al. Totova: Humana Press Inc., 2005; p. 211–22.
28. van den Heuvel DMJ, ten Dam VH, de Craen AJM et al. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 149–53.
29. Bonczak P, Panczel G, Nagy Z. Vasoreactivity in patients with periventricular white matter lucency. *Acta Neurologica Scand* 2004; 110 (4): 254–6.
30. Gunstad J, Brickman AM, Paul RH et al. Progressive morphometric and cognitive changes in vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 229–41.
31. Rigbhart R, Duering M, Gonik M et al. Impact of regional cortical and subcortical changes on processing speed in cerebral small vessel disease. *NeuroImage: Clinical* 2013; 2: 854–61.
32. Capizzano AA, Schuff N, Amend DL et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 2000; 21 (4): 621–30.
33. Vanneste JAL. Three decades of normal pressure hydrocephalus: are we wiser now? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1021–5.
34. Kleinschmidt A, Vuilleumier P. Disconnecting cognition. *Curr Opin Neurol* 2013; 26 (4): 333–8.
35. Papma JM, den Heijer T, de Koning I et al. The influence of cerebral small vessel disease on default mode network deactivation in mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical* 2013; 2: 33–42.
36. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001; 57: 714–6.
37. Ikeda M. Prevention and early intervention for vascular dementia in community dwelling elderly: Findings from the Nakayama study. *Psychogeriatrics* 2003; 3: 17–20.
38. Kril JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 747–51.
39. Gainotti G, Acciarri A, Bizzarro A et al. The role of brain infarcts and hippocampal atrophy in subcortical ischaemic vascular dementia. *Neurol Sci* 2004; 25: 192–7.
40. Benarroch EE. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology* 2013; 81: 1079–88.
41. Poels MMF, Steyerberg EW, Wieberdink RG et al. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1174–9.
42. Elkins JS, O'Meara ES, Longstreth WT et al. Stroke risk factors and loss of high cognitive function. *Neurology* 2004; 63: 793–9.
43. Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M et al. Risk of incident stroke in patients with Alzheimer disease or vascular dementia. *Neurology* 2013; 81: 910–9.
44. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: Is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J* 2006; 82: 101–5.
45. Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2010; 1: 2–5.
46. Танашиян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 3: 8–11.
47. Барышникова Г.А. Применение дитиридамола в общетерапевтической практике. *Справ. поликли. врача*. 2007; 14: 11–6.
48. Шмырев В., Васильев А. Современные возможности консервативной первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта с применением дезагрегантов. *Врач*. 2012; 12: 14–7.
49. Muller TH. Inhibition of thrombus formation by low-dose acetylsalicylic acid, dipyridamole, and their combination in a model of platelet-vessel wall interaction. *Neurology* 2001; 57: S8–11.
50. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *New Engl J Med* 2006; 354 (14): 1489–96.
51. Vabedi K, Boukobza M, Massin P et al. Clinical and brain MRI follow-up study of a family with COL4A1 mutation. *Neurology* 2007; 69: 1564–8.



Коррекция речевых нарушений у детей в амбулаторных условиях

И.И.Огородова^{1,2}, Т.А.Дубровская², В.И.Загороднева²

¹Кафедра лучевой диагностики ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России;

²МБУЗ Детская городская поликлиника №1, Краснодар

Введение

Коррекция речевых расстройств по сей день остается актуальной проблемой неврологии. Нарушение речи и других высших психических функций является одной из наиболее часто встречающихся форм патологии среди детей, подростков и взрослых. Ими страдает около 12% населения [1].

Среди дошкольников процент страдающих нарушениями высших нервных функций, в том числе нарушениями речи, достигает 20–25% [1]. Дети с патологией речи – это дети, имеющие отклонения в развитии речи при нормальном слухе и сохранном интеллекте. Жалобы родителей на некачественную речь ребенка наиболее часты в период от 3 до 7 лет. Это происходит в связи с тем, что в это время охватывается два критических периода: в 3 года малыш осваивает фразовую речь; в 6–7 лет он поступает в школу и овладевает письменной речью.

Проблема речевых расстройств является весьма распространенным явлением, особенно у мальчиков, но в последнее время все чаще встречается и у девочек. По наблюдениям в нашем центре, среди обратившихся пациентов речевые нарушения носили как органический характер (разные виды афазий, дизартрий, дислалия, недоразвитие речи, задержка речевого развития), так и функциональный (заикание, мутизм). Дефекты речи, связанные со строением артикуляционного аппарата, тяжелыми соматическими заболеваниями, педагогической запущенностью, встречались редко.

Пациенты с речевыми нарушениями обычно имеют функциональные или органические отклонения в состоянии центральной нервной системы. Нарушению речевых функций сопутствовали синдромы гиперактивности и дефицита внимания, астенический синдром, эмоционально-волевые нарушения (повышенный уровень тревоги, агрессивность, импульсивность, заниженная самооценка, чрезмерная застенчивость, плаксивость). Как правило, у таких детей отмечаются неустойчивость внимания и памяти, особенно речевой, низкий уровень понимания словесных инструкций, недостаточность регулирующей функции речи, низкий уровень контроля за собственной деятельностью, нарушение познавательной деятельности, низкая умственная работоспособность. У многих из них выявляются разные двигательные симптомы: нарушения равновесия, координации движений, недифференцированность движений пальцев рук и артикуляционных движений [2].

Социальный аспект состоит в том, что дети с выраженными нарушениями речи и других высших психических функций не могут успешно учиться, усваивать школьную программу, в связи с чем примерно 50% стойко неуспевающих в начальных классах переводятся в категорию умственно отсталых [1]. Лечение таких детей необходимо для предотвращения будущей академической неуспеваемости, отстранения от общества.

При ведении данных пациентов предпочтителен мультидисциплинарный подход – занятия с логопедом, дефектологом, психологическая коррекция, физиотерапия, лечебная гимнастика, фармакотерапия:

сосудистые препараты, витаминотерапия, антигипоксанты, ноотропы (энцефабол, глицин, пантогам, фенибут, пикамилон, ноотропил, пептидный препарат Кортексин). Механизм действия Кортексина складывается из непосредственного влияния нейропептидов на метаболизм нейрона и влияния на серотонинергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую системы. Регуляторный характер воздействия препарата обеспечивает включение функциональных механизмов синаптогенеза. Функциональная нейромодуляция необходима в период хронически-резидуальных патологических изменений. В результате активируются эргические системы, отвечающие за память, координацию движений, концентрацию внимания, мышление, способность к обучению.

Цель нашего исследования – определить взаимосвязь неврологического и логопедического статуса с данными транскраниального дуплексного сканирования и оценить эффективность разных способов ведения детей с речевыми нарушениями в амбулаторных условиях.

Методы

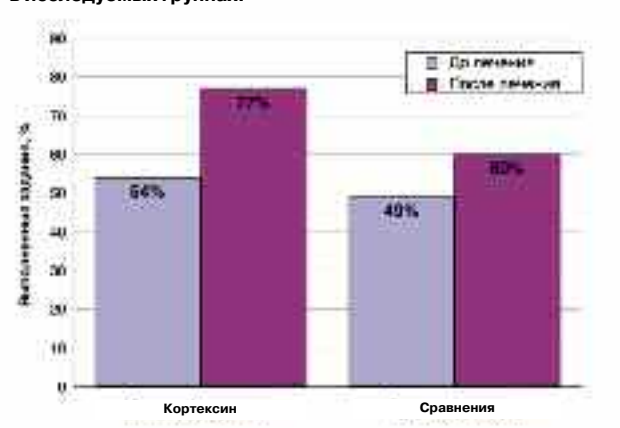
Наблюдение проводилось в 2011–2012 гг. Осмотрены 689 детей в возрасте от 3 до 7 лет. Разные речевые нарушения выявлены в 112 (16,25%) случаях (табл. 1).

Из общего количества детей с речевыми нарушениями были исключены 19 пациентов, у которых патология речи сопровождалась тяжелыми психическими нарушениями: аутизм (3 человека), умственная отсталость (7 человек), 5 из них имели расстройство рецептивной речи. Кроме того, в группу не вошли 3 ребенка с дефектом речи, связанным со строением артикуляционного аппарата (механические дислалии), 1 ребенок с нейросенсорной тугоухостью, 1 – с синдромом Ландау–Клеффнера и 4 – с тяжелым расстройством экспрессивной речи на фоне спастических форм детского центрального паралича, соответствующих первому уровню общего недоразвития речи.

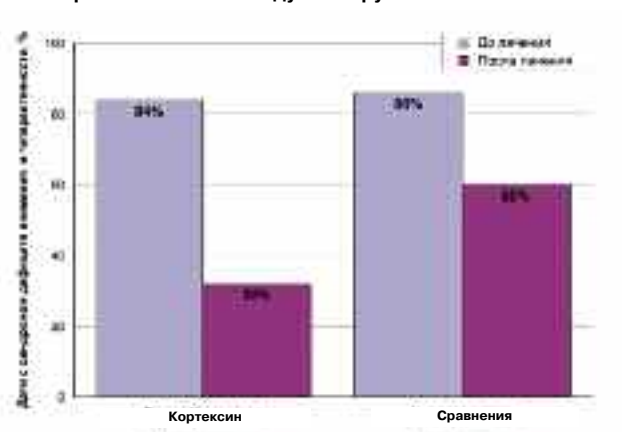
Итак, группа исследования составила 93 пациента. Следуя логопедической классификации, общее недоразвитие речи второго уровня определили у 12 (12,9%) человек. Для общего недоразвития речи второго уровня характерны выраженные нарушения звукопроизношения, грубые нарушения грамматической и лексической

Таблица 1. Структура выявленных речевых расстройств у детей от 3 до 7 лет

Речевое нарушение	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Специфическое расстройство речевой артикуляции	55	49,1
Расстройство экспрессивной речи	48	42,9
Расстройство рецептивной речи	5	4,5
Заикание	4	3,5
Задержка речевого развития, обусловленная социальной депривацией	0	0
Всего	112	100

Рис. 1. Сравнение показателей психоречевого развития (словарный запас, четкость речи, грамматическое построение) в исследуемых группах после лечения.**Рис. 2. Динамика выполняемых заданий по мелкой моторике в исследуемых группах.**

сторон речи. Речевые расстройства сочетаются здесь с неврологическими и психопатологическими симптомами и синдромами. Часто выявляются гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдромы двигательных расстройств. В психических процессах отмечается снижение познавательной деятельности, внимания, памяти, праксиса, гнозиса. Дети этой группы испытывают затруднения при обучении [1]. Общее недоразвитие речи третьего уровня – у 81 (87,1%) человека; это наименее тяжелая группа, имеющая нарушения в звукопроиз-

Рис. 3. Динамика редукции синдрома дефицита внимания и гиперактивности в исследуемых группах.

ношении, незначительные аграмматизмы, бедность словарного запаса. В психическом облике этих детей имеет место эмоционально-волевая незрелость [1].

Несмотря на разнообразие речевой патологии, во всех случаях наблюдаются расстройства разных двигательных фонов речевого акта. Это псевдобульбарная дизартрия, мозжечковая дизартрия, апраксия (корковая дизартрия), экстрапирамидная мезэнцефально-диэнцефальная дизартрия по типу гипо-, гипер- и дистоний [3].

Исследуемую группу составили 59 (63%) мальчиков и 34 (37%) девочки. 79 (85%) детей имели синдромы гиперактивности и дефицита внимания, астенический синдром, эмоционально-волевые нарушения. У всех детей в анамнезе была перинатальная энцефалопатия с задержкой темпов двигательного развития, мышечная дистония, нарушения предречевого развития, у 3 пациентов – фибрилльные судороги в анамнезе, у 9 пациентов в период от 1 до 2 лет отмечалось несколько эпизодов аффективно-респираторных приступов.

Общее количество выбранных пациентов разделили на 2 подгруппы по принципу ведения: 1-я – 45 детей; 2-я – 48 детей. План лечения в 1-й подгруппе в зависимости от синдромов заключался в назначении

Таблица 2. Динамика частоты выявления патологических ультразвуковых паттернов у детей 3–7 лет с речевыми расстройствами в исследуемых группах до и после лечения

Синдромы	Группа	До лечения		После лечения	
		абс.	%	абс.	%
Мозаичная асимметрия RI	Контрольная**	28	62	15	33
	Кортексин*	32	67	12	25
Внутрибассейновая асимметрия	Контрольная**	15	33,3	9	20
	Кортексин*	21	44	7	14,6
Диффузное повышение RI	Контрольная	5	11	0	0
	Кортексин*	7	14,6	0	0
Снижение ЛСК в каротидном бассейне	Контрольная**	16	36	7	15,5
	Кортексин**	14	29	4	8,3
Снижение ЛСК в вертебробазилярном бассейне	Контрольная**	13	29	5	11
	Кортексин**	12	25	5	10,4
ЦВР, вазодилаторный тест	Контрольная**	7	15,5	3	6,7
	Кортексин*	6	12,5	0	0
ЦВР, вазоконстрикторный тест	Контрольная*	23	51	5	11
	Кортексин*	28	58	3	6,25
ЛСК базальных вен	Контрольная*	26	58	15	33,3
	Кортексин*	26	54	7	14,6
Ширина третьего желудочка >5 мм	Контрольная*	8	17,7	8	17,7
	Кортексин*	7	14,6	2	4,2
Глубина залегания затылочных рогов боковых желудочков >16 мм	Контрольная**	22	49	14	31
	Кортексин*	36	75	19	39

*Различия по сравнению с исходными показателями статистически достоверны ($p < 0,05$); **различия по сравнению с исходными показателями не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

ноотропов, сосудистых препаратов, антигипоксантов, витаминотерапии, физиотерапевтического лечения, лечебной физической культуры, массажа, занятий с логопедом и психологом. Помимо указанного выше лечения пациенты 2-й подгруппы получали инъекции Кортексина в дозе 0,5 мг/кг/сут для детей с массой тела до 20 кг и по 10 мг для детей с массой тела 20 кг и более в течение 10 дней. Контроль лечения осуществлялся путем оценки неврологического статуса [4], логопедического статуса [1], оценки тонкой моторики тестом на диспраксию-дизгнозию статуса [5] и транскраниальной доплерометрии в режимах цветового и импульсно-волнового доплера. Исследование проводилось на аппаратах PhilipsHD3 (датчики C 4-2, C 5-2), Унисон 2-03 (датчики CA 621, PA 230).

При транскраниальном дуплексном сканировании оцениваются взаиморасположение артерий виллизиевого круга, их проходимость, количественные параметры кровотока: скоростные показатели и индексы сосудистого сопротивления в средних мозговых артериях, передних мозговых артериях, задних мозговых артериях, позвоночных артериях в обоих полушариях мозга и основной артерии. Скоростные показатели венозного кровотока оцениваются в венах Розенталя, вене Галена, прямом синусе. Исследование – через два стандартных ультразвуковых окна: височное (транстемпоральное) и затылочное (субокципитальное). Пробы цереброваскулярной реактивности (вазодилаторная и вазоконстрикторная пробы) исследовались у детей 5–7 лет. При интерпретации данных использованы оценочные таблицы Национального руководства по лучевой диагностике и терапии [6].

Результаты исследования и обсуждение

В результате лечения имело место улучшение показателей психоречевого развития как у детей 1-й, так и 2-й подгруппы. Отмечались коррекция звукопроизношения, автоматизация звуков, расширился словарный запас, улучшилась лексика, грамматика, компенсировались психоневрологические нарушения. На фоне лечения Кортексином показатели психоречевого развития улучшились у 39 детей из 2-й подгруппы, что составило 81,5% (в группе сравнения аналогичный показатель составил 46,6% – 21 ребенок) (рис.1).

Помимо психоречевого развития, имела место положительная динамика при выполнении заданий

по мелкой моторике. В группе детей, которые в составе комплексного лечения получали Кортексин, процент выполняемых заданий увеличился на 23%, а в группе сравнения – на 11% (рис. 2).

Редукция клинических признаков синдрома дефицита внимания и гиперактивности в группе детей, получавших Кортексин, также проходила более быстрыми темпами (рис. 3).

Кроме анализа психоречевого и моторного развития, нами были оценены ультразвуковые критерии. Основные паттерны, выявленные за весь период наблюдения: мозаичная асимметрия индекса резистентности (*resistance index* – RI), внутрибассейновая асимметрия, диффузное повышение RI, снижение линейных скоростей кровотока (ЛСК) в каротидном бассейне, снижение ЛСК в вертебробазиляр-

ном бассейне, цереброваскулярная реактивность (ЦВР) – вазодилаторный и вазоконстрикторный тесты, скорость венозного оттока по базальным венам, ширина третьего желудочка, глубина залегания затылочных рогов боковых желудочков. Эти показатели в процессе лечения также претерпевали изменения (табл. 2).

Из полученных данных следует, что в течение 1 года статистически значимое ($p < 0,05$) изменение частоты встречаемости тех или иных ультразвуковых паттернов отмечено как у детей 1-й, так и 2-й групп. При этом уменьшение доли пациентов с мозаичной и внутрибассейновой асимметрией индексов сопротивления, измененной ЦВР (отрицательный вазодилаторный тест), расширенным более 5 мм третьим желудочком, увеличением глубины залегания затылоч-

ных рогов боковых желудочков более 16 мм происходило достоверно быстрее в группе, где применялся Кортексин ($p < 0,05$). В ходе исследования было установлено, что динамика диффузного повышения RI, вазоконстрикторного теста, скоростных показателей кровотока в базальных венах не зависела от типа выбранного лечения, так как в обеих группах произошло достоверное снижение доли детей ($p < 0,05$). Достоверно оценить динамику синдрома диффузного повышения RI между группами затруднительно из-за низкой частоты данного паттерна в обоих случаях (11% – 1-я группа; 14,6% – 2-я группа).

Статистически недостоверное изменение показателей ($p > 0,05$) отмечается по синдромам снижения ЛСК в каротидном и вертебробазилярном бассейнах, что связано с исходно низкой частотой данных ультразвуковых нарушений в обеих группах, и динамика редукции частоты этих синдромов также одинакова.

Таким образом, характеризуя динамику неврологического и логопедического статуса у детей 2 групп во время исследования, необходимо отметить, что пациенты, в чей план лечения входил Кортексин, показывали более стабильные результаты в восстановлении речевой функции (звукопроизношение, лексика, грамматика), компенсации неврологической симптоматики. Полученные клинические данные коррелируют с положительной динамикой ультразвуковых синдромов. Оценивая ультразвуковые критерии, выявили, что введение в схему лечения препарата Кортексин обеспечивает улучшение гемодинамики у большего количества пациентов в виде нормализации сосудистого сопротивления и ЦВР, восстановления внутрибассейновой симметрии кровотока. Значимого влияния на ЛСК по результатам исследования Кортексин не оказывал. Это подтверждает, что в основе терапевтического

эффекта препарата Кортексин при лечении речевых расстройств лежит его способность непосредственно влиять на метаболизм нервных клеток, ускоряя морфофункциональное созревание структур головного мозга и формирование связей между разными отделами центральной нервной системы.

Выводы

В проведенном исследовании показана возможность эффективного амбулаторного лечения пациентов с нарушением речевой функции. При этом получены следующие результаты.

1. Применение Кортексина способствует регрессу неврологической симптоматики, ускоряет темпы речевого развития и улучшает качество речи.

2. У детей, получавших в составе комплексного лечения Кортексин, быстрее компенсировались сосудистые дистонии, нормализовались показатели ЦВР.

Таким образом, применение Кортексина оправдано, эффективно и может быть рекомендовано для лечения и комплексной реабилитации детей с речевыми нарушениями в амбулаторных условиях.

Литература

1. Зуева Л.Н., Шевицова Е.Е. Настольная книга логопеда. М.: АСТ, Астрель, 2009; с. 41–2, 68, 262.
2. Детская поведенческая неврология. Руководство для врачей. Под ред. Л.С.Чутко. СПб.: Наука, 2009; с. 83–109.
3. Винарская Е.Н. Дизартрия. М.: АСТ, Астрель, 2009; с. 136–7.
4. Неврология детского возраста. Под ред. Г.Г. Шанько, Е.С.Бондаренко. Мн.: Высшая школа, 1985.
5. Лесны И. Клинические методы исследования в детской неврологии. М.: Медицина, 1987.
6. Лучевая диагностика в педиатрии: национальное руководство. Гл. ред. А.Ю.Васильев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 65–70.

Гипертоническая энцефалопатия: возможности современной терапии

М.В.Путилина

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Гипертонические изменения сосудистой системы и вещества головного мозга сопровождаются развитием разных церебральных нарушений, клинические проявления которых зависят от длительности, тяжести, особенностей течения артериальной гипертензии (АГ) [1].

АГ – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, которым в России страдают около 40% взрослого населения. В старших возрастных группах частота ее встречаемости достигает 80%. Болезнь затрагивает все органы, но наиболее подвержены патологическим изменениям почки и головной мозг. Поражение головного мозга обусловлено извитостью или стенозом сонных артерий, утолщением комплекса интима–медиа, дисфункцией эндотелия и т.д. Одним из самых часто встречающихся нарушений является поражение белого вещества головного мозга – гипертоническая энцефалопатия (ГЭ) [2, 3].

ГЭ представляет собой медленно прогрессирующее диффузное очаговое поражение головного мозга, об-

условленное хроническим нарушением кровоснабжения, связанным с длительно существующей неконтролируемой АГ. Атеросклероз церебральных сосудов ухудшает кровоснабжение мозга и приводит к прогрессированию болезни.

Мишени АГ

Уже в начальный период формирования сосудистой мозговой недостаточности при АГ, до появления неврологической симптоматики, использование ультразвуковых и нейровизуализационных методов диагностики позволяет обнаружить характерные особенности мозговой и центральной гемодинамики, а также субклиническое очаговое церебральное повреждение. Нарушения церебральной перфузии представлены снижением кровотока в лобных и теменных регионах. Распространенных фокальных и диффузных изменений вещества мозга при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга еще нет, однако единичные «немые» малые глубинные инфаркты мозга

выявляются приблизительно у 10% больных даже в эту наиболее раннюю стадию цереброваскулярных расстройств [4].

При ГЭ I стадии выявляются более выраженные структурные изменения сердечно-сосудистой системы. У 1/2 больных имеется атеросклеротическое поражение экстракраниальных артерий. Интракраниальные артерии также претерпевают структурную перестройку, о чем свидетельствует значимое повышение индексов сопротивления в сочетании с отчетливой тенденцией к снижению скоростных параметров кровотока и функциональной сосудистой гипореактивностью (по данным транскраниальной доплерографии). В результате существенно ухудшается церебральная перфузия – не только в лобных и теменных сегментах, но и полушариях мозга в целом. В условиях имеющихся циркуляторных нарушений прогрессируют изменения вещества мозга: у 1/3 больных выявляются малые глубинные инфаркты, в том числе множественные, в ряде наблюдений визуализируется лейкоареоз.

При ГЭ II и III стадии стенозирующее атеросклеротическое поражение экстракраниальных артерий обнаруживается у подавляющего большинства (80%) пациентов, а у 20% больных выявляется патология и интракраниальных сосудов (стенозы внутренней сонной, средней мозговой артерии, разобщение виллизиева круга). Помимо перечисленных изменений у больных с выраженными стадиями ГЭ имеется характерная гипертоническая трансформация интракраниальных артерий, приводящая к утолщению их стенок, сужению диаметра просвета и увеличению сосудистого сопротивления, что подтверждается повышенными значениями пульсативного и резистенс-индекса. Для больных ГЭ II и III стадии характерно наличие выраженных структурных изменений вещества мозга, как очаговых (57%), так и диффузных (25%), что сопряжено с редукцией мозгового кровотока [5].

Однако головной мозг – не единственная мишень АГ. Патогенетические механизмы гипертонического повреждения едины для всей сердечно-сосудистой системы, поэтому наряду с церебральными нарушениями параллельно формируются и другие органые осложнения, среди которых наиболее значимыми оказываются прежде всего кардиальные. Так, уже при ГЭ I стадии обнаруживаются признаки гипертонического ремоделирования сердца по типу гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, в ряде наблюдений сопровождающиеся расширением левых камер сердца. Клиническим отражением данной перестройки является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), диагностируемая у 50–70% больных. Кроме того, у 20% пациентов выявляется стенокардия напряжения. При ГЭ II и III стадии гипертрофия левого желудочка сопровождается диастолической дисфункцией у 65% больных, а ХСН имеется более чем у 80% больных [6].

Маркеры хронической ишемии

Морфологический субстрат ГЭ характеризуется мелкоочаговыми и диффузными изменениями белого вещества мозга [7, 8]. При ГЭ обнаруживаются изменения артерий мозга с деструктивными процессами – плазмом- и геморагиями, зоны некроза с истончением сосудистых стенок. Происходят репаративные и адаптивные процессы, возникает гипертрофия мышечной оболочки экстракраниальных сосудов с развитием «гипертонических стенозов» и последующей облитерацией их просвета. Перекалибровка артерий приводит к редукции мозгового кровотока в корковых отделах, ишемии мозговой ткани и инсультам [9]. Возникают изменения сосудистой стенки с повышением ее проницаемости, перивентрикулярным отеком, вторичным сдавлением венул, замедлением венозного оттока [10–13]. Кроме органического поражения экстра-

и интракраниальных сосудов и структур головного мозга выделяют «стрессогенный» вариант развития цереброваскулярной недостаточности, который характеризуется истощением энергетического обмена и ухудшением мозгового кровообращения на фоне длительного воздействия активирующих стимулов [14]. При неконтролируемой АГ происходит прогрессирование патологических изменений в белом веществе, нарушаются интеллектуально-мнестические функции и в итоге развивается сосудистая деменция [15–17]. Ведущую роль в формировании когнитивного дефицита при ГЭ у пожилых пациентов играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев. Это приводит к феномену «разобщения» – нарушению связей лобных долей и подкорковых структур, которое определяет особенности клинической картины [12, 18]. АГ является основным патогенетическим фактором развития этого феномена, приводящего к изменениям сосудистой стенки (липогиалиноз). Вследствие этого развивается артериосклероз, что обуславливает изменение физиологической реактивности сосудов. В таких условиях снижение артериального давления (АД) приводит к гипоперфузии глубинных структур головного мозга.

Маркером наличия в них хронической ишемии является разрежение перивентрикулярного или подкоркового белого вещества – лейкоареоз («свечение белого вещества»). Морфологически эти зоны характеризуются демиелинизацией, глиозом и расширением периваскулярных пространств. Помимо поражения глубинных церебральных структур с возникновением феномена «разобщения» и вторичной дисфункцией лобных долей в патогенезе когнитивных нарушений играют роль также инфаркты в стратегически важных для когнитивной деятельности ассоциативных зонах лобной коры, теменно-височно-затылочной коре, гиппокампе [17]. К развитию и прогрессированию когнитивных расстройств у пожилых больных АГ приводит избыточное снижение АД, в том числе на фоне гипотензивной терапии [19]. Такие пациенты чаще имеют тяжелое течение АГ, большой объем поражения структур головного мозга по сравнению с больными, не имеющими нейропсихологических дефектов [11]. Выраженность и характер когнитивных расстройств определяются локализацией и объемом поражения головного мозга.

Клиническое течение ГЭ варьируемо и может характеризоваться как продолжительными периодами прогрессирования когнитивного дефицита, так и длительными периодами стабилизации и даже обратного развития, что зачастую ошибочно расценивается как положительный эффект от проводимой терапии. Диагностика в нейрогериатрической практике связана со значительными трудностями. Пациенты старших возрастных групп часто имеют ряд сопутствующих заболеваний, которые нередко протекают атипично, а потому правильный диагноз ставится не сразу [12–17]. В связи с этим преимущественное значение приобретают диагностика и лечение начальных проявлений когнитивных расстройств у пожилых пациентов с ГЭ.

Принципы терапии

Патогенетическая сложность ГЭ требует особого подхода к терапии и должна включать адекватный контроль АД, коррекцию гиперхолестеринемии, реологических свойств крови, гликемии, устранение факторов сосудистого риска, улучшение кровоснабжения и метаболизма мозга [20]. Учитывая прогрессивный характер ГЭ, наличие у пациентов кардиальных нарушений, течение которых наиболее неблагоприятно при неконтролируемой АГ, основу лечения больных должна составлять базисная антигипертензивная терапия. Главная цель этого лечения заключается в предупреждении

развития и прогрессирования органных осложнений АГ посредством торможения патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и в улучшении прогноза заболевания. Чем раньше начато лечение и осуществляется адекватный контроль уровня АД, тем вероятнее снижение имеющегося субъективного дискомфорта, обратимость легких мнестических нарушений и меньше риск инвалидизирующих неврологических расстройств, которые при ГЭ II и особенно III стадии носят, как правило, необратимый характер.

Важнейшей терапевтической мишенью является сосудистая стенка, наиболее ранним маркером повреждения которой служит эндотелиальная дисфункция – начальное звено в цепи развития органных осложнений АГ [21]. Среди прочих характеристик сосудистой стенки значительное внимание уделяется артериальной ригидности, повышение которой рассматривается как фактор риска кардиоваскулярных событий и инсульта [22]. Артериальная ригидность (или жесткость) является интегративной функциональной характеристикой и в обобщенном виде отражает трансформацию сосудистой стенки, обусловленную атеросклеротическими, гипертоническими и возрастными изменениями. Эта характеристика касается в большей степени артерий, имеющих эластический каркас: аорты, магистральных артерий, крупных артерий распределения. Аортальная ригидность обнаруживает высокую прогностическую значимость и для коронарной болезни сердца, и для инсульта [22]. В ходе исследований, проводимых на европейской популяции, показано также, что индекс артериальной жесткости, рассчитанный по данным амбулаторного суточного мониторирования АД, является сильным предиктором инсульта, помимо традиционных факторов риска, включающих среднее АД и пульсовое АД [23]. Физиологический смысл артериальной эластичности (или, наоборот, жесткости, ригидности) заключается в способности демпфировать систоло-диастолические колебания потока крови, обусловленные циклическим выбросом крови из левого желудочка, обеспечивая его непрерывность и достаточную стабильность на уровне тканей [24]. При ухудшении эластических свойств кровь выбрасывается в «жесткую» артериальную систему. При этом, во-первых, происходит генерирование повышенного систолического АД и уменьшение диастолической отдачи, что приводит к снижению диастолического АД [24]. Во-вторых, ускоренное отражение пульсовой волны способствует повышению пикового и конечного систолического давления в восходящей аорте, что сопровождается увеличением постнагрузки на левый желудочек с последующим развитием гипертрофии левого желудочка и ХСН. Смещение возвращения отраженной волны из диастолы в позднюю систолу способствует дальнейшему снижению диастолического АД, которое определяет распределение кровотока и тканевую перфузию. В частности, установлены нарушение коронарного кровотока и ухудшение кардиальной перфузии при повышении ригидности аорты [25]. Кроме того, в современной литературе существует термин *Pulse wave encephalopathy*, которым обозначают церебральные расстройства, ассоциирующиеся с изменениями белого вещества мозга вследствие избыточной артериальной пульсации на фоне повышенной сосудистой жесткости даже при отсутствии АГ и других этиологических факторов церебрального повреждения [26].

Другими важными направлениями терапевтического воздействия у больных с когнитивными расстройствами являются улучшение кровоснабжения головного мозга, предотвращение прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций. Поздно начатая фармакотерапия не способна устранить необратимые изменения ткани мозга у пожилых больных. Поэтому все большую актуальность приобре-

тают поиск и разработка путей ранней медикаментозной терапии и профилактики отмеченных форм патологии, тесно сопряженных с проблемой старения.

Для лечения пациентов пожилого возраста с ГЭ и когнитивными нарушениями применяются препараты, улучшающие метаболизм мозговой ткани и обладающие нейропротекторными свойствами, оказывающие активизирующее действие на церебральный метаболизм и высшие психические функции [9–11]. Для них характерно улучшение окислительно-восстановительных реакций, уменьшение воздействия продуктов перекисного окисления липидов, позитивное влияние на нейротрансмиссию. Препараты этого ряда обладают вазоактивным и антиагрегантным действием, уменьшают вязкость крови. Клинический эффект обычно достигается постепенно (в течение 3–4 нед), в связи с чем средняя длительность их применения составляет 2–3 мес. Рекомендуются повторные курсы лечения. Продолжительность курса лечения и выбор препарата определяются врачом индивидуально. С целью улучшения мозгового кровотока и метаболизма применяются препараты разных групп: производные спорыньи (ницерголин, вазобрал), барвинка (винкамин, винпоцетин и кавинтон), гинкго билоба (танакан), препараты других групп (инстенон, циннаризин, пентоксифиллин, нимодипин, кортексин).

Одним из известных вазоактивных препаратов комплексного действия является ницерголин (Сермион®). В серии выполненных в мире рандомизированных клинических исследований была доказана эффективность Сермиона при лечении разных форм сосудистых заболеваний головного мозга [27]. Терапевтическая эффективность Сермиона во многом связана с его способностью увеличивать церебральный кровоток и снабжение мозговой ткани кислородом. Сермион® оказывает нормализующее действие на мозговые сосуды как с повышенным, так и с пониженным тонусом, препятствуя, в частности, неадекватным сосудистым реакциям. Важными в действии ницерголина являются его изученные нейромедиаторные эффекты. Сермион® влияет на холинергические процессы в мозге. Ослабление холинергической нейромедиации рассматривается в настоящее время как ведущее звено в развитии возрастных нарушений памяти, когнитивных функций, в патогенезе разных нейродегенеративных заболеваний головного мозга. Сермион® повышает синтез ацетилхолина путем активации холинацетилтрансферазы, повышает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, уменьшает распад ацетилхолина, нормализует содержание постсинаптических М-холинорецепторов в центральной нервной системе. Сермион® обладает антиагрегантным эффектом, ингибируя агрегацию тромбоцитов и эритроцитов и препятствуя тем самым развитию реакции тромбообразования [27, 28].

В серии клинических исследований была установлена высокая терапевтическая эффективность Сермиона при лечении нарушений мозгового кровообращения. Сермион® назначался пациентам с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, на ранних стадиях болезни Альцгеймера и при нарушениях памяти и внимания возрастного характера. На фоне терапии отмечались клинически и статистически значимый положительный эффект в отношении когнитивных функций, регресс поведенческих нарушений, повышение самостоятельности пациентов в повседневной жизни [29]. Высокая клиническая эффективность, благоприятный профиль безопасности, наличие доказательной базы позволяют рекомендовать препарат Сермион® для применения в терапии когнитивных расстройств у пациентов пожилого возраста с ГЭ.

Таким образом, диагностика и терапия когнитивных нарушений у пожилых пациентов с ГЭ представляется важной и сложной задачей, требующей дальнейшего

изучения. При этом своевременно начатое лечение ГЭ, основанное на современных принципах, может оказать профилактическое воздействие на развитие когнитивной дисфункции или замедлить темп ее прогрессирования.

Литература

1. Ганнушкина ИВ, Лебедева НВ. Гипертоническая энцефалопатия. М., 1987.
2. Верещагин НН и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Монография. М.: Медицина, 1997.
3. Ощепкова ЕВ. Гипертоническая энцефалопатия: возможности профилактики. Справ. поликли. врача. 2003; 3: 1–4.
4. Суслина ЗА и др. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М., 2006.
5. Oisbi M et al. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: 70.
6. Гераскина ЛА и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 3: 22.
7. Balestreri R, Fontana L, Astengo F. 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.
8. Hindmarch L, Fuchs H-H, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *Int Clin Psych* 1991; 6: 31–43.
9. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000; с. 328.
10. Дамулин ИВ. Легкие когнитивные нарушения. *Cons. Med.* 2004; 6 (2): 149–50.
11. Дамулин ИВ. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (11): 721–5.
12. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
13. Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Метод. пособие для врачей. М., 2005.
14. Березина ИИ. Нейрофизиологические механизмы нарушения когнитивной деятельности при органическом поражении головного мозга. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006; с. 18–21.
15. Бойко АН, Чугунов АВ, Камчатнов П.П. Сосудистые когнитивные расстройства – современные возможности лечения. *Трудный пациент.* 2008; 10: 21–2.
16. Калашникова ЛА. Когнитивные нарушения и деменция при цереброваскулярных заболеваниях. *Нервные болезни.* 2005; 2: 36–40.
17. Локишина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврол. журн. (Прил. 1).* 2006; 11: 57–64.
18. Лурия АР. Нарушения памяти при локальных поражениях мозга. В кн.: *Нейропсихология.* Под. ред. ЕДХомской. М., 1984; с. 66–74.
19. Одинак ММ, Амелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб: ВМА, 2006.
20. Ощепкова ЕВ. Гипертоническая энцефалопатия: возможности профилактики. Справ. поликли. врача. 2003; 3: 1–4.
21. Yang Z, Ming XF. *Clin Med Res* 2006; 4: 53.
22. Mattace Raso FU et al. *Circulation* 2006; 113: 657.
23. Hansen TW et al. *J Hypertension* 2006; 24: 2247.
24. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. *Textbook of Hypertension.* Ed. by Swales JD. London, 1994; p. 85–102.
25. Watanabe H et al. *J Amer Col Cardiol* 1993; 21: 1497.
26. Bateman GA. *Neuroradiology* 2002; 44: 740.
27. Winbland B. Therapeutic use of Nicergoline. *Clin Drug Investigation* 2008; 28 (9): 533–52.
28. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион.
29. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database phils and auto-oxidation of brain tissue [abstract]. Rinsbo Syst Rev* 2001; 4: CD003159.

Каротидный атеросклероз и цереброваскулярные заболевания

М.М.Танащян, О.В.Лагода
ФГБУ Научный центр неврологии РАН, Москва

Иntenсивное изучение проблемы патологии магистральных артерий головы (МАГ) на протяжении последних десятилетий привело к тому, что из клинической неврологии выделилась самостоятельная наука – ангионеврология. Анализ современной научной литературы свидетельствует, что наиболее пристальное внимание специалистов в области фундаментальной и клинической ангионеврологии привлекают ранние, зачастую асимптомные стадии патологических процессов, которые в перспективе могут привести к необратимым изменениям структур мозга. Изучение факторов риска, предикторов возможных нарушений мозгового кровообращения (НМК) становится приоритетным направлением в ангионеврологии.

Ведущую, а в ряде случаев решающую, роль в реализации ишемических НМК играет атеросклеротическое поражение МАГ, особенно сонных артерий [1]. При стенозах сонных артерий генез развития НМК рассматривается главным образом в рамках двух патогенетических моделей – артерио-артериальной эмболии из атеротромботических бляшек и гемодинамической [2]. Каротидный атеросклероз прежде всего влияет на перфузионное давление в интракраниальных артериях, что в свою очередь может приводить к

развитию острого НМК с явным неврологическим дефицитом или к диффузному поражению коры головного мозга, проявляющемуся негрубой рассеянной неврологической симптоматикой с развитием хронической сосудистой недостаточности. Необходимо отметить, что такие неспецифические жалобы, как снижение памяти, внимания, утомляемость, ухудшение трудоспособности, в том числе из-за уменьшения объема воспринимаемой информации и т.п., могут являться первыми признаками недостаточности кровоснабжения мозга при каротидном атеросклерозе.

Выявляемость асимптомных стенозов при скрининговом дуплексном сканировании составляет от 1 до 8% в общей популяции, причем этот процент увеличивается при наличии сопутствующей патологии артерий нижних конечностей и коронарных артерий [2]. Установлено, что прогрессирование атеросклеротического поражения может быть взято под контроль при условии мониторингирования состояния сосудистой стенки и крови (дуплексное сканирование МАГ, регулярный контроль гемангиограммы, липидного, углеводного и других форм обмена). На сегодняшний день достигнуты определенные успехи в предотвращении прогрессирования цереброваскулярных заболеваний при каротидном атеросклерозе, в том числе с помо-

щью ангиореconstructивных операций. Широко применяемые в ангиохирургической практике каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) и каротидная ангиопластика со стентированием являются основными методами ликвидации препятствий кровотоку по сонным артериям, однако показания к их выполнению разные. КЭЭ впервые была выполнена в 1954 г., проспективные рандомизированные многоцентровые исследования продемонстрировали долговременную эффективность данного вида вмешательства у симптомных и асимптомных пациентов при выраженном стенозе сонных артерий по сравнению с консервативной терапией [3]. Стентирование внутренней сонной артерии (ВСА) – относительно новый метод, который внедрен в клиническую практику в 1994 г. как альтернатива КЭЭ для определенной группы больных со стенозами ВСА. Эндovasкулярное вмешательство получило высокую оценку благодаря малой инвазивности, относительной простоте и сокращению сроков пребывания в стационаре. Необходимость оперативного лечения как метода вторичной профилактики ишемического инсульта у больных с симптомным стенозом сонных артерий, превышающим 70%, обоснована с позиции доказательной медицины [3]. Вместе с тем возможным осложнением послеоперационного периода является прогрессирование хронической сосудистой недостаточности, особенно когнитивных нарушений.

Когнитивные нарушения у больных с атеросклеротическими стенозами МАГ

Статьи, посвященные изучению когнитивных нарушений после операций на сонных артериях, появились с середины 1980-х годов: L.Cushman и соавт. (1984 г.) провели детальное нейропсихологическое исследование до и вскоре после КЭЭ у 34 пациентов. Степень интраоперационной ишемии оценивалась путем мониторинга соматосенсорных корковых вызванных потенциалов (ВП) во время клипирования сонной артерии. Измененные нейропсихологические показатели в зависимости от степени интраоперационной ишемии были выявлены у пациентов с перенесенными инсультами и более выраженной степенью поражения артерий [4]. C.Madl и соавт. (1994 г.) выявили ухудшение когнитивных функций у недементных больных с высокими степенями каротидных стенозов по сравнению с пациентами без них [5].

J.Parker и соавт. (1986 г.) до операции КЭЭ провели психометрическое тестирование симптомных больных с поражением сонных артерий разной степени выраженности и установили, что изменения тестов у них были значительно более выраженные, чем у больных с общехирургической патологией [6]. Ряд исследователей использовали когнитивные ВП Р300 и психометрическое тестирование у больных с асимптомными стенозами ВСА и транзиторными ишемическими атаками с субклиническими когнитивными нарушениями. S.Kugler и соавт. (1995 г.) выявили, что изменения латентности ВП Р300, указывающие на наличие легких когнитивных нарушений, обнаружены только у больных со стенозами ВСА (как асимптомных, так и с транзиторными ишемическими атаками), а не в контрольной группе [7].

Ангиореconstructивные операции нередко сопровождаются развитием клинически незвучащих, так называемых «немых» очагов ишемии. По данным Р.Б.Медведева (2011 г.), острые очаги ишемии после реконструктивных операций на сонных артериях определяются в 34% случаев после каротидной ангиопластики со стентированием и в 21% – после КЭЭ [8]. Развитие новых «немых» очагов в веществе мозга после хирургического вмешательства на сонных артериях способствует прогрессированию имеющейся цереброваскулярной патологии, и в первую очередь нарастанию

Рис. 1. фМРТ больного М. до лечения.

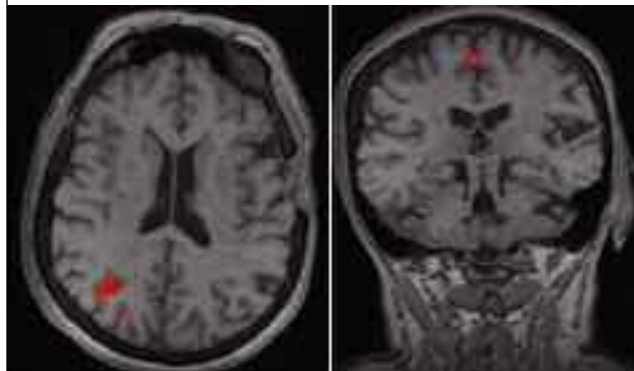
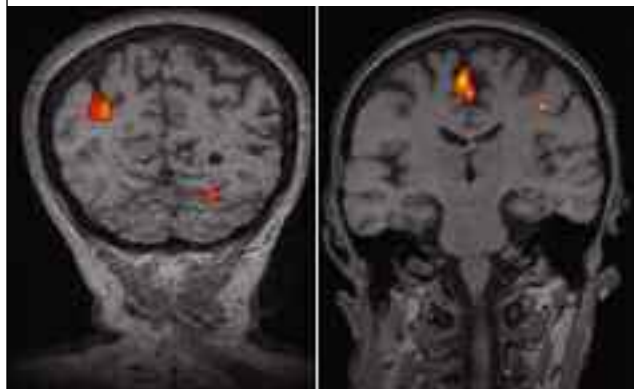


Рис. 2. фМРТ больного М. после курса внутривенных инъекций Кавинтона.



когнитивных нарушений. Данные о динамике когнитивных функций после вмешательств на сонных артериях довольно противоречивы. Наряду с позитивным влиянием восстановления церебральной перфузии обсуждается риск преходящего или стойкого ухудшения высших психических функций, обусловленный последствиями глобальной анестезии при проведении КЭЭ, а также существенной гемодинамической нестабильности (брадикардия, артериальная гипотония) при каротидном стентировании. Самостоятельным негативным фактором считают также интраоперационную церебральную микроэмболизацию. Результатом совокупного неблагоприятного влияния перечисленных причин являются новые ишемические очаги в веществе мозга [9, 10]. Влияние этих изменений на динамику когнитивных функций в отдаленные сроки нуждается в уточнении, так как это в перспективе может изменить подход к выбору метода хирургической коррекции и тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Исследование когнитивных ВП в зависимости от сроков ангиореconstructивной ВСА выявило, что в раннем послеоперационном периоде КЭЭ не менялись показатели латентности и амплитуды ВП Р300 в сравнении с изначальными данными, однако в период свыше 6 мес после оперативного вмешательства отмечалось улучшение их параметров. Это может свидетельствовать о влиянии наркоза и бессимптомной ишемии мозга во время операции, при этом степень выраженности стеноза не коррелировала с латентностью пика Р300. Показано, что когнитивные функции ухудшаются у больных с высокими степенями стенозов и не меняются при малых степенях стенозов [11]. Данные M.Czerny и соавт. (2010 г.) также свидетельствуют о длительной (1–5 лет) стойкой стабилизации параметров когнитивных ВП после ангиохирургических вмешательств [12]. Поэтому мы полагаем, что при окклюзирующем каротидном атеросклерозе оперативная коррекция не только снижает риск инсульта, но и в определенной

мере может предотвращать прогрессирование нарушений высших психических функций.

Лечение мнестических расстройств, в том числе возникающих на фоне имеющегося атеросклеротического поражения МАГ, является весьма сложным и не всегда успешным. В последние годы наметился новый подход к лечению когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, заключающийся в поиске средств, не только действующих на метаболизм ишемизированной ткани в веществе головного мозга, но и селективно улучшающих регионарный кровоток, микроциркуляцию и гемореологию. Препаратом с такой объемной и длительной по срокам ангионеврологической биографией является Кавинтон.

Более чем 30-летний период использования Кавинтона в ангионеврологической практике подтвердил его безопасность, разносторонний и многомодальный характер действия [13].

В острейшем периоде ишемического инсульта применение препарата Кавинтон приводит к улучшению микроциркуляторных характеристик крови и возрастанию атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия в результате модификации уровня простаноидного контроля над ними. Выявлены разные типы реакций тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в ответ на лечение Кавинтоном, обосновывающие его фармакотерапевтическую вариабельность. При лакунарных инсультах после лечения Кавинтоном происходит не только устранение фоновой гиперагрегабельности тромбоцитов, но и в ответ на нагрузочную «манжеточную» пробу для выявления дисфункции эндотелия подавляется их парадоксальный проагрегантный ответ и возрастает величина простациклин-тромбоксанового соотношения вследствие преимущественного увеличения концентрации эндогенного простациклина. При атеротромботическом инсульте лечение Кавинтоном хотя и приводит к уменьшению степени инвертированного ответа тромбоцитов на функциональную нагрузку, однако не сглаживает преобладания тромбогенно-вазоконстрикторного звена в простациклин-тромбоксановом балансе [13]. Все указанные выше патологические процессы задействованы у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий, в том числе после реконструктивных операций на них.

Наряду с активным гемокорректорным эффектом у больных на фоне лечения Кавинтоном методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии установлено визуальное увеличение мозговой перфузии, особенно в зонах смежного кровообращения, страдающего при гемодинамически значимых каротидных стенозах. Это модулирующее цереброваскулярное действие Кавинтона было более выраженным на ранних стадиях заболевания, что подтверждает целесообразность применения и предполагаемую эффективность препарата и у данной категории больных [13].

В связи с установленным активным участием Кавинтона в микроциркуляции и нейропротекции проводилось уточнение эффективности влияния препарата на когнитивные функции у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями мозга. В течение 7 дней проводилось парентеральное (внутривенное) введение Кавинтона для инъекций в разведении 400 мл физиологического раствора с последующим переходом на прием Кавинтона форте внутрь в дозе 10 мг 3 раза в день после еды в течение 11 нед. В результате проведенного обследования было установлено стойкое влияние на функцию внимания как в звене усвоения информации, так и в звене перераспределения внимания между отдельными пунктами выполняемого задания. Кавинтон эффективно влияет на объем зрительного запечатления и увеличивает продуктивность мнестической

деятельности. Эффект Кавинтона, связанный с улучшением микроциркуляции в сосудах головного мозга, стимулирует функционирование лобно-подкорковых связей, влияя таким образом на нейродинамику психических процессов, и приводит к улучшению мнестических функций. При анализе результатов электрофизиологического исследования с помощью метода электроэнцефалографии (ЭЭГ) и когнитивных ВП Р300 в динамике до и после курса лечения Кавинтоном было установлено, что у большинства обследованных пациентов (в 75% случаев) не выявлено изменений при ЭЭГ, у 20% отмечена положительная динамика в виде улучшения выраженности α -ритма и уменьшения медленной активности, и лишь у 5% больных отмечено ухудшение ЭЭГ-картины в виде усиления тета-активности и нарастания пароксизмальных знаков в разных отделах мозга. В то же время отмечено позитивное влияние препарата на когнитивные функции по данным ВП Р300. До лечения пик Р300 не выделялся у 35% больных, а после курса у всех исследованных больных отмечается четкое выделение пиков. Среднее значение латентности Р300 на фоне лечения Кавинтоном уменьшилось, а амплитуда увеличилась. В целом по группе у 68% пациентов отмечалась положительная динамика в показателях Р300 [14].

Подобный клинический эффект был подтвержден также результатами проведенной у 15 пациентов (средний возраст $59,4 \pm 5$ лет) функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) головного мозга с проведением когнитивной парадигмы: узнавание лица, узнавание лиц по полу, решение арифметических примеров. У большинства (71%) обследованных больных отмечено расширение имеющихся зон и/или появление новых зон активации, преимущественно в теменно-затылочной области. Подобное сочетание нейровизуализационных данных с улучшением выполнения основных когнитивных тестов и положительной динамикой при ЭЭГ подтверждает позитивный метаболический (ноотропный) эффект Кавинтона.

При исследовании фМРТ до включения пациента в исследование выявлена активация не только основных когнитивных зон в теменно-затылочной области и мозжечке, но и дополнительных зон лобной, височной и межполушарной области. Их активация свидетельствует о повышении энергозатрат, необходимых для решения когнитивных задач. Результаты исследования фМРТ на фоне лечения Кавинтоном представлены на рис. 1 и 2 (стрелкой на рисунках показана зона активации в теменно-затылочной области и парамедиально в зоне проекции ассоциативных связей полушарий мозга).

На фоне лечения показано достоверное увеличение зон активации основных когнитивных зон в лобно-височных областях, а также уменьшение активации в проекции ассоциативных областей (межполушарная область), что может косвенно свидетельствовать об усилении кровоснабжения указанных зон мозга. Полученный «энергосберегающий» эффект свидетельствует о протективном влиянии Кавинтона на метаболизм клеток мозга, что является чрезвычайно важным у пациентов с нарастающей при прогрессировании каротидного атеросклероза хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Заключение

Проблема профилактики и лечения каротидного атеросклероза, в том числе ранних (доклинических, асимптомных) его форм, имеет большое медико-социальное и экономическое значение. Изыскание новых методов диагностики, мониторингирования и предупреждения прогрессирования атеросклеротического процесса с его «озлокачествлением» в виде развития разных форм НМК является одной из наиболее актуальных в неврологии. В этом аспекте поликомпонентный спектр фармакологического действия, направленный на основные патогенетические звенья каротидного атеросклероза, позволяет рассматривать Кавинтон как оптимальное средство в ургентной и профилактической ангионеврологии.

Литература

1. Суслина ЗА, Варакин ЮЯ. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2007; 1: 22–8.
2. Суслина ЗА, Варакин ЮЯ, Верецагин НВ. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М: МЕДпресс-информ, 2009.
3. Покровский АВ. «Классическая» каротидная эндартерэктомия. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001; 1: 101–4.
4. Cusbman L, Brinkman SD, Ganji S, Jacobs LA. Neuropsychological impairment after carotid ischemia endarterectomy correlates with intraoperative. *Cortex* 1984; 20 (3): 403–12.
5. Madl C, Grimm G, Kramer L et al. Cognitive brain function in nondemented patients with low-grade and high-grade carotid artery stenosis. *Eur J Clin Invest* 1994; 24 (8): 559–64.
6. Parker JC, Smarr KL, Granberg BW et al. Neuropsychological parameters of carotid endarterectomy: a two year prospective analysis. *J Cons Psychol* 1986; 54: 676–81.
7. Kugler CF, Vljajic P, Funk H et al. The event-related P300 potential approach to cognitive functions of nondemented patients with cerebral and peripheral arteriosclerosis. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43 (11): 1311–3.
8. Медведев РБ. Церебральная гемодинамика и состояние вещества головного мозга при ангиохирургических операциях на внутренних сонных артериях (клинико-инструментальное исследование). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
9. Кунцевич ГИ, Танащян ММ, Скрылев СИ и др. Интраоперационное мониторирование мозгового кровотока и состояние вещества головного мозга при открытых и эндоваскулярных вмешательствах в каротидной системе. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17 (3): 43–8.
10. Лысиченкова ОВ, Суханов СГ, Шестаков ВВ, Кондратьев АВ. Оценка риска церебральных интраоперационных осложнений при реконструктивных операциях на брахиоцефальных артериях у пациентов с симптомным и асимптомным течением хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2010; 2 (4): 11–4.
11. Евдокимова ТП, Лобова НМ, Гераскина ЛА и др. Когнитивные функции в отдаленные сроки реконструктивных операций на каротидных артериях. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2011; 3: 38–46.
12. Czerny M, Schuch P, Sodeck G et al. Sustained cognitive benefit 5 years after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2010; 51 (5): 1139–44.
13. Суслина ЗА, Танащян ММ, Ионова ВГ и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения: новые аспекты действия. *Рус. мед. журн*. 2002; 10 (25): 1170–4.
14. Танащян ММ, Лагода ОВ, Федин ПА и др. Кавинтон в лечении когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 107 (10): 41–3.



Преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия в практике невролога: НОВЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ

Т.Е.Попова, Н.А.Шнайдер, М.М.Петрова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Дефиниция

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) относится к классу миелитопатий – дизиммунных заболеваний периферической нервной системы, сопровождающихся разрушением миелиновой оболочки нерва [1]. Распространенность ХВДП в Европе, Японии, Австралии и США составляет 0,8–9,0 на 100 тыс. населения [2, 3]. Частота встречаемости клинических форм ХВДП в Красноярском крае составляет 25,5 на 100 тыс. населения, в то время как распространенность более тяжелой моторной или моторно-сенсорной формы в России достигает 1–3 на 100 тыс. населения [4, 5]. К факторам риска по развитию ХВДП относят тяжелые климатогеографические условия, иммунодефицитные состояния, высокую распространенность вирусных инфекций, сахарный диабет [5–7]. По данным Е.А.Кантимировой, вклад вирусов семейства *Herpesviridae* у пациентов с преимущественно сенсорной ХВДП составляет около 80% [6]. В патогенезе ХВДП играют роль клеточные и гуморальные иммунные механизмы, опосредующие атаку неидентифицированных антигенов на миелин и/или шванновские клетки, со временем к процессу демиелинизации присоединяется вторичная аксональная дегенерация периферических нервов (ПН) [8–10].

Классификация ХВДП

Выделяют следующие клинические формы ХВДП: синдром Льюиса–Самнера (приобретенная мультифокальная демиелинизирующая сенсорно-моторная невропатия), преимущественно сенсорную ХВДП (ПСХВДП), приобретенную дистальную демиелинизирующую сенсорную невропатию, ХВДП с поражением центральной нервной системы [11–14]. Особый интерес представляет преимущественно сенсорная ХВДП в связи тем, что она часто недооценивается неврологами амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения и не лечится в связи с гетерогенными проявлениями (как клиническими, так и электрофизиологическими) и существующими ограничениями клинических, серологических и электрофизиологических диагностических критериев [15]. На долю преимущественно ПСХВДП приходится до 50% криптогенных полиневропатий [16]. Настороженность в отношении ПСХВДП неврологам необходимо проявлять при консультировании всех пациентов с признаками криптогенной (предположительно приобретенной) симметричной или асимметричной дистальной периферической полиневропатии, которая имеет прогрессирующее или ремиттирующее клиническое течение более 2 мес (8 нед), особенно если клинические признаки включают позитивные сенсорные симптомы, арефлексию без парезов или избирательное снижение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности на фоне имеющегося вторичного иммунодефицита [9, 15, 16].

Клиника

При ПСХВДП, обычно на начальных стадиях заболевания, субъективных жалоб пациенты активно не предъявляют. В то же время при диагностической настороженности невролога и углубленном опросе пациента возможно выявление жалоб на нечеткие парестезии на уровне дистальных отделов нижних конечностей, потливость, зябкость стоп, боли в икроножных мышцах и голеностопных суставах. Важным звеном клинического неврологического осмотра (исследования неврологического статуса) пациента является проведение полимодального исследования чувствительности: определение болевой чувствительности с помощью многоигольчатого неврологического валика, тактильной чувствительности с использованием монофиламента, температурной чувствительности с помощью Тип-терма, вибрационной чувствительности с помощью неградуированного или градуированного камертона (С-128 Гц). Важно обращать внимание на характер нарушений болевой чувствительности. Для рассматриваемого заболевания характерен полиневритический тип расстройств: так называемые симптомы «перчаток» и/или «носов», «гольф» в виде гиперестезии (повышения болевой чувствительности) или на поздних стадиях в виде гипестезии (снижения болевой чувствительности) на уровне дистальных отделов верхних и/или нижних конечностей [17, 18].

Важно помнить, что при ПСХВДП в патологический процесс вовлекаются толстые миелинизированные волокна Аβ-типа ПН конечностей, что проявляется снижением вибрационной чувствительности, а также тонкие слабо миелинизированные волокна, ответственные за температурную чувствительность, что приводит к изменению температурных порогов при воздействии холода и тепла, снижению или извращению температурной чувствительности [17]. Чувствительные нарушения при ПСХВДП чаще начинаются с дистальных отделов нижних конечностей. При этом нарушения вибрационной чувствительности часто преобладают над температурными и болевыми расстройствами, однако редко диагностируются неврологами первичного звена здравоохранения в связи с недостаточной комплаентностью специалистов в отношении использования камертона в повседневной клинической практике. Для отдельных пациентов характерна болевая холодовая дизестезия. Сенситивная атаксия разной степени выраженности обусловлена нарушением глубокой проприоцептивной чувствительности (суставно-мышечного чувства) [14, 18, 19]. В целом при ПСХВДП в разной степени страдают как поверхностные, так и глубокие виды чувствительности, включая вегетативные волокна ПН.

Классический подход к диагностике ПСХВДП

При диагностике ПСХВДП в неврологической практике проводятся электромиография (ЭМГ), биопсия нерва и исследование спинно-мозговой жидкости [3, 18, 20]. Предлагаются разные диагностические критерии, которые не всегда являются строго специфичными для ПСХВДП [21]. Так, к электрофизиологическим критериям относятся частичный блок проведения, замедление скорости проведения импульса, длительные дистальные моторные задержки. Задержка или исчезновение F-волн, дисперсия и расстояние обуславливают снижение амплитуды потенциала действия моторного ответа. Перечисленные признаки, выявляемые с помощью ЭМГ, характерны для демиелинизирующего процесса в целом. Кроме того, картина ЭМГ при ПСХВДП может иметь минимальные отклонения от нормы или требует дифференциации с аксональным повреждением при отсутствии в клинике моторных проявлений [16].

Биопсия нерва выявляет признаки демиелинизации и ремиелинизации (выявляется в 13–40% волокон), а также образование локальных «луковиц» (увеличение нерва в поперечном сечении за счет повторных оборотов и процессов пролиферации в шванновских клетках, окружающих аксоны, в результате повторных эпизодов демиелинизации и ремиелинизации) [16]. К дополнительным признакам относятся интерстициальный отек и эндоневральная воспалительная клеточная инфильтрация макрофагами и лимфоцитами [20]. Однако в связи с инвазивностью этого метода диагностики его применение в случае ПСХВДП на осмотре неврологом амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения не оправдано с экономической и клинической точки зрения.

При исследовании спинно-мозговой жидкости выявляется белково-клеточная диссоциация, при этом уровень белка может быть повышен в десятки раз [20], однако этот диагностический критерий наиболее типичен для классического моторного варианта ХВДП и наряду с биопсией нерва приемлем к использованию лишь в стационарных условиях.

Современными методами диагностики ХВДП являются анализ сыворотки крови и ликвора в сочетании с комплексной оценкой иммунологических показателей и определением антител к ганглиозидам [19], однако этот метод доступен лишь в специализированных неврологических центрах и научно-исследовательских институтах. Также в литературе обсуждается информативность ультразвукового исследования при ХВДП, которое позволяет выявить отек, нечеткость структуры, увеличение площади поперечного сечения нерва [22]. Ультразвуковой метод исследования ПН в последние 5–10 лет все шире применяется при патологии периферической нервной системы и, несомненно, представляет клинический интерес для практикующих неврологов. Однако ультразвуковые критерии нормы и поражения ПН при рассматриваемой патологии нуждаются в уточнении, как и их чувствительность и специфичность при ПСХВДП.

Следует отметить, что рассмотренные инвазивные методы (биопсия нерва и люмбальная пункция) неприменимы в амбулаторной неврологической практике и нецелесообразны для популяционного скрининга ПСХВДП, например, во время диспансерных осмотров прикрепленного населения. С другой стороны, в настоящее время не разработаны единые ЭМГ-критерии диагностики ПСХВДП в виду высокой вариабельности сенсорных ответов с дистальных отделов ПН у человека [16], что требует разработки и внедрения новых подходов к неврологическому осмотру и нейрофизиологической диагностике этого заболевания, актуальных для неврологов и врачей функциональной диагности-

ки амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения.

Новый подход к диагностике ПСХВДП

Чаще всего пациенты с ПСХВДП пропускаются неврологами первичного звена здравоохранения в первую очередь за счет того, что на начальных стадиях заболевания пациенты, как правило, не предъявляют субъективных жалоб активно. Важен углубленный опрос, во время которого неврологу необходимо делать акцент на выявление на момент текущего осмотра или в анамнезе парестезий на уровне дистальных отделов нижних конечностей, потливости, зябкости стоп, болей в икроножных мышцах (крампи) и голеностопных суставах. При сборе анамнеза особое внимание следует уделять наличию разных проявлений герпетической инфекции (кожный, лабиальный, генитальный герпес и т.д.), семейным случаям хронической герпесвирусной инфекции. Отсутствие указаний на герпетические проявления в прошлом не исключает наличие у пациента ПСХВДП, поэтому необходимо дополнительно провести иммуноферментный анализ крови на антитела класса М и G к вирусам семейства *Herpesviridae*, а также исследование иммунного статуса, включая Т-клеточное, гуморальное и фагоцитарное звенья иммунитета, консультацию клинического иммунолога. Наш многолетний опыт работы показывает, что для повышения качества первичной диагностики ПСХВДП обязательным условием является проведение полимодального исследования чувствительности [17].

Поскольку в дебюте ПСХВДП на первый план выступает снижение вибрационной чувствительности, периферической и чувствительной инструментальной (нейрофизиологической) методикой функциональной диагностики, все шире применяющейся в амбулаторно-поликлинической практике (например, при диагностике диабетической полиневропатии), является компьютерная паллестезиометрия. Так, отечественный компьютерный «Вибротестер-MBN» BT-02-1 (Москва, Россия) был адаптирован группой красноярских ученых для диагностики диабетической полиневропатии и наследственной невропатии Шарко–Мари–Тута. Авторы показали, что нарушение вибрационной чувствительности выявляется при проведении компьютерной паллестезиометрии у пациентов с этими клиническими формами полиневропатии на высоких (250, 500 Гц) и низких (8, 16, 32 Гц) частотах вибрации уже на начальной стадии патологического процесса, когда пациент еще не предъявляет жалоб активно, а камертонная проба еще отрицательная (или ложноотрицательная) [17].

При ПСХВДП методика компьютерной паллестезиометрии впервые стала использоваться нами с 2013 г. Исследование вибрационной чувствительности при ПСХВДП проводится нами в широком спектре диапазона частот вибрации (8, 16, 32, 64, 128, 250 и 500 Гц), что позволяет дифференцировать степень тяжести поражения толстых миелинизированных волокон Аβ-типа ПН верхних и нижних конечностей, в том числе на ранних стадиях развития заболевания. Данная нейрофизиологическая методика используется нами в качестве скринингового метода, осуществляемого врачом функциональной диагностики или самим неврологом, и позволяет решить вопрос о диагностике ПСХВДП.

После подтверждения нарушений вибрационной чувствительности той или иной степени тяжести мы переходим к проведению компьютерной термосенсометрии, которая помогает оценить степень поражения тонких немиелинизированных и маломиелинизированных (С- и А-дельта) сенсорных нервных волокон ПН конечностей. Исследование проводится на новом отечественном компьютерном диагностическом оборудовании «Термосенсотестер», разработанном

фирмой «МБН» (Москва, Россия) в 2012 г. для оценки состояния температурной чувствительности с возможностью определения тепловых и холодовой чувствительности, болевых порогов на воздействие тепла и холода. В настоящее время оборудование проходит этап апробации у пациентов и показало высокую чувствительность при ПСХВДП [17], при этом отмечены преобладание болевой холодовой дизестезии и повышение порога болевой холодовой чувствительности, что существенно снижает качество жизни наблюдаемых пациентов.

У больных ПСХВДП с целью определения степени нарушения стабильности основной стойки (сенситивной атаксии), обусловленной вовлечением волокон глубокой проприоцептивной чувствительности (суставно-мышечного чувства) и других структур, участвующих в поддержании равновесия, в настоящее время нами широко применяется метод стабилотрии [5]. В частности, при рассматриваемой патологии нами проводится исследование функции равновесия на диагностико-реабилитационном комплексе «МБН» (Москва, Россия) с использованием пробы Ромберга по европейскому варианту установки стоп на платформу, включая проведение пробы с отключением контроля зрения пациента.

Для оценки степени вовлечения вегетативных волокон и *nervi vasorum* ПН нижних конечностей при ПСХВДП у пациентов с дистальным гипергидрозом и акроцианозом кистей и стоп нами включен в протокол исследования метод транскутанной оксиметрии, которую мы осуществляем на аппарате Radiometer TC 4 series (Копенгаген, Дания). Транскутанная оксиметрия позволяет определить состояние микроциркуляции по уровню трансдермального содержания кислорода в мягких тканях дистальных отделов нижних конечностей на уровне стоп, нижних, средних и верхних третей голени (ранее данная методика использовалась нами лишь для оценки риска развития синдрома диабетической стопы у пациентов с диабетической периферической полиневропатией). Транскутанная оксиметрия позволяет оценить наличие и степень выраженности вторичного ангиотрофоневротического синдрома у больных ПСХВДП [17].

Кроме рассмотренных новых нейрофизиологических методик, которые ранее не применялись в неврологической практике для диагностики ПСХВДП, нами традиционно используется стимуляционная ЭМГ, в ряде случаев (по показаниям) дополнительно проводятся транскраниальная магнитная стимуляция (моторные вызванные потенциалы) и соматосенсорные вызванные потенциалы.

В целом, учитывая высокую частоту встречаемости, патогенез и патофизиологию ПСХВДП, а также простоту, неинвазивность и доступность (в том числе финансовую) рассматриваемого отечественного диагностического оборудования для лечебно-профилактических учреждений нашей страны, возможность выполнения методик не только врачами функциональной диагностики, но и практикующими неврологами амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения, новый подход представляется перспективным для широкого внедрения с целью ранней диагностики ПСХВДП и осуществления диспансерного наблюдения больных. Кроме того, новый подход может быть полезен при проведении дифференциальной диагностики ПСХВДП с другими формами сенсорных периферических полиневропатий.

Заключение

Важность диагностической настороженности невролога амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения в отношении своевременного выявления ПСХВДП объясняется высокой частотой встречаемо-

сти рассматриваемой нозологии, особенно в регионах со сложными климато-географическими условиями, клинической гетерогенностью субъективной и объективной неврологической симптоматики, медленнопрогредиентным характером течения, высокой эффективностью терапии на ранних стадиях развития патологического процесса. Группу риска по ПСХВДП составляют пациенты с дизиммунными состояниями, в том числе с хроническими герпесвирусными инфекциями, сахарным диабетом. Предложенный новый подход к диагностике ПСХВДП используется нами при клиническом (неврологическом) и инструментальном (нейрофизиологическом) обследовании всех пациентов с впервые выявленной криптогенной периферической полиневропатией на амбулаторно-поликлиническом этапе (на базе неврологического центра университетской клиники), включая расширение диагностических возможностей современного отечественного диагностического нейрофизиологического оборудования. С нашей точки зрения, для невролога поликлиники наиболее перспективными и информативными при проведении диспансеризации и популяционного скрининга на ПСХВДП являются методы компьютерной паллестезиометрии и компьютерной термосенсометрии. В то же время для уточнения степеней тяжести заболевания и вовлеченности в патологический процесс разных волокон ПН конечностей важно включать в арсенал диагностических нейрофизиологических методик другие доступные методы, включая стимуляционную ЭМГ, стабилотрию, транскутанную оксиметрию, в контексте с клиническим неврологическим осмотром с использованием полимодального исследования поверхностных и глубоких видов чувствительности.

Предложенный нами новый подход к диагностике ПСХВДП может быть рекомендован для широкого внедрения на амбулаторно-поликлиническом этапе здравоохранения в клиническую практику неврологов, а также врачей функциональной диагностики (клинических нейрофизиологов).

Литература

1. Подчуфарова Е.В. Достижения в диагностике и лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и других иммунологически опосредованных невропатий. *Неврол. журн.* 2003; 4: 59–64.
2. Iijima M, Koike H, Hattori N et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1040.
3. Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multi-centre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1364.
4. Сутонова НА, Никитин С.С., Пирадов МА. и др. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2007; 1: 40–4.
5. Шнайдер НА, Кантимирова Е.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика. *Сиб. мед. обозрение.* 2010; 61 (1): 12–6.
6. Шнайдер НА, Кантимирова Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика отдельных форм полиневропатий (на примере ЗАТО Железногорск Красноярского края). *Нервно-мышечные болезни.* 2011; 1: 34–40.
7. Fatehi F, Nafissi S, Basiri K et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2013; 18 (5): 438–41.
8. Hughes RA, Allen D, Makowska A, Gregson NA. Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 30–46.
9. Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006; 13: 326–32.

10. Stübgen J-P. Biological agents for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol Rev* 2013; 8 (1): 57–61.
11. Dalakas MC. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 7 (Suppl.): 34–9.
12. Lewis R. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin* 2007; 25 (1): 71–87.
13. Mygland A, Monstad P. Chronic acquired demyelinating symmetric polyneuropathy classified by pattern of weakness. *Arch Neurol* 2003; 60: 260–4.
14. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR et al. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004; 63: 1662.
15. Левин О.С. Полиневропатии. М.: Мед. информ. агентство, 2006.
16. Chin RL, Latov N, Sander HW et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9 (3): 132–7.
17. Диагностика диабетической нейропатии: Монография. Под ред. НАШНайдер, М.М.Петровой. М.: Медицина, 2014.
18. Hartung HP, Lehmman HC, Willson HG. Peripheral neuropathies: establishing common clinical research standards for CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011; 16 (Suppl): 63–7.
19. Юсуф Н.Д., Тимченко О.Л., Морозова Е.А. и др. Совершенствование алгоритма диагностики демиелинизирующих полиневропатий. *Лечащий врач*. 2009; 10: 31–5.
20. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Length-dependent weakness and electrophysiological signs of secondary axonal loss in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1036.
21. Bromberg MB. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 43: 780–94.
22. Kerasnoudis A. The Role of neuromuscular ultrasound when diagnosing chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur Neurol Rev* 2013; 8 (1): 52–4.
23. Усачев В.И., Доценко В.И., Кононов А.Ф., Артемов В.Г. Новая методология стабилометрической диагностики нарушения функции равновесия тела. *Вестн. оториноларингологии*. 2009; 3: 19–22.
24. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009; 39: 206.
25. Botez SA, Hermann DN. Sensory neuropathies, from symptoms to treatment. *Curr Opin Neurol* 2010; 23 (2): 502–8.

Боль при диабетической полиневропатии: диагностические и лечебные подходы

М.В. Чурюканов

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

Пациенты с сахарным диабетом (СД) на протяжении заболевания могут страдать от ряда болевых синдромов, среди которых одним из наиболее распространенных и значимых является невропатический [1–3]. Боль обычно развивается с симптомами полиневропатии, но не является предиктором их эволюции, не зависит от тяжести полиневропатии и может существовать длительно [2]. Возросший в последние годы научный интерес к изучению болевых синдромов позволил практикующим врачам преодолеть ряд трудностей в ведении пациентов с невропатической болью (НБ) [2]. Появление скрининговых диагностических подходов, которые могут быть легко использованы в повседневной клинической практике, способствовало правильной оценке НБ вне зависимости от этиологии. Кроме того, были разработаны новые фармакологические препараты для лечения НБ, подтвердившие эффективность у пациентов с СД. Вместе с тем остается открытым вопрос о предикторах развития невропатического болевого синдрома при СД, использовании комплексного подхода в оценке и лечении боли.

Распространенность и факторы риска

Распространенность НБ у пациентов с дистальной диабетической полиневропатией (ДДП) составляет по разным оценкам 10–15% [4, 5]. В 1/2 случаев из них боль возникает вместе с симптомами полиневропатии [6, 7], которые, как правило, разнообразны, умеренной интенсивности, но ограничивающие трудоспособность. На протяжении заболевания у пациента может возникнуть целый ряд всевозможных жалоб, что порой вводит врачей в замешательство [8]. Уменьшение боли обычно наблюдается при регрессе сенсорных нарушений или восстановлении метаболического баланса. Тем не менее у большинства пациентов регресс боли чередуется с эпизодами ухудшения, в частичной зависимости от психологического и эмоционального состояния.

Результаты изучения факторов риска развития болевой ДДП зачастую носят противоречивый характер, однако возраст пациента и продолжительность диабета встречаются среди них наиболее часто [9]. M.Harris и соавт. показали, что артериальная гипертензия статистически значимо связана с болевой формой ДДП [10]. Высокий рост был отмечен как фактор риска полиневропатии вследствие поражения нервных волокон, в зависимости от их длины [11], однако в отличие от нарушения чувствительности рост пациента не оказался статистически значимым фактором возникновения боли [12].

Роль гипергликемии остается неясной в отношении болевой составляющей хронической сенсомоторной диабетической периферической полиневропатии [12]. Было показано, что болевая форма полиневропатии ассоциирована с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [13]. Около 10% пациентов с НТГ страдают от болевой полиневропатии [14]. С другой стороны, НТГ можно выявить у 30–55% пациентов с идиопатической сенсорной полиневропатией, особенно у тех, кто имеет жалобы на боль [15]. В исследовании C.Sumner и соавт. [13] 26 (36%) из 73 пациентов с идиопатической периферической полиневропатией имели НТГ и 15 (21%) имели СД; полиневропатия сопровождалась болевым синдромом у 77% с НТГ и 93% пациентов с СД. Тяжесть полиневропатии по нейрофизиологическим данным и плотность интраэпидермальных нервных волокон были меньше при НТГ, чем при СД. При этом также могут наблюдаться вегетативные расстройства, связанные с поражением тонких нервных волокон [16].

Причины развития

ДДП является наиболее частым проявлением поражения периферической нервной системы у больных СД и может быть болевой с или без сенсорного дефицита или безболевой и характеризоваться преимущественно расстройством чувствительности. Остается

неясным, почему часть пациентов с чувствительными нарушениями испытывают боль, в то время как остальные с подобными расстройствами боли не испытывают. Было высказано предположение, что другие состояния, сопровождающиеся болью (например, остеоартроз), а также психологическое состояние пациента (тревога, депрессия и др.) играют роль в развитии и интенсивности боли [17, 18].

В физиологических условиях болевые стимулы передаются в периферических нервах по немиелинизированным (С-типа) и тонким миелинизированным (А-δ) волокнам. При ДДП могут поражаться эти волокна, а также страдают толстые миелинизированные волокна (А-α и А-β). Потеря тонких волокон приводит к снижению болевой чувствительности, восприятия холода (А-δ) и тепловых стимулов (С). Напротив, поражение толстых волокон ведет к потере вибрационной чувствительности, осязания, давления и тактильного чувства, что приводит к развитию сенситивной атаксии.

Механизмы возникновения боли при разных стадиях ДДП остаются до конца неясными, и роль повреждения тонких волокон еще требует уточнения. Количественное сенсорное тестирование (КСТ) с определением порогов тепловой и болевой чувствительности применяется в клинической практике и экспериментальных исследованиях для суждения о функции тонких нервных волокон. Полагали, что нарушение температурной чувствительности коррелирует с наличием НБ у пациентов с СД [19]. Однако эти данные не были подтверждены в исследованиях у большого числа пациентов с ДДП, поскольку расстройство восприятия температурного стимула отмечалось в равной степени у пациентов с болью и без нее [20]. Таким образом, нарушение функции тонких волокон, определяемое по порогам тепловой и холодовой чувствительности, не является предиктором наличия и интенсивности боли.

Другим экспериментальным подходом идентификации патологии тонких волокон является непосредственное изучение интраэпидермальных нервных волокон посредством биопсии кожи. Плотность интраэпидермальных С-волокон существенно меньше у пациентов с СД по сравнению со здоровыми лицами и ниже при диабете и НБ, нежели у больных СД без болевого синдрома [20]. Кроме того, более существенная потеря интраэпидермальных нервных волокон ассоциируется с НБ у пациентов без клинических призна-

ков полиневропатии по данным порогов вибрационной чувствительности.

Поражение тонких волокон, вероятно, играет ключевую роль в возникновении боли у пациентов, имеющих несколько объективных признаков невропатии, в то время как их роль меньше у пациентов с тяжелыми признаками поражения периферической нервной системы. Высокий уровень дегенерации и регенерации тонких миелинизированных волокон чаще наблюдался у пациентов с НБ, в то время как у пациентов без боли плотность С-волокон является низкой [21]. Данные свидетельствуют, что прогрессивное и постоянное страдание С-волокон может быть ключевым механизмом возникновения боли до момента их полной гибели.

Таким образом, не только потеря С-волокон, но и регенерация малых немиелинизированных и миелинизированных волокон, и последующие нейропластические изменения, по-видимому, лежат в основе патогенеза НБ при ДДП при ее естественном течении [22].

Разные субстраты возникновения боли определены при ряде невропатологических состояний, включая эктопическую и спонтанную активность С-волокон вследствие увеличения натриевых каналов, передачу болевых сигналов по толстым миелинизированным волокнам, которые в норме их не проводят, и стойкие нейрхимические изменения в ганглиях и задних рогах спинного мозга после частичного поражения сенсорных афферентов [23].

Клинические проявления и диагностика

Пациенты с СД могут испытывать боль в нижних конечностях разной этиологии: сосудистой, суставной воспалительной, невропатической, что проявляется наиболее часто. Соответствующие субъективные симптомы, описываемые пациентом, помогают врачу приблизиться к диагнозу. Диагноз НБ при ДДП может быть поставлен только после тщательного обследования [24].

При возникновении НБ обычно имеет дистальную локализацию, затрагивая ступни билатерально и более или менее симметрично. Позднее боль может подниматься вверх, затрагивая ноги, руки, живот пациента, кожу головы. Боль обычно описывается как легкая или умеренная по интенсивности, достигая 3–7 баллов по визуальной аналоговой шкале. При этом 10–15% пациентов отмечают боль высокой интенсивности [1]. Наиболее частым и длительным является спонтанное по-

Сравнение элементов пяти скрининговых шкал для выявления НБ [28]

Симптомы	LANSS ^a	DN4 ^a	NPQ	Pain DETECT	ID Pain
Покалывание, пощипывание	+	+	+	+	+
Ощущение прострелов, прохождения электрического тока	+	+	+	+	+
Жжение, печение	+	+	+	+	+
Онемение		+	+	+	+
Боль, провоцируемая легким прикосновением	+		+	+	+
Болезненный холод или морозящая боль		+	+		
Боль, вызванная умеренным давлением				+	
Боль, вызванная теплом или холодом				+	
Боль, вызываемая изменением погоды			+		
Боль, ограниченная суставами ^b					0
Зуд		+			
Временное распределение				+	
Распространение боли				+	
Вегетативные нарушения	+				
Клиническое исследование					
Аллодиния при исследовании кисточкой	+	+			
Повышение порога на легкое прикосновение		+			
Повышение порога на покалывание	+	+			

Примечание: ^a шкалы, которые включают клиническое исследование; ^b используются для определения не-НБ.

стоянное поверхностное ощущение жжения в ногах, усиливающееся в конце дня или перед сном и частично уменьшающееся при движениях. Онемение и покалывание являются наиболее частыми неболевыми симптомами и редко встречаются среди спонтанных жалоб больных [6]. Онемение, как и парестезии, коррелируют с нарушением вибрационной чувствительности [6]. Считается, что парестезии и болезненное ощущение жжения больше присущи СД типа 1 [6]. Однако ряд исследователей полагают, что тип СД не является фактором, определяющим развитие болевого синдрома [25].

Выявление невропатического компонента болевого синдрома основывается на распознавании разных связанных с болью симптомов, отражающих преобладание тех или иных механизмов ее формирования. Симптомы, отражающие наличие невропатического компонента боли, включают в себя: боль со жгущим компонентом или ощущением прохождения электрического тока, боль в области дерматомы, спонтанную боль, пароксизмальную боль, дизестезии, аллодинию и гипералгезию [26], – каждый из симптомов должен локализоваться в нейроанатомическом соответствии с участком повреждения нерва.

Для облегчения идентификации НБ были разработаны скрининговые шкалы: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), self-report LANSS (S-LANSS), Douleur Neuropathic 4 Questions (DN4), Pain DETECT, Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), ID Pain, Standardized Evaluation of Pain (StEP) [27]. Каждая шкала характеризует НБ путем наличия позитивных и негативных симптомов и знаков, включающих спонтанную боль, парестезии, дизестезии, аллодинию, двигательный и чувствительный дефект (см. таблицу). Учитывая важность определения наличия НБ для дальнейшего лечения, обязательны надежность, валидность и диагностическая точность подобных шкал. Опросники Pain DETECT и Standardized Evaluation of Pain (StEP) позволяют дифференцировать невропатический и не-невропатический характер боли на основе вербальных дескрипторов с ограниченным клиническим обследованием или без такового.

В соответствии с терминологией, предложенной Международной ассоциацией по изучению боли (IASP), боль в ногах у пациента с диабетом считается достоверно невропатической, если совпадает с областью чувствительных нарушений с подтвержденным поражением нервных волокон [29]. Если факт повреждения нерва не установлен, НБ считается вероятной на основании симптомов и чувствительных нарушений. При наличии болевого синдрома без факта подтверждения поражения нерва НБ обозначается как возможная.

Поскольку ряд признаков весьма свойствен НБ, то их комбинация в сочетании с нарушениями температурной или вибрационной чувствительности, симметричной двусторонней локализации в ногах является наиболее характерным проявлением НБ при диабетической полиневропатии.

КСТ является еще одним чувствительным инструментом для оценки сенсорных нарушений, сочетающихся с болью, и используется для фиксации изменений порогов чувствительности при длительной оценке у пациентов с СД и ДДП [30]. Однако КСТ не может быть использовано в повседневной клинической практике, поскольку требует комплексного подхода к оценке результатов. Электрофизиологические подходы (оценка скорости проведения возбуждения, амплитуды) имеют ограничения при диабетической невропатии, поскольку оценивают состояния лишь толстых миелинизированных волокон, т.е. представляют косвенную информацию о симптомах заболевания [4].

Дифференциальная диагностика

Боль, возникающая у пациента с СД, далеко не всегда связана с невропатией, при этом ДДП не всегда сопровождается болью. Крупные исследования показали, что в большинстве случаев детальная клиническая оценка достаточна для постановки диагноза [31].

Наиболее распространенной диагностической ошибкой является поверхностный опрос пациента о «боли в ногах» и рассмотрение боли как проявления сосудистой патологии [32]. При наличии данных доплерографии необходима их правильная интерпретация: боль, связанная с поражением артерий, возникает при стенозе более 70%. Незначительные изменения сосудов не вызывают боли и могут сочетаться с истинной болевой ДДП. При этом диагноз НБ не должен быть диагнозом исключения [33].

Мононевропатии, компрессионные синдромы (неврома Мортона и др.), врожденные или приобретенные стенозы позвоночного канала также могут вызывать НБ. Каждое из этих состояний имеет свои характеристики: болевая мононевропатия (фокальная невропатия), обычно односторонняя или асимметричная, локализована в определенной нейроанатомической области (дерматоме). Стеноз позвоночного канала вызывает боль, которая возникает при ходьбе и сочетается с симптомами типичной перемежающейся хромоты [34], при этом электрофизиологические и нейровизуализационные методы обследования могут подтвердить предполагаемый диагноз.

Синдром беспокойных ног может сочетаться с парестезией и дизестезией в ногах. Симптомы возникают в покое, особенно перед сном, и связаны с желанием двигать ногами, уменьшаются при произвольных движениях и ходьбе [35]. В данном случае необходимы контроль сопутствующих заболеваний – локальных или системных [33], оценка венозной недостаточности, патологии бедренных или коленных суставов, мышечных расстройств.

Лечение

В настоящее время хорошо известно, что строгий контроль гликемии снижает риск ДДП, и регулярная оценка проявлений полиневропатии с момента постановки диагноза замедляет прогрессирование осложнений [2]. При этом нет данных, показывающих, что профилактические меры могут уменьшить вероятность возникновения НБ при СД [36]. Предполагается, что соответствующий контроль СД и профилактика его осложнений могут иметь положительное влияние на возникновение и тяжесть НБ. Тем не менее факторы, которые влияют или определяют развитие НБ у конкретного пациента, неизвестны. На сегодняшний день не существует доказательств эффективности профилактического лечения, разработана симптоматическая терапия НБ при СД.

Эффективность лечения боли оценивается по проценту уменьшения ее интенсивности. Снижение интенсивности боли на 50% считается клинически значимым, хотя достижение 30% результата признается удовлетворительным для большинства пациентов [37]. Данные об эффективности лечения всегда следует сопоставлять с безопасностью – нежелательными явлениями, о которых сообщают пациенты. Приемлемый баланс между эффективностью лечения и безопасностью в идеале должен определяться самим пациентом, так как может широко варьировать у разных людей.

Оптимальная продолжительность симптоматического лечения НБ не установлена. Недавние рекомендации французских экспертов предполагают, что лечение НБ следует продолжать 2–3 мес, после чего дозу препарата следует постепенно уменьшать и, если это необходимо, возобновлять лечение. По мнению ряда авторов, обычно продолжительность лечения в стабильной дозе составляет около 6 мес [25].

Для разработки доказательных рекомендаций по фармакологическому лечению НБ под эгидой IASP была создана Группа по изучению невропатической боли (NeuPSIG). Рекомендации данной группы были одобрены Американским, Канадским, Финским и Мексиканским обществами боли [38], Федерацией отделений IASP Латинской Америки. Дополнительные рекомендации по фармакологическому лечению НБ были одновременно предложены Канадским обществом боли [39] и Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) [40].

Руководство NeuPSIG в качестве терапии 1-й линии рекомендует препараты, продемонстрировавшие свою эффективность в нескольких рандомизированных клинических исследованиях – РКИ (Оксфордский центр доказательной медицины, уровень рекомендаций А), – авторы руководства считают данные средства препаратами выбора у пациентов с НБ [41]. 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).

В качестве терапии 1-й линии рекомендованы три класса препаратов: антидепрессанты с обратным захватом как норадреналина, так и серотонина (трициклические – ТЦА – или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), α_2 -δ-лиганды кальциевых каналов (прегабалин 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 [38].

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 эффективности медикаментозной терапии НБ менее 50% пациентов достигают удовлетворительного уменьшения боли, в ряде случаев сочетание препаратов является необходимым. Подобные комбинации были включены в рекомендации по ступенчатой терапии для пациентов с частичным ответом на лечение препаратами 1-й линии.

Авторы рекомендаций отмечают, что выбор того или иного препарата в каждом индивидуальном случае исходит из совокупности разных факторов, включая потенциальные риски побочных эффектов, лечение сопутствующих заболеваний (например, депрессии и нарушений сна), риск лекарственных взаимодействий, передозировку или лекарственные злоупотребления и цену.

На сегодняшний день опубликовано три руководства по фармакотерапии НБ, основанных на принципах доказательной медицины. Все они рекомендуют применение прегабалина, габапентина и ТЦА в качестве терапии 1-й линии у пациентов с НБ, в том числе при ДДП.

Сравнительные исследования препаратов относительно редки. Амитриптилин сравнивался с габапентином (уровень А), и было показано, что эти препараты имеют схожую эффективность [42]. Амитриптилин сравнивался также с прегабалином в исследовании уровня доказательности А [43]: разницы в эффективности не показано, однако сонливость отмечалась чаще на фоне приема амитриптилина (43%), чем прегабалина (20%). В другом исследовании (уровень А) была показана сравнимая эффективность амитриптили-

на и дулоксетина [44]. В еще одном исследовании – с хорошей методологией, но ограниченном по числу пациентов [45] – не обнаружили различий между амитриптилином и ламотриджином в отношении лечения боли. Наконец, метаанализ действия прегабалина, дулоксетина и габапентина [46] показал, что дулоксетин был так же эффективен, как два других препарата.

Исследования последних лет обращают внимание на проблему фармакорезистентной НБ. Приведенные сведения показывают, что группа больных, расцениваемых как пациентов с фармакорезистентной НБ, является неоднородной. К данной группе нередко относятся пациенты, которым не проводится адекватная терапия в соответствии с международными рекомендациями, в отношении которых не соблюдаются необходимые сроки лечения, дозы и кратность приема лекарственных средств. Так, назначение препарата Прегабалин-Рихтер®, рекомендованного для лечения НБ, должно строго соответствовать имеющимся предписаниям, согласно которым требуются титрование дозы препарата и соблюдение длительности его применения.

Инвазивные методы лечения, такие как нейростимуляция областей центральной нервной системы, могут обсуждаться для пациентов, не отвечающих на фармакологическое лечение. В настоящее время нет доказательств эффективности стимуляции спинного мозга в лечении НБ при ДДП. Данная методика сопряжена с повышенным риском инфекционных осложнений у больных СД [47]. Могут также быть использованы другие методы немедикаментозного лечения, такие как игло-рефлексотерапия и психотерапия, однако рекомендаций по их применению нет в связи с малым количеством проведенных исследований и их противоречивыми результатами.

Для профилактики или лечения ДДП был предложен ряд подходов, таких как применение ингибиторов альдозоредуктазы, ингибиторов гликозилирования, ингибиторов протеинкиназы С, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и фактора роста нервов [9]. Два метаанализа и два рандомизированных исследования показали, что антиоксидантные свойства α -липоевой кислоты могут уменьшать симптомы невропатии, такие как боль и двигательные расстройства [48]. Было предложено также использование капсаицина [49] и лидокаина.

В последние годы большое внимание исследователей уделяется психологическим факторам в развитии хронических болевых синдромов. Эти данные указывают на необходимость внимательного отношения к личностным особенностям пациента при планировании лечения, включения методов психологической коррекции в комплексную терапию болевого синдрома.

Заключение

У пациентов с ДДП НБ не зависит от тяжести поражения нервных волокон. Интенсивность боли в значительной степени определяется аффективным (эмоциональным) состоянием пациента. Идентификация невропатического компонента боли основана на клиническом обследовании пациента, при этом такие инструменты, как опросник DN4, могут помочь практикующим врачам в анализе симптоматики. После установления невропатической природы боли необходимо скорейшее начало симптоматического лечения. Противосудорожные средства (прегабалин, габапентин) или антидепрессанты (ТЦА, дулоксетин) следует использовать как препараты 1-го ряда с учетом эффективности и безопасности лечения.

В связи с многофакторной природой хронической боли специфические препараты должны использоваться совместно с локальной и общей терапией для

обеспечения значительного уменьшения боли, улучшения функционального состояния и качества жизни пациента.

Литература

1. Benbow SJ, Cossins L, MacFarlane IA. Painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 632–44.
2. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–62.
3. Строчков ИА, Пегасова ОМ, Моргоева ФЭ. Клиника и лечение болевых форм диабетической полинейропатии. *Рос. мед. журн.* 2004; 2: 23–7.
4. Benbow SJ, Chan AW, Bowsber D et al. A prospective study of painful symptoms, small-fibre function and peripheral vascular disease in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1994; 11: 17–21.
5. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976–82.
6. Kastenbauer T, Irsigler P, Sauseng S et al. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 27–31.
7. Belgrade MJ, Cole BE, McCarberg BH, McLean MJ. Diabetic peripheral neuropathic pain: case studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (Suppl.): S26–32.
8. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002; 18: 343–9.
9. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosensko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–86.
10. Harris MI, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1993; 16: 1446–52.
11. Robinson LR, Stolov WC, Rubner DE et al. Height is an independent risk factor for neuropathy in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 16: 97–102.
12. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 45–51.
13. Sumner CJ, Stheth S, Griffin JW et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–11.
14. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J et al. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The San Luis Valley Diabetes Study. Am J Epidemiol* 1990; 131: 633–43.
15. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1229–31.
16. Putz Z, Tabák AG, Tóth N et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009; 32: 181–3.
17. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002; 18: 343–9.
18. Махинов КА, Чурюканов МВ. Психологические особенности пациентов с болевой формой диабетической полинейропатии. *Рос. журн. боли.* 2014; 1: 74.
19. Lanfing P, Faes TJ, Cliff GA et al. Autonomic and somatic peripheral nerve function and the correlation with neuropathic pain in diabetic patients. *J Neurol Sci* 1989; 94: 307–17.
20. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 883–7.
21. Brilland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke BF. Association of painful and painless diabetic polyneuropathy with different patterns of nerve fiber degeneration and regeneration. *Diabetes* 1990; 39: 898–908.
22. Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med* 2003; 20: 88–98.
23. Attal N, Boubassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand (Suppl.)* 1999; 173: 12–24.
24. Строчков ИА, Новосадова МВ, Баринев АН, Яхно НН. Клинические методы оценки тяжести диабетической полинейропатии. *Неврол. журн.* 2000; 5: 14–9.
25. Guastella V, Mick G. Strategies for the diagnosis and treatment of neuropathic pain secondary to diabetic peripheral sensory polyneuropathy. *Diabet Metab* 2009; 35: 12–9.
26. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 185e90.
27. Walsb J et al. Agreement and correlation between the self-report leads assessment of neuropathic symptoms and signs and douleur

- neuropathic 4 questions neuropathic pain screening tools in subjects with low back-related leg pain. *J Manipulative Physiol Ther* 2012; 35 (3): 196–202.
28. Smart KM et al. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 2 of 3: Symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back (±leg) pain/*Manual Therapy* 2012; 17: 345e351.
29. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–5.
30. Shy ME, Frohman EM, So YT et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 898–904.
31. Hartemann A, Attal N, Boubassira D. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabet Metab* 2011; 37: 377–88.
32. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45: S5–67.
33. Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med Clin North Am* 2007; 91: 21–30.
34. Siebert E, Prüss H, Klingebiel R et al. Lumbar spinal stenosis: syndrome, diagnostics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 392–403.
35. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007; 28: S37–46.
36. Airey M, Bennett C, Nicolucci A, Williams R. Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD002182.
37. Rowbotham MC. Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology* 2005; 65 (Suppl. 4): S66–73.
38. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–51.
39. 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.
40. Attal N, Cruccu G, Haanpää K M et al for the EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–69.
41. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation, 2009; <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
42. Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374: 1252–61.
43. Bansal D, Bhansali A, Hota D et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009; 26: 1019–26.
44. Kaur H, Hota D, Bhansali A et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 818–22.
45. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandbi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2007; 24: 377–83.
46. Quilici S, Chancellor J, Lethgren M et al. Metaanalysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9 (6).
47. Mailis-Gagnon A, Furlan AD, Sandoval JA, Taylor R. Spinal cord stimulation for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003783.
48. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1084: 250–66.
49. Dery S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007393.

Поясничная боль: возможности применения структурно-модифицирующих препаратов

П.П.Камчатнов¹, М.А.Евзельман²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО Орловский государственный университет

Скелетно-мышечные болевые синдромы, обусловленные дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, на сегодняшний день являются одной из наиболее частых причин обращения как за амбулаторной, так и стационарной медицинской помощью. В силу ряда анатомических особенностей и характера физических нагрузок исключительно уязвимым в отношении развития болевых синдромов является нижний, поясничный отдел позвоночника. [1] Распространенность такого болевого синдрома столь широка, а клиническая картина настолько типична, что данный синдром в настоящее время в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра определяется как «боль в нижней части спины, или поясничная боль».

Эпидемиология поясничной боли

Поясничная боль (ПБ) наряду с острыми сезонными респираторными инфекциями представляет собой одну из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности. Материальные затраты, связанные с невозможностью полноценно исполнять свои профессиональные обязанности, выплаты страховых компаний заболевшим, собственно прямые расходы на оказание медицинской помощи таким пациентам являются исключительно высокими [13].

В соответствии с данными проведенных масштабных эпидемиологических исследований, в ходе которых пациенты наблюдались на протяжении достаточно длительного периода времени, было установлено, что в течение 1 года по меньшей мере однократный эпизод ПБ переносят от 50 до 80% взрослого населения планеты, а на протяжении последующих 12 мес у 2/3 из них возникает рецидив болевого синдрома, причем у 15% пациентов боль носит интенсивный характер [9]. Сопоставление результатов эпидемиологических исследований, проведенных в ряде индустриально развитых стран, позволяет констатировать, что подавляющее большинство их граждан на протяжении жизни переносят однократный эпизод ПБ. Распространенность ПБ в различных популяциях может в значительной степени варьировать, что определяется характером и интенсивностью физических нагрузок, особенностями профессиональной деятельности, образом жизни и некоторыми другими факторами [20].

Этиология

Преимущественная локализация скелетно-мышечного болевого синдрома именно в поясничной области определяется особенностями его физиологического строения и биомеханики. Особенности пояснич-

ного отдела являются значительный объем движений, выполняемых в его двигательных сегментах (включают в себя два расположенных рядом позвонка и находящийся между ними межпозвонковый диск), осуществление движений в различных плоскостях, а также значительные нагрузки, направленные по вертикальной оси позвоночника (по сути дела позвонки поясничного отдела испытывают нагрузку, обусловленную массой большей части человеческого тела).

Совокупность указанных факторов обуславливает повторную травматизацию суставных поверхностей позвонков, прогрессирование дегенеративных изменений, повреждение межпозвонковых дисков. Основными патофизиологическими причинами возникновения ПБ являются дегенеративно-дистрофические изменения костей позвоночника и межпозвонковых дисков (остеоартроз, спондилез, остеохондроз). Следует подчеркнуть, что в последние годы накапливается все больше сведений о роли именно остеоартроза в качестве причины ПБ [7]. Следствиями формирующегося остеоартроза являются не только изменения суставных поверхностей и развитие болевого синдрома, но и высокая вероятность гипертрофии связочного аппарата, заложенного в спинальном канале, с высоким риском формирования его стеноза.

Причины возникновения ПБ, помимо структурных изменений в костях и межпозвонковых дисках, включают изменения мышечного аппарата в виде развития мышечного спазма, приводящего к значительным нарушениям осанки и формированию аномального, несвойственного индивидууму двигательного стереотипа. Такого рода избыточное напряжение мышц на определенном этапе развития заболевания выполняют защитные функции – ограничение чрезмерной подвижности позвоночника, уменьшение избыточного раздражения болевых рецепторов и уменьшение интенсивности боли, обеспечение возможности пребывания в вертикальном положении. Наиболее характерными изменениями осанки являются сглаженность поясничного лордоза и сколиоз (так называемая анталгическая поза). Вместе с тем в последующем такие биомеханические изменения превращается в патогенетический фактор, закрепляющий нарушения статико-динамических функций.

Считается, что ведущей причиной формирования ПБ является артроз мелких (дуготростчатых) и крупных суставов позвоночника. Относительно реже болевой синдром связан непосредственно с развитием остеохондроза с нарушением амортизирующих свойств содержимого межпозвонкового диска – пульпозного ядра и изменениями в фиброзном кольце [5]. Наиболее грозным осложнением остеохондроза межпозвонкового диска является формирование его грыжи, которая способна вызывать сдавление спинального корешка с развитием радикулярного (корешкового) синдрома. Частота его возникновения, длительность и выраженность клинической картины значительно возрастают при разрыве волокон фиброзного кольца и образовании секвестрированной грыжи межпозвонкового диска. Крупных размеров латерально расположенная в просвете канала грыжа вследствие сдавления корешка может вызывать не только болевой синдром, но и нарушение его функций.

Следует, однако, отметить, что даже значительных размеров грыжа межпозвонкового диска, выявленная при радиологическом обследовании, не всегда вызывает компрессию спинального корешка и не представляет собой основную причину ПБ [21]. Неоднократно отмечалось отсутствие полного соответствия между размерами и локализацией грыжи межпозвонкового диска и характером болевого синдрома. Кроме того, часто выявляемая при рентгенологическом или радиологическом обследовании грыжа Шморля не может

быть источником болевых ощущений, являясь по сути маркером дегенеративных изменений межпозвонкового диска.

Выявление единственной (или основной) причины ПБ часто бывает затруднено вследствие большого числа ложноположительных результатов обследования. Нередко патологические изменения позвоночника обнаруживаются у людей, не страдавших и не страдающих ПБ. Практически у 1/3 здоровых обследованных, не предъявляющих соответствующих жалоб, выявляются изменения позвонков и межпозвонковых дисков (гипертрофия фасеточных суставов, грыжи и протрузии дисков). Такого рода отсутствие соответствия изменений тканей позвоночника и клинической картины обнаруживается не только при однократном обследовании пациента, но и при динамическом наблюдении. Повторные эпизоды ПБ могут возникать при отсутствии значимых изменений радиологической картины, способных объяснить ее наличие. Причинами этого могут являться, помимо морфологических изменений, имеющиеся межрегиональные различия наблюдавшихся популяций, их культуральные особенности, разные сроки наблюдения (более длительные сроки наблюдения позволяют выявить более частое наличие ПБ в популяции), а также неоднородность использованных диагностических критериев.

Тактика ведения больных с ПБ

На протяжении последних лет в определенной степени пересмотрены основные принципы ведения пациента с ПБ. В значительной степени это касается уровня физической активности и характера поведения. Так, многочисленные клинические исследования позволили установить, что оптимальная тактика ведения пациента с ПБ подразумевает его максимально раннюю активизацию и вовлечение в процесс лечения и реабилитации. Неоднократно было продемонстрировано, что длительное (7 сут и более) пребывание на постельном режиме достоверным образом ассоциировано с неблагоприятным течением заболевания в первую очередь в виде высокого риска формирования хронического болевого синдрома. Неадекватно длительная иммобилизация нежелательна не только у больных с локальной ПБ, но и у пациентов с корешковым синдромом [8]. Своевременное начало реабилитационных мероприятий, расширение объема двигательной активности больного продемонстрировали свою эффективность в отношении сокращения сроков лечения, в предупреждении формирования депрессивного расстройства и развития болевого поведения [24]. Уже при первом контакте с пациентом необходимо ориентировать его на максимально раннее возвращение к привычному уровню повседневной физической активности (ходьба в пределах квартиры, на небольшие расстояния вне места проживания с последующим дальнейшим расширением двигательного режима). Несомненно, однако, что назначение активной лечебной гимнастики, других вариантов физических нагрузок в острой стадии заболевания нецелесообразно.

Основными задачами ведения пациента с ПБ является не просто устранение болевого синдрома, но возвращение его к привычному активному образу жизни. С этой целью широко применяются как лекарственные, так и немедикаментозные способы лечения (физиотерапия, лечебная гимнастика, мануальная терапия, массаж и пр.). Повышение эффективности лечения возможно за счет вовлечения самого пациента в терапевтический процесс.

Принципы лекарственной терапии

Исключительно важным является проведение адекватной медикаментозной терапии, направленной на

уменьшение или полное устранение болевого синдрома. Для купирования болевого синдрома наиболее часто применяются парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что получило свое отражение в целом ряде региональных и международных рекомендаций по ведению пациента с ПБ. В случае недостаточной эффективности от применения ацетаминофена или полного отсутствия эффекта от его применения, а также при непереносимости препарата необходимо назначение НПВП [24]. Для лечения пациентов с ПБ широко применяются препараты из группы неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), которые характеризуются высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью. Исходя из практических соображений, следует принимать во внимание, что, несмотря на выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект, их применение не снижает вероятность формирования хронического болевого синдрома и не оказывает значимого влияния на характер дальнейшего течения заболевания, в частности на вероятность возникновения обострений ПБ. В связи с этим не следует назначать препараты из группы НПВП в качестве средства «профилактики» обострения ПБ. Более выраженный противоболевой эффект НПВП оказывают у пациентов с локальной болью в нижней части спины, относительно меньший – при наличии болевого корешкового синдрома.

Следует также иметь в виду, что применение неселективных ингибиторов ЦОГ связано с повышением риска желудочных кровотечений, несколько меньшим риском обладают препараты с умеренной или полной селективностью по отношению к ЦОГ-2 [10]. Риск ulcerогенного эффекта возрастает при пролонгированном курсе терапии, у пациентов с ранее перенесенной язвенной болезнью желудка, одновременном приеме нескольких НПВП и/или препаратов ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикоидов, антикоагулянтов. Предполагается существование связи с женским полом, курением, злоупотреблением алкоголем, инфекцией *Helicobacter pylori*.

Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 ассоциировано с повышенным риском тромботических осложнений, в частности у пациентов, в недавнем прошлом перенесших эпизод острой коронарной ишемии. Одновременное наряду с НПВП применение нескольких лекарственных препаратов, назначаемых по поводу других заболеваний (антигипертензивные, холестеринснижающие и пр.), может быть связано с риском поражения почек, печени, причем риск возрастает при увеличении лекарственной нагрузки на организм, т.е. при необходимости одновременного приема большого количества препаратов на протяжении длительного времени.

Определенной клинической проблемой лечения пациентов с суставной патологией, в частности ПБ, является негативное влияние целого ряда лекарственных препаратов, в том числе некоторых НПВП, на обмен веществ и на состояние хрящевой ткани. В ходе экспериментальных и клинических исследований были получены данные о том, что некоторые НПВП вызывают нарушения синтеза матрикса хряща, способствуя тем самым прогрессированию остеоартроза. Так, считается, что индометацин обладает способностью угнетать синтез хондроцитами гиалуроновой кислоты, протеогликанов, а также коллагена II типа и наряду с этим способствует преждевременной гибели хондроцитов. Такие данные были получены в результате динамического наблюдения за больными остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, у которых при длительном приеме индометацина наблюдалось более быстро прогрессирующее сужение суставной щели [11]. Соответственно, у пациентов с прогрессирующим

сужением суставной щели более длительным оказывался болевой синдром, раньше развивалось выраженное нарушение функции сустава и раньше возникала необходимость в проведении его протезирования.

Вследствие относительно высокого риска возникновения побочных эффектов при применении НПВП у пациентов с ПБ неуклонно прогрессирующий дегенеративный процесс представляется очевидной необходимостью поиска новых подходов к лечению данного контингента больных. Основными требованиями к выбору такого лечения являются повышение безопасности терапии, замедление темпа прогрессирования патологического процесса, снижение потребности в приеме противоболевых препаратов, сокращение сроков лечения, направленное на купирование обострения. В этой связи несомненно оправданный интерес вызывают препараты, способные оказывать структурно-модифицирующее действие, не только устранять наиболее значимые для пациента симптомы, в первую очередь боль, но и обладающие возможностью влиять на течение заболевания, в частности, замедлять скорость его прогрессирования.

Одним из представителей данного класса препаратов является Артра, представляющая собой комбинацию солей хондроитина и глюкозамина. Имеющиеся на сегодняшний день результаты экспериментальных исследований, проведенные *in vitro* и *in vivo* на разных моделях дегенеративных и воспалительных заболеваний суставов, свидетельствуют о том, что и глюкозамин, и хондроитин принимают непосредственное участие в синтезе основных структурных элементов соединительной ткани, благодаря чему способствуют замедлению процессов деструкции хряща, кроме того, они оказывают доказанное стимулирующее действие на протекание регенеративных процессов. Так, введение в организм солей глюкозамина активизирует процессы формирования матрикса хрящевой ткани, вследствие чего реализуется его неспецифическое защитное действие в отношении различных повреждающих факторов (химических, механических и пр.) [4, 17]. Защитный эффект был продемонстрирован как в условиях краткосрочных, так и долговременных экспериментов.

Важно, что поступающий в организм хондроитин представляет собой важный субстрат для формирования матрикса хрящевой ткани. За счет интенсификации образования гиалурона *de novo*, а также синтеза протеогликанов и коллагена II типа наблюдается увеличение образования полноценной хрящевой ткани. Кроме того, было показано, что сам по себе хондроитин препятствует ферментативному расщеплению гиалурона за счет угнетения активности ключевого фермента этого процесса – гиалуронидазы [15]. Анализ предполагаемых механизмов хондропротективного действия хондроитина позволил высказать предположение о том, что одним из ключевых его фармакологических эффектов является способность уменьшать выраженность повреждающего эффекта свободных радикалов на хрящевую ткань. Благодаря антиоксидантному эффекту препарата достигаются поддержание оптимальной вязкости синовиальной жидкости и стимуляция процессов репарации хрящевой ткани. Примечательно, что в условиях комбинированного применения обоих компонентов препарата Артра (хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида) наблюдается дополнительное нарастание хондропротективного эффекта терапии. В условиях эксперимента, проведенного на кроликах с моделью артроза, было продемонстрировано, что одновременное введение хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида на 96,6% увеличивало синтез хондроцитами глюкозаминогликанов, тогда как монотерапия только одним из компонентов обеспечивала прирост только на 32,0%

[16]. Несомненный интерес вызывает тот факт, что применение глюкозамина способно предупреждать повреждение хрящевой ткани, обусловленное воздействием длительного применения НПВП и препаратов, содержащих кортикостероиды.

Доказательная база

Результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению механизмов действия Артры, получили подтверждение в ходе клинических испытаний. Так, изучение ряда биохимических параметров у больных остеоартрозом позволило установить, что применение препарата на протяжении 12 нед привело к достоверному снижению концентрации в крови С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и фактора некроза опухоли α [3]. Одновременно имело место снижение в крови и эритроцитах содержания конечных продуктов перекисного окисления липидов, а также повышение активности некоторых антиоксидантных ферментов (каталаза). В последующем на фоне лечения положительная динамика указанных параметров сохранялась и к 24-й неделе. Полученные авторами данные свидетельствуют о противовоспалительном и антиоксидантном эффектах препарата. Примечательно, что нормализация биохимических показателей коррелировала с уменьшением интенсивности болевого синдрома и расширением способности к активным движениям.

Полученные результаты экспериментальных исследований явились веским основанием для клинического изучения указанной комбинации препаратов у пациентов с артрологическими заболеваниями. В результате было показано, что выраженность степени поражения как крупных, так и мелких суставов (суставы кистей рук, коленные и тазобедренные суставы) на фоне комбинированного лечения также оказалась менее тяжелой, чем при их раздельном назначении. Эффективность терапии подтверждалась – как клинически (уменьшение интенсивности болевого синдрома, расширение возможности физической активности), так и рентгенологически – замедлением темпа сужения суставной щели [2].

В целом ряде рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано, что выраженность клинического эффекта симптоммодифицирующих препаратов, в частности Артры, может в значительной степени отличаться у пациентов с преимущественным поражением тех или иных суставов. Так, был убедительно продемонстрирован их значительный положительный эффект у больных коксартрозом, тогда как имел значимый характер, но оказался существенно меньшим у больных остеоартрозом коленных суставов [12].

Одно из наиболее крупных рандомизированных многоцентровых контролируемых исследований, выполненных двойным слепым методом, посвященных изучению применения структурно-модифицирующей терапии у больных с суставной патологией (GAIT), имело задачу оценить и сравнить эффективность различных вариантов симптоммодифицирующих и структурно-модифицирующих препаратов при лечении больных остеоартрозом [23]. Длительность наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила не менее 2 лет. Полученные результаты убедительно подтвердили данные о том, что одновременное использование глюкозамина и хондроитина сульфата привело к более выраженному симптоммодифицирующему эффекту. У больных, получавших комбинированную терапию, интенсивность болевого синдрома уменьшалась в большей степени и в более ранние сроки по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию. Положительный эффект заключался не только в более эффективном купировании бо-

левого синдрома, но и (что имело не меньшее значение) в значительном расширении двигательного режима, что подтверждалось динамикой со стороны ряда специфических оценочных тестов. Кроме того, ценным итогом этого исследования явилось установление факта снижения потребности в приеме противоболевых препаратов больными, получавшими комбинированное лечение.

Также важно, что эффективность комбинированного применения глюкозамина и хондроитина оказалась эффективной у пациентов разных возрастных групп, в частности у пожилых, у женщин в постменопаузе, с сочетанием остеоартроза и остеопороза [19]. Следует также отметить, что важным следствием такого рода терапии явилось увеличение срока от начала заболевания до необходимости проведения имплантации сустава, что подтверждало данные экспериментальных исследований о хондропротективном эффекте такого рода терапии. Как свидетельствуют результаты фармакоэкономического исследования, проведенного в Италии, более широкое применение хондропротективных препаратов способно оказать значительный экономический эффект [18]. На основании проведенных расчетов авторы продемонстрировали, что систематическое назначение позволит отложить наступление тяжелых осложнений основного патологического процесса, снизить потребность в противоболевых препаратах, а также уменьшить риск развития побочных эффектов, в первую очередь гастроинтестинальных, основной терапии.

Накоплен значительный положительный опыт применения препарата Артра у пациентов с ПБ. На основании анализа результатов 6-месячного наблюдения за репрезентативной группой больных, в которую были включены более 1400 пациентов, установлено, что применение препарата Артра сопровождалось не только уменьшением интенсивности болевого синдрома и снижением потребности в противоболевых препаратах, но и повышением качества жизни [6]. Определенный интерес представляют данные о том, что даже относительно короткий курс терапии препаратом Артра (16 нед) сопровождался отчетливой тенденцией к уменьшению выраженности болевого синдрома при ПБ [14]. В этой связи следует отметить, что имеются данные о необходимости назначения хондропротекторов в адекватных дозировках на протяжении достаточно длительного периода времени. Короткие курсы терапии не всегда оказываются достаточно эффективными, назначение препарата в субтерапевтических дозировках также малоцелесообразно: эффективность лечения в данной ситуации, оцениваемая через 6 мес приема препарата и через 1 год после его окончания, существенным образом не отличается от таковой при приеме плацебо [25].

Изучению вопроса о целесообразности применения препарата Артра у пациентов с хронической ПБ было посвящено пилотное открытое проспективное обсервационное исследование [22]. Исследование носило масштабный характер – в него были включены 8598 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет (в среднем 52,1 года) с болевым синдромом длительностью не менее 12 нед. Критерием включения было наличие болевого синдрома интенсивностью не менее 3 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале. В исследование не включались больные с фибромиалгией, дегенеративным спондилолистезом, алкогольной или наркотической зависимостью. Включенные в исследование пациенты получали Артру по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении 1-го месяца терапии и по 1 таблетке в сутки на протяжении последующих 2 мес. Помимо интенсивности болевого синдрома и степени ограничения повседневной активности одним из критериев оценки эффективности тера-

пии была принята потребность в приеме противоболевых препаратов.

По окончании исследования было установлено, что интенсивность болевого синдрома в соответствии с визуальной аналоговой шкалой уменьшилась с исходных $5,2 \pm 1,9$ до $1,4 \pm 1,6$ балла в покое, а при боли, провоцируемой движением, – с $6,8 \pm 1,6$ до $5,7 \pm 1,3$ балла, причем отличия носили достоверный характер ($p < 0,001$). Значительный прирост регистрировался и в отношении расширения повседневной активности – ее нарастание практически в 3,5 раза превышало исходный уровень. Еще более выраженным оказалось уменьшение потребности пациентов в приеме НПВП. Так, если на момент включения в исследование их принимали 63,5% пациентов, то к моменту его окончания потребность в обезболивании испытывали лишь 6,7% больных, т.е. суммарное снижение потребности в НПВП составило 90%. Авторы отметили хорошую переносимость терапии: побочные эффекты были зарегистрированы только у 604 (7,0%) больных, причем наиболее частыми оказались тошнота, дискомфорт в области живота, сухость во рту, при том что только у 85 (1,0%) больных имелись выраженные побочные эффекты, потребовавшие прекращения терапии.

Полученные в результате проведенного исследования данные оказались достаточно обнадеживающими, что позволило исследователям рекомендовать проведение многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Попутно следует отметить, что в соответствии с результатами многочисленных исследований Артра хорошо переносится пациентами даже при приеме на протяжении длительного периода времени, возникновение нежелательных побочных эффектов, наиболее частые из которых дискомфорт в области эпигастрия, метеоризм, диарея, – не является основанием для прекращения лечения и в течение определенного периода времени регрессируют. Большинство исследователей подчеркивают, что возникновение указанных явлений крайне редко требует изменения режима дозирования или полного прекращения приема препарата.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день сведения подтверждают наличие положительного эффекта применения Артры у больных с ПБ, обусловленной дегенеративным поражением структур позвоночника, и дают основание рассматривать возможность применения препарата в комплексной терапии таких пациентов.

Литература

1. Алексеев В.В. Хондропротекторы в неврологии: основания к применению. *Cons. Med.* 2012; 14; 9: 94–9.
2. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата Артра в России. *РМЖ. Ревматология.* 2005; 24 (13): 1636–41.
3. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Изменение показателей липидов и цитокинов крови у больных первичным остеоартрозом на фоне лечения препаратом Артра. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 3: 37–40.
4. Бадюкин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза. *Arta Medica* 2007; 5 (26): 55–61.
5. Никиторов А.С., Авакян Г.Н. Неврологические осложнения остеоартроза позвоночника. М.: Медпрактика-М, 2011.

6. Чебыкин А.В. Опыт применения хондропротектора Артра у пациентов с болью в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 3: 67–72.
7. Borenstein D. Does osteoarthritis of the lumbar spine cause chronic low back pain? *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 512–7.
8. Hagen K, Jamtvedt G, Hilde G, Wimm M. Bed rest bad for back pain, ineffective for sciatica. The updated Cochrane Review of bed rest for low back pain and sciatica. *Spine* 2005; 30: 542–46.
9. Hall H, McIntosh G. Low back pain (acute). *Clin Evid* 2008; p. 1102–8.
10. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Gro Nroos J et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 923–32.
11. Huskisson E, Berry P, Gishen P. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995; 22: 1941–6.
12. Jordan K, Arden N, 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
13. Kim T, Montejano L, Cao Z, Zhao Y. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. *J Pain Research* 2012; 5: 23–30.
14. Leffler C, Philippi A, Leffler S et al. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med* 1999; 164 (2): 85–91.
15. Lippielo L, Woodward J, Karpman D et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthr Rheum* 1999; 42: 256.
16. Lippielo L, Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (Suppl. 1): 266.
17. Michel B, Brubhmann P, Stucki G, Uebelhart D. Chondroprotection through Chondrosulf: the Zurich study. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl. 1): 116.
18. Pelletier J-P. Comprehensive Strategies for the Treatment of Osteoarthritis Targeting Both Symptoms and Structural Changes. *Eur Musculoscel Rev Osteoarthritis EULAR* 2009; p. 20–24.
19. Register J, Rovati L, Deroisy R. Glucosamine sulfate slows-down osteoarthritis progression in postmenopausal women: pooled analysis of two large, independent randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective 3-year trials. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl. 1): THU0196.
20. Schneider S, Schmitt H, Zoller S, Schiltenswolf M. Workplace stress, lifestyle and social factors as correlates of back pain: a representative study of the German working population. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78 (4): 253–69.
21. Sharma H, Gupta R, Olivero W et al. fMRI in patients with lumbar disc disease: a paradigm to study patients over time. *J Pain Research* 2011; 4: 401–5.
22. Singh G, Alekseeva L, Alekseev V, Triadafilopoulos G. Glucosamine-chondroitin sulfate reduces pain, disability and said consumption in patients with chronic low back pain: a large, community-based, pilot, open prospective observational study. *SAT0419.*
23. The efficacy of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in Patients with Painful Knee Osteoarthritis (OA): The Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, November 12–17. San Diego, California 622.
24. van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): s169–91.
25. Wilkens P, Scheel I, Grundnes O et al. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304 (1): 45–52.



Общие и местные факторы риска нейропатической боли при синдроме карпального канала

Н.В.Пизова, Д.С.Дружинин

ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России

Под туннельным синдромом (синонимы: туннельная невропатия, компрессионно-ишемическая невропатия, ловушечная невропатия, капканый синдром) принято обозначать комплекс клинических проявлений – чувствительных, двигательных и трофических, обусловленных сдавлением, ущемлением нерва в узких анатомических пространствах (анатомический туннель). Стенки анатомического туннеля являются естественными анатомическими структурами (кости, сухожилия, мышцы), и в норме через туннель свободно проходят периферические нервы и сосуды. Но при определенных патологических условиях канал сужается, возникает нервно-канальный конфликт [1]. Туннельные невропатии составляют 1/3 всех заболеваний периферической нервной системы. В литературе описано более 30 форм туннельных невропатий [2].

Туннельная невропатия срединного нерва на уровне карпального канала (карпальный туннельный синдром – КТС) впервые была описана J.Paget в 1863 г., впоследствии подробное описание симптомокомплекса было выполнено G.Phalen в 1949 г. [3]. Распространенность КТС составляет, по разным данным, 10%; среди лиц, связанных с тяжелым физическим трудом – 50% [4]. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 1:3, преимущественно среди лиц с избыточной массой тела (58%) [4]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет (хотя это заболевание может возникать в любом возрасте, лишь 10% страдающих КТС, моложе 31 года) [1]. К предрасполагающим факторам относят беременность, ревматологические заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), сахарный диабет [5], гипотиреоз, акромегалию, гиперпаратиреоз [3].

Карпальный канал ограничен медиально – гороховидной и крючковидной костями, латерально – трапециевидной и ладьевидной, сзади – полулунной и головчатой и впереди – девятью сухожилиями сгибательной группы мышц предплечья (поверхностный сгибатель пальцев может быть врожденно гипертрофирован), которые связаны между собой общим удерживателем сухожилий сгибательной группы и поперечной связкой запястья [3]. Компрессия срединного нерва обычно происходит на 2–4 см дистальнее ладонной складки. Выделяют три возможных механизма сдавления срединного нерва:

- 1) париетально-задний механизм (деформация костной пластины);
- 2) париетально-передний механизм (утолщение передней линейной связки);
- 3) внутриканальцевый механизм (гипертрофия сухожильно-синовальной ткани) [6].

Диагностика

Общие симптомы КТС составляют боль, онемение, парестезии и слабость, распространяющиеся на ладонную поверхность большого, указательного, среднего пальцев и 1/2 безымянного, а также на тыльную поверхность указательного и среднего пальцев (исключая чувствительную иннервацию кожи области тенора, так как последняя иннервируется ладонной кожной ветвью) [7]. Вначале симптомы возникают при выполнении каких-либо действий с использованием кисти, затем онемение и боль появляются в состоянии покоя. Нередко с болью и онемением связаны частые ночные пробуждения. В случае длительно текущего КТС возможно заметить атрофии в зоне тенора (проекция короткой мышцы, отводящей большой палец кисти); см. рисунок.

Для верификации диагноза синдрома карпального канала предлагаются следующие тесты:

1. Тест Тинеля: постукивание неврологическим молоточком по запястью (над местом прохождения срединного нерва) вызывает ощущение покалывания в пальцах или иррадиацию боли (электрический прострел) в пальцы руки. Боль может ощущаться также в области постукивания. Положительный симптом Тинеля обнаруживается у 26–73% пациентов с синдромом карпального канала [1].
2. Тест Дуркана: сдавление запястья в области прохождения срединного нерва вызывает онемение и/или боль в I–III, 1/2 IV пальца руки (как при симптоме Тинеля).
3. Тест Фалена: сгибание (или разгибание) кисти на 90° приводит к онемению, ощущению покалывания или боли менее чем за 60 с. У здорового человека также могут развиваться подобные ощущения, но не ранее чем через 1 мин.
4. Оппозиционная проба: при выраженной слабости тенора (которая наступает на более поздней стадии) пациент не может соединить большой палец и мизинец, либо врачу (исследователю) удастся легко разъединить сомкнутые большой палец и мизинец пациента.

Дифференциальный диагноз КТС с другими состояниями представлен в табл. 1.

По данным литературы, в 18–25% случаев туннельной невропатии на уровне карпального канала развиваются симптомы нейропатической боли, которые включают позитивные симптомы (спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезия, парестезии) и негативные симптомы (гипестезия, гипалгезия) в зоне чувствительной иннервации срединного нерва [11, 12]. Международные эксперты под руководством R.Treede (2008 г.) предложили воспользоваться критериями градации вероятности диагноза нейропатической боли. Диагностика с использованием данного алгоритма базируется на четырех критериях:

- 1) локализация боли в нейроанатомической зоне;
- 2) история поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы;
- 3) выявление в нейроанатомической зоне позитивных и негативных сенсорных симптомов;
- 4) объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы [13]. Если у пациента имеются в наличии все четыре указанных критерия, то

диагноз нейропатической боли считается достоверным. Этот диагноз высоковероятен, когда имеются критерии 1 и 2 плюс один из двух оставшихся, т.е. 3 или 4. Нейропатическая боль расценивается как возможная в том случае, если подтверждаются только критерии 1 и 2. Согласно предложенному алгоритму диагноз нейропатической боли следует считать полностью подтвержденным только тогда, когда он достоверен и высоковероятен. При этом инструментальные методы исследования боли не выявляют строго специфических изменений, но могут быть информативными в изучении механизмов боли и влияния лекарственных препаратов.

Факторы риска

Нами были выделены 60 пациентов с электрофизиологическими и клиническими критериями впервые выявленной туннельной невропатии срединных нервов на уровне карпального канала без факта прямой травмы верхних конечностей в анамнезе. Односторонний КТС выявлен в 24 (40%) случаях, двусторонний – в 36 (60%). Средний возраст пациентов составил $43 \pm 8,2$ года. Достоверные признаки стойкой и эпизодической нейропатической боли были в 38 (63%) случаях, у 16 (26%) из которых отмечались постоянные ощущения нейропатической боли и у 22 (36%) – эпизодические боли.

Были выделены 3 группы пациентов: 1-я группа ($n=16$) – пациенты с клинико-электрофизиологическими критериями КТС и симптомами стойкой нейропатической боли, возникающей в зоне иннервации срединного нерва; 2-я ($n=22$) – пациенты с КТС и эпизодическими нейропатическими болями; 3-я ($n=22$) – пациенты с КТС без признаков нейропатической боли при сохранении онемения и парестезии в зоне чувствительной иннервации срединного нерва. Все пациенты обследовались однократно и не получали специфического местного и общего лечения до обследования (впервые выявленный КТС). Среди факторов риска согласно классификации Ю.Э.Берзиньш (1989 г.) [14] выделены общие (системные) и местные факторы (табл. 2). Среди пациентов 1-й группы выявлено 4 (25%) случая воспалительных изменений окружающих тканей (артриты, тендовагиниты), в остальных группах таких случаев зарегистрировано не было.

Электрофизиологические параметры у пациентов 1 и 2-й групп не имели достоверных различий. Отмечена убедительная тенденция более низких амплитуд моторного ответа (М-ответ) от срединного нерва у паци-

Атрофические изменения в области тенора кисти при КТС.



ентов 1-й группы, а также большее увеличение терминальной латентности в сравнении с пациентами 2-й группы (табл. 3).

Таким образом, имеются достоверно большая частота развития стойкой постоянной нейропатической боли у пациентов с КТС в сочетании с сахарным диабетом и убедительная тенденция развития нейропатической боли у пациентов с избыточной массой тела с признаками поражения моторного корешка на уровне шейного отдела позвоночника. Сочетание избыточной массы тела и сахарного диабета также достоверно чаще приводит к развитию нейропатической боли у пациентов с КТС. У пациентов с действием трех факторов риска чаще наблюдались клинические проявления нейропатической боли.

Принципы лечения

Обычно к врачу по поводу туннельного синдрома пациенты обращаются не сразу после дебюта заболевания. Поводом для обращения чаще всего является боль, с которой пациенты не могут справиться сами. Для того чтобы лечение было эффективным, необходимо понять причину и механизмы возникновения компрессии.

В легких случаях при синдроме карпального канала помогают компрессы со льдом, уменьшение нагрузки. Если это не помогает, необходимо провести иммобилизацию запястья. Существуют специальные приспособления (шины, ортезы), которые иммобилизуют запястье и являются удобными для использования. Иммобилизацию следует проводить хотя бы на ночь, а лучше – на 24 ч (по крайней мере, в остром периоде). Средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) будут эффективными, ес-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика КТС [8–10]	
Нозологическая единица	Ключевые клинические аспекты
Шейная радикулопатия, задний сенсорный корешок С6–С7, передний моторный корешок С8–Т1	Болевой синдром в области шеи, вовлечение предплечья
Поражение плечевого сплетения с вовлечением преимущественно нижнего ствола, синдром выходного отверстия	Синдром Тинеля из точки Эрба, вовлечение предплечья, позиционная зависимость
Нейрональный процесс (болезнь двигательного мотонейрона на ранней стадии)	Чувствительно-двигательная диссоциация, другие признаки (фасцикуляции, гиперрефлексия)
Поражение центральной нервной системы (лакунарные очаги в области проводников белого вещества головного мозга)	Чувствительно-двигательная диссоциация, отсутствие атрофий
Тромбоз лучевой артерии	Отсутствие пульсации лучевой артерии на кисти, снижение температуры
Тендосиновит сгибателей запястья, включая тендосиновит де Кервена	Доминирование болевого синдрома, отек, покраснение
Миофасциальный болевой синдром сгибателей пальцев, круглого и квадратного пронаторов	Болезненность при пальпации, усиление боли при мышечном напряжении
Артрит и артроз лучезапястного сустава, включая аваскулярный некроз полулунной кости (Kienbock's disease)	Местные симптомы, рентгенологические изменения
Периферическая полинейропатия	Чувствительно-двигательные нарушения вне зоны иннервации срединного нерва
Поражение срединного нерва на другом уровне (синдром круглого пронатора, синдром переднего межкостного нерва, супракондиллярный синдром, опухоли срединного нерва)	Вовлечение мышц предплечья, слабость пронации, атрофии мышц передней группы предплечья, нетипичная клиническая картина
Психогенные причины	Отсутствие электрофизиологической и клинической заинтересованности поражения срединного нерва

Таблица 2. Общие и местные факторы риска развития туннельной невропатии

Признаки, n (%)	Группы		
	1-я (n=16)	2-я (n=22)	3-я (n=22)
Общие факторы			
Мужчины	5 (31,2)	10 (45)	9 (40)
Женщины	11 (68,8)	12 (55)	13 (59)
Возраст, лет	50,2	42,3	46,7
Сахарный диабет	9 (56,2)*	7 (31,8)	5 (22,7)*
Избыточная масса тела	12 (75)	17 (77,2)	13 (59,0)
Вертеброгенный фактор (или синдром двойного сдавления)*	15 (93,7)*	16 (72)	10 (45,4)*
Местные факторы			
Перенапряжение мышечно-связочного аппарата кисти	14 (87,5)	20 (90,9)	19 (86,3)
Ревматоидный артрит	4 (25)	1 (4,5)	–
Воспалительные изменения окружающих тканей (артроз, тендовагинит)	4 (25)	–	–
Сочетание факторов			
Избыточная масса тела + сахарный диабет	8 (50)**	5 (22,7)	2 (9)
Ревматоидный артрит + избыточная масса тела + вертеброгенный фактор	3 (18,7)	–	–

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 3. Электрофизиологические параметры у пациентов исследуемых групп

Признак	Группы			Норма [14]
	1-я	2-я	3-я	
Амплитуда М-ответа	3,01 мкВ	3,65 мкВ	4,5 мкВ	>3,5 мкВ
Терминальная латентность	5,4 мс	4,7 мс	4,02 мс	<4 мс
Скорость распространения возбуждения М-ответа	47,3 м/с	49,2 м/с	51,2 м/с	>50 м/с
Амплитуда сенсорного ответа	3,6 мкВ	4,2 мкВ	7,5 мкВ	>5 мкВ
Скорость распространения возбуждения сенсорного ответа	32,2 м/с	37,9 м/с	38,6 м/с	>40 м/с

ли в механизме боли доминирует воспалительный процесс.

Нередко при туннельных синдромах применение анальгетиков и НПВП является неэффективным (как раз в этих случаях пациенты и обращаются к врачу). Это может быть обусловлено тем, что в формировании боли доминирующую роль играет не ноцицептивный, а нейропатический механизм. Когда боль является результатом нейропатических изменений, необходимо назначение препаратов, рекомендованных для лечения нейропатической боли: антиконвульсантов (прегабалин, габапентин), антидепрессантов, пластырей с 5% лидокаином. Выбор того или иного препарата должен быть сделан с учетом клинических проявлений и индивидуальных особенностей пациента (возможность развития побочных эффектов). Важно проинформировать пациента, что применяемые при нейропатической боли препараты в отличие от «классических обезболивающих» начинают действовать не сразу (необходимо титровать дозу, эффект наступает через несколько дней или даже недель после начала приема препарата).

Практика показала, что трициклические антидепрессанты могут достаточно эффективно купировать болевой синдром при нейропатической боли. Однако применение этих препаратов часто ограничивается их побочными эффектами (особенно у трициклических антидепрессантов), связанными с антихолинергическим действием, вероятностью появления ортостатической гипотензии и нарушениями ритма сердца. Местные анестетики (лидокаина 5% крем или пластырь) применяются чаще всего в лечении постгерпетической невралгии.

Препараты, известные как противоэпилептические или противосудорожные, используются для лечения нейропатической боли с 1960-х годов. Карбамазепин был признан препаратом 1-го выбора при лечении тригеминальной невралгии. Однако даже в самых ранних сообщениях говорилось об ограниченности применения антиконвульсантов при лечении болевых

синдромов. Так, была показана их более высокая эффективность при болевом синдроме, связанном с периферическими поражениями, чем при центральных болях. Несмотря на имеющиеся данные о положительном ответе постоянной боли на антиконвульсанты, все же показана более высокая эффективность антиэпилептических препаратов при острой и пароксизмальной боли. Появление в 1990-х годах препарата габапентин открыло новые перспективы в лечении нейропатической боли и множества других хронических болевых синдромов. Габапентин проявил себя как эффективный и безопасный препарат в лечении разнообразных нейропатических болевых синдромов [15]. Прегабалин (Лирика) является продолжением разработок в направлении специфических препаратов, действующих независимо от этиологии на центральные и периферические механизмы нейропатической боли, и обеспечивает высокую эффективность в купировании нейропатического болевого синдрома.

Прегабалин имеет высокую аффинность к α -2- δ -протеину в центральной нервной системе, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах. Благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров прегабалин селективно подавляет возбудимость сети нейронов, причем только при патологических состояниях [16, 17]. В отличие от своего предшественника препарата габапентин Лирика обладает улучшенным фармакокинетическим профилем [18]. В проведенных специальных исследованиях прегабалин показал эффективность, идентичную габапентину, но при существенно более низких дозировках [16]. Вследствие этого вероятность побочных реакций у прегабалина значительно ниже, чем у габапентина. Одним из объяснений этому является тот факт, что прегабалин обладает более высокой биодоступностью (90% против 33–66% у габапентина) и более быстрой абсорбцией (пик концентрации наступает через 1 ч). Кроме того, в отличие от габапентина прегабалин

имеет линейную зависимость концентрации в плазме при увеличении дозы [16]. Это не свойственно габапентину, у которого пик концентрации наступает через 3–4 ч, и, что более важно, зависимость концентрации при увеличении дозы препарата носит нелинейный характер. В работе D.Wesche и соавт. по изучению зависимости эффективности лечения от концентрации препарата в плазме указывается, что прегабалин был в 2,5 раза более эффективен, чем габапентин [16].

Результаты исследований

В клинических исследованиях Лирика (прегабалин) показала высокую эффективность при самых разных состояниях, сопровождающихся нейропатической болью. При этом был установлен новый стандарт клинических исследований при нейропатической боли. Прежде всего, интенсивность боли в динамике на фоне терапии оценивали по визуальной-аналоговой шкале у большого числа пациентов, всего в исследованиях принимали участие более 10 тыс. больных. Помимо оценки противоболевого действия изучалась эффективность препарата в отношении коморбидных расстройств – сна, настроения и депрессии. Кроме того, оценивали влияние терапии на качество жизни больных. Основные исследования эффективности Лирики (прегабалина) были проведены при постгерпетической невралгии и болевой диабетической невропатии, поскольку эти заболевания приняты FDA (Food and Drug Administration, USA) за стандартные модели нейропатической боли. Препарат исследован и при центральной нейропатической боли у пациентов, перенесших травму спинного мозга или инсульт, в ходе двух 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [19–21].

Эффективность прегабалина при лечении нейропатической боли подтвердили результаты клинических исследований по диабетической периферической невропатии и постгерпетической невралгии у взрослых [22–25]. Основными особенностями препарата Лирика являются профиль эффективности и безопасности, эффективность стартовой дозы, быстрое начало действия, четко установленная зависимость эффекта от принимаемой дозы, отсутствие фармакокинетических межлекарственных взаимодействий и его вновь выявленный механизм действия. Следует отметить, что прегабалин (Лирика) обеспечивает быстрое (в течение 1 нед) и стойкое облегчение боли, а также способствует значительному уменьшению нарушений сна.

Описан обширный опыт постмаркетингового применения Лирики. В Германии было проведено открытое исследование с участием 10 300 пациентов, в том числе был включен 5091 пациент с диабетической полиневропатией. Кроме пациентов с диабетической полиневропатией в исследовании принимали участие пациенты с разными другими нозологиями: болью в спине с невропатическим компонентом, постгерпетической и тригеминальной невралгией, алкогольной полиневропатией, другими полиневропатиями и невропатической болью вследствие опухоли. Достоверное снижение интенсивности боли отмечалось уже на 1-й неделе терапии. К 6-й неделе лечения Лирикой интенсивность боли снизилась в среднем на 62%, при этом у пациентов улучшились сон и настроение [26].

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности прегабалина в лечении нейропатического болевого синдрома, что позволяет рекомендовать прегабалин как препарат выбора для лечения нейропатической боли, – это подтверждается серьезной доказательной базой. Диапазон суточных доз прегабалина – 150–600 мг/сут в 2 приема. Препарат можно принимать до, во время или после еды. Существуют следующие дозировки: капсулы: 75, 150 и 300 мг. При лечении периферической нейропатической боли

стартовая доза может составлять 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут через 3–7 дней. При необходимости можно увеличить дозу до максимальной (600 мг/сут) через 7-дневный интервал. В соответствии с опытом применения препарата при необходимости прекращения приема рекомендуется постепенно снижать дозу в течение 1 нед. Прегабалин не метаболизируется в печени и не связывается с белками плазмы, поэтому он практически не взаимодействует с другими лекарствами.

Если применение НПВП оказалось неэффективным, целесообразно сделать инъекцию новокаина с гидрокортизоном в зону запястья. Как правило, такая процедура весьма эффективна. В поликлинических условиях можно проводить электрофорез с анестетиками и кортикостероидами. Что касается хирургического лечения, то при синдроме карпального канала слабой или средней выраженности более эффективно консервативное лечение. В случае когда исчерпаны все средства консервативной помощи, прибегают к хирургическому лечению, которое заключается в частичной или полной резекции поперечной связки и освобождении срединного нерва от компрессии. В последнее время в лечении карпального синдрома успешно применяются эндоскопические методы хирургии [27].

Литература

1. Аль-Замиль М.Х. Карпальный синдром. *Клин. неврология*. 2008; 1: 41–5.
2. Левин О.С. *Полинейропатии*. М.: МИА, 2005.
3. Johnson EW. *Practical Electromyography*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980; p. 101, 180, 230.
4. Johnson EW, Kraft GW. Carpal Tunnel Syndrome. *Phys Med Rehab Clin N Am* 1997; 8: 3.
5. Kippel JH. *Primer on the Rheumatic Disease*. 12th Ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2001; p. 180.
6. Кутервас И.П. *Туннельные синдромы*. Изд. 3-е. М.: Ньюдиамед, 2010.
7. Жулев Н.М. *Невропатии: руководство для врачей*. СПб.: СпБмано, 2005.
8. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ* 2007; 335 (7615): 343–6.
9. Lisman WA, Russel WR. The brachial Neuropathies. *Lancet* 1961; 2: 941–7.
10. Commsion C et al. Chronic upper extremity pain and co-occurring symptoms in a general population. *Arthritis Rheum* 2003; 49 (5): 697–702.
11. De Kromm, Kester AD, Knipschild PG et al. Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol* 1990; 132 (6): 1102–10.
12. Smith HS, Sang CN. The evolving nature of neuropathic pain: individualizing treatment. *Eur J Pain* 2002; 6 (Suppl. B): 13–8.
13. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностические шкалы для оценки нейропатической боли. *Боль* 2007; 3 (16): 11–5.
14. Берзиньш Ю.Э., Думбере Р.Т. *Туннельные поражения нервов верхней конечности*. Рига: Зинатне, 1989.
15. Данилов А.Б. *Габапентин (Нейронтин) в лечении нейропатической боли*. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13: 4.
16. Wesche D, Bockbrader H. A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin; <http://www.ampainsoc.org/abstract/2005/data/684/index.html>
17. Levien TL. Summary of new drug applications and biologic license applications submitted to the Food and Drug Administration: Pregabalin-Pfizer. *Advances in Pharmacy* 2004; 2 (2): 185–6.
18. Taylor CP. The Biology and Pharmacology of Calcium Channel α_2 -delta Proteins. *Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting Sheraton New Orleans Hotel New Orleans, LA. CNS Drug Reviews* 2003; 10 (2): 183–8.
19. Freynhagen R, Stroeck K, Griesing T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicenter placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimen. *Pain* 2005; 115 (30): 254–63.
20. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67 (10): 1792–800.
21. Vranken JH et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2007.
22. Lesser H, Sharma U, La Moreaux L et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy randomized control trial. *Neurology* 2004; 63 (11): 2104–10.
23. Rütcher RW, Portenoy R, Sharma U et al. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2005; 6 (4): 235–60.
24. Rosenstock J, Truchman M, La Moreaux. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628–38.
25. D'Urso De Cruz E et al. Long term treatment of DPN and PHN with pregabalin in treatment-resistant patients. *ADA* 2005.
26. Brasser M, Mallison R, Tilke C. Efficacy and Tolerability of Pregabalin in Patients with Peripheral Neuropathic Pain in Real-Life Settings. *EFNS* 2006.
27. Grabam RG, Hudson DA, Solomons M. A prospective study to assess the outcome of steroid injections and wrist splinting for the treatment of carpal tunnel syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113 (2): 550–6.

Точка зрения: местные формы нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов

Е.Е.Васенина, О.С.Левин
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Боль – сложный физиологический (патофизиологический) феномен, с которым сталкиваются врачи абсолютно всех специальностей. По своей распространенности и частоте встречаемости болевые синдромы (БС), несомненно, занимают лидирующую позицию, ведь порядка 70% всех возможных заболеваний сопровождается той или иной степенью выраженности боли. Исходно задуманный природой «болевым сигнальным механизмом», который должен выполнять функцию защиты, информируя о возможной «поломке» и неполадках в организме, ввиду несвоевременной диагностики и неадекватной коррекции приводит к инвалидизации, ограничению трудоспособности и значительному снижению качества жизни [1]. Дифференцированный и направленный подход в терапии боли позволяет предупредить ее хронизацию, избежать полипрагмазии, лишних затрат на лечение и сохранить качество жизни пациентов.

Боль является общим неспецифическим синдромом, имеющим единые патогенетические механизмы своего происхождения. В зависимости от органов и систем, провоцирующих БС, с данной проблемой могут столкнуться врачи любой специальности. Большая часть амбулаторного неврологического приема представлена пациентами с БС, среди которых две самые частые причины боли в целом – это головные боли и боли в области спины (люмбалгии, торакалгии, цервикалгии), а также больные с разными вариантами невропатий – как моно- (варианты компрессионно-ишемических невропатий), так и полиневропатий. Несомненно, нейронные механизмы участвуют в происхождении практически любого варианта БС, однако часто боль – это вторичное проявление патологического процесса, как, например, при туннельных невропатиях, диабетической полиневропатии и даже при считающейся традиционно неврологической проблеме – боли в спине. Все это обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов с участием врачей разных специальностей.

Боль в спине

Боль в спине – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В течение жизни она возникает у 60–90% населения и ежегодно отмечается у 25–40%. В большинстве случаев эпизод боли в спине оказывается кратковременным, однако примерно у 4% трудоспособного населения боль в спине служит причиной длительной временной утраты трудоспособности, а у 1% – стойкой утраты трудоспособности. Это вторая по частоте причина временной нетрудоспособности и пятая по частоте причина госпитализации [2].

Длительное время остеохондроз считался единственным причинным фактором боли в спине, однако данная концепция претерпела изменения в связи с большой ролью невертеброгенных причин в структуре боли: патология мышц и связок спины, поражение внутренних органов, забрюшинного пространства, психические расстройства и т.д. [3]. Несмотря на некое «расширение» взглядов на проблему боли в спине, по-

прежнему остеохондроз рассматривается как самая частая причина боли в спине. По сути остеохондроз представляет собой дегенеративно-дистрофический каскад, возникающий на границе костной и хрящевой ткани. Как и любая костно-хрящевая ткань, структуры позвоночного столба с возрастом в норме могут претерпевать ряд изменений, связанных с обезвоживанием, нарушением трофики ткани, что может рассматриваться как естественная возрастная инволюция. Однако повторные травмы, избыточная статическая или динамическая нагрузка, наследственная предрасположенность приводят к ранней активации патологического каскада, способствуя скорости прогрессирования (см. рисунок).

Сам по себе остеохондроз не является источником боли и становится актуальным только в аспекте провокации БС. Это связано с тем, что по мере своего прогрессирования дегенеративно-дистрофический каскад охватывает все новые и новые структуры позвоночного столба, вовлекая за собой изменения мышечного, связочного аппарата, поражение невралических структур, что и становится неким пусковым фактором в появлении боли [2, 4]. Таким образом, на разных этапах остеохондроза в позвоночнике ведущую роль в развитии БС играют различные факторы и в зависимости от преимущественного поражения проявления БС имеют определенное клиническое своеобразие. Однако необходимо отметить, что «каскадность» дегенеративного процесса, взаимное отрицательное влияние предыдущих и последующих звеньев друг на друга формируют некий порочный круг, в котором «клиническая гетерогенность» боли несколько стирается.

Впервые БС по мере формирующейся протрузии возникает вследствие раздражения болевых рецепторов (ноцицепторов) наружных слоев фиброзного кольца и задней продольной связки. В качестве защитного механизма на этом этапе формируется мышечный спазм, обеспечивающий некий каркас и иммобилизацию поврежденного сегмента. Однако длительное мышечное напряжение и микротравматизация мышц в итоге приводят к трансформации саногенетического механизма в патогенетический, приводя к раздражению ноцицепторов непосредственно мышцы, что еще больше усугубляет БС.

Постепенное снижение высоты диска нарушает функционирование всего позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), включающего два смежных позвонка, соединенных межпозвоновым диском спереди и двумя фасеточными суставами сзади, с окружающими их мышцами и связками. Суставные фасетки в межпозвоновых суставах сдвигаются друг относительно друга, что может приводить к подвывиху и смещению позвонков (*спондилолистезу*). Возникающая в итоге нестабильность ПДС повышает чувствительность позвоночника к травме или резким движениям, ускоряет дегенеративные изменения, прежде всего артроз фасеточных суставов. Эти изменения часто остаются асимптомными, но при травме или избыточной нагрузке они способны стать источником боли [3–5].

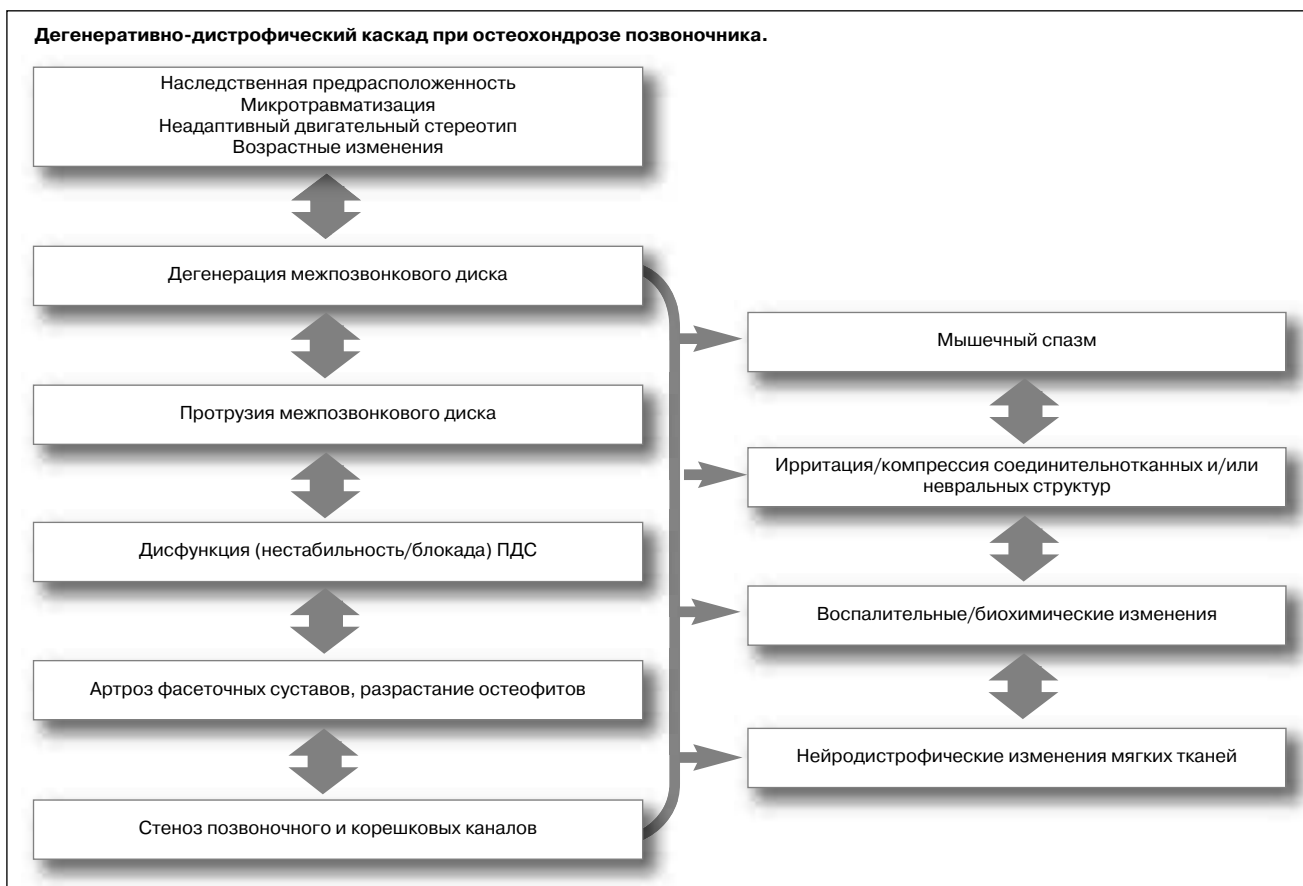
Важную роль в формировании боли играет развитие обратимой блокады ПДС, что клинически проявляется ограничением подвижности позвоночника, локальными и отраженными болями, дистрофическими изменениями соединительнотканых структур [2, 6]. С годами механическая стабильность ПДС и всего позвоночника восстанавливается за счет краевых разрастаний (остеофитов), фиброза дисков и капсулы, анкилоза фасеточных суставов, утолщения связок. Эти изменения завершают «дегенеративный каскад» в позвоночнике и иногда приводят к спонтанному стиханию боли. Однако одновременно они способны вызвать *стеноз позвоночного канала* с появлением синдрома перемежающейся каудогенной хромоты.

Из трех основных механизмов развития боли (ноцицептивная, невралгическая и психогенная) ноцицептивная боль присутствует практически на любом этапе патогенетического каскада и будет рассмотрена более подробно. Пусковой механизм развития БС – выброс альгогенов (альго – боль) – веществ, запускающих болевой каскад в ответ на повреждение ткани. Согласно дегенеративно-дистрофическому каскаду первично альгогены начинают выделяться вследствие растяжения фиброзного кольца при формирующейся протрузии, что и является фактором повреждения. Альгогены могут выделяться из плазмы крови (брадикинин, каллидин), поврежденных тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, аденозинтрифосфат), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), эндотелия (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота), а также секретироваться из терминалей С-афферентов – нервных окончаний, ответственных за восприятие боли (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид). Нейропептиды, выделяемые из С-терминалей, исходно природой детерминированные на подавление воспалительной реакции, дополнительно могут способствовать выделению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, вызывать расширение сосудов и увеличивать их проницае-

мость («нейрогенное воспаление»), что в итоге приводит к еще большей активации С-афферентов (периферическая сенситизация) [1]. Этот факт усугубляют и структурная перестройка ноцицепторов, их симпатическая активация, меняя при этом порог раздражения и восприимчивости ноцицепторов к болевым стимулам в пользу уменьшения. Этот процесс затрагивает как непосредственно саму зону повреждения (на начальном этапе стенку фиброзного кольца), так и продолжается в рефлекторно спазмирующейся в ответ на повреждение мышце. Напряжение мышечной ткани приводит к нарушению в ней кровообращения, явлениям гипоксии и ацидоза [1, 3]. Таким образом, формируется дополнительное повреждение и в ткани мышцы также начинают выделяться медиаторы воспаления по тому же самому принципу, способствуя формированию уплотнений и триггерных точек, что в свою очередь может дополнительно изменять растяжения фиброзного кольца, тем самым не только усугубляя воспалительный процесс, но и формируя некий «порочный круг».

Принципы терапии

Лечение на этом этапе должно быть направлено на купирование воспалительной реакции и ликвидацию дополнительного мышечного напряжения. Для достижения первой цели традиционно применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ненаркотические анальгетики, которые направлены в первую очередь на снижение выброса альгогенов. Механизм действия НПВП основан на подавлении фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая участвует в синтезе простагландинов из арахидоновой кислоты. ЦОГ может существовать в двух основных изоформах – ЦОГ-1, которая присутствует в естественных физиологических условиях во всех здоровых тканях, и ЦОГ-2, которая формируется в условиях воспаления [2, 7, 8]. Подавление синтеза простагландинов ЦОГ-2 и является основной мишенью направленного действия. Большинство НПВП подавляет как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, с чем и связаны их традиционные побочные эффекты (по-



вреждение слизистых, риск кровотечений и т.д.). Препараты, в основном направленные на блокирование патологической ЦОГ-2 (коксибы), к сожалению, обладают риском кардиоваскулярных осложнений и чуть меньшим анальгетическим эффектом, что в условиях необходимости быстрого подавления боли также ограничивает их применение [7].

В первые сутки развития острого БС все мероприятия должны быть направлены на максимальное быстрое его купирование [3]. Это достигается назначением НПВП с максимальным противовоспалительным и анальгетическим действием, возможным проведением лечебно-медикаментозных блокад (ЛМБ) и наркотических анальгетиков при недостаточной эффективности. Основная задача лечения на этом этапе сводится не только к подавлению периферической сенситизации и асептического локального воспаления в поврежденной ткани, но и к ограничению возможной центральной сенситизации, когда в ответ на активацию и гиперчувствительность ноцицепторов в зоне повреждения развивается вторичная гипералгезия [1]. Этот феномен связан с повышением чувствительности (сенситизацией) центральных ноцицептивных нейронов и главным образом нейронов, располагающихся в дорсальных рогах спинного мозга. Сенситизированные нейроны имеют повышенную возбудимость и в ответ на предъявляемые раздражения не только генерируют разряды с увеличенной частотой, но и сохраняют усиленную активность более продолжительное время. Эти изменения уже напрямую коррелируют с возможностью хронизации БС, обуславливая необходимость назначения больших доз препаратов и применение средств, направленных на снижение возбудимости центральной нервной системы. Таким образом, воздействие на периферический компонент развития БС видится наиболее актуальной и важной задачей. Назначение НПВП и ЛМБ должно проводиться по часам и ориентироваться не на длительность действия препарата, а на возобновление боли [2]. Таким образом, формируется второе обязательное правило выбора «оптимального» НПВП – не только сила противовоспалительного и анальгетического действия, но и скорость периода полувыведения ($T_{1/2}$), так как кумуляция препарата в крови при частом назначении и длительном периоде выведения может значительно увеличивать риск побочных эффектов. В связи с этим «золотым стандартом» из НПВП остается препарат диклофенак (Вольтарен®) – при максимально «агрессивной» симптоматической активности он обладает коротким $T_{1/2}$, что при частом применении снижает риск побочного действия на фоне подавления ЦОГ-1 (см. таблицу).

Еще один важный аспект лечения острой боли – воздействие на мышечный компонент боли. Причем, кроме традиционно принятых миорелаксантов (толперизон, тизанидин, баклофен), которые должны быть наряду с анальгетиками назначены в первые часы [8, 9], важным моментом является и подавление элементов воспаления в мышечной ткани. В этом случае наряду с НПВП системного действия хорошо себя зарекомен-

довали местные формы, которые обеспечивают более быструю доставку действующего вещества в локальную зону, обладают минимальным количеством побочных реакций и могут безопасно использоваться для дополнительного воздействия на периферическую сенситизацию ткани [9]. Так, например, тот же Вольтарен® (диклофенак) при местном применении при относительно сопоставимой концентрации в зоне воспаления в плазме дает концентрацию в 50 раз меньше, чем при парентеральном и пероральном приеме, обеспечивая лучшее воздействие на миофасциальный компонент БС за счет более прицельного воздействия. Этим объясняется и крайне низкое количество побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта [9]. Данный факт крайне важен, так как вопреки общепринятому подходу к снижению риска влияния на желудочно-кишечный тракт путем назначения ингибиторов протонной помпы (омепразол) подобная тактика влияет только на профилактику желудочно-кишечных кровотечений, при этом часто пропуская негативный эффект и кровотечения из кишечника. Комбинация с местными формами Вольтарена в первые сутки лечения острой боли может позволить снизить дозу и кратность применения «больших форм», однако следует отметить – ни в коем случае не заменить их полностью. Кроме того, Вольтарен® для местного применения выпускается в широком диапазоне разных форм, что может обеспечить индивидуальный подбор для каждого пациента (Эмульгель®, пластырь, спрей). Для терапии боли в спине наиболее целесообразно использовать пластырь Вольтарен®, который действует в течение 24 ч, а также имеет большую концентрацию активного вещества (15 и 30 мг). Для мышечной боли можно также использовать Вольтарен® Эмульгель®.

При длительно текущем БС и риске центральной сенситизации к лечению должны быть присоединены антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и трициклические (наиболее выраженным противоболевым эффектом обладает amitriptilin, однако необходимо помнить об их неблагоприятных холинолитических побочных эффектах), антиконвульсанты и антиаритмики [3, 8, 10].

На более поздних этапах дегенеративно-дистрофического каскада (фасеточный синдром, блокада ПДС), когда уже не наблюдается такой реактивности БС, появляется тенденция к хронизации боли, постоянный прием НПВП ставится под сомнение ввиду малоэффективности и высокого риска побочных эффектов [2, 6]. В этом случае отдается предпочтение немедикаментозным методам воздействия (лечебная физкультура, бассейн, физиотерапия, формирование правильного «двигательного стереотипа»), которые в обязательном порядке должны присутствовать и при острой боли, и препаратам, снижающим центральную сенситизацию. Из обезболивающих в данном контексте препаратами выбора опять-таки могут быть местные формы (Вольтарен®), обеспечивающие возможность более длительного безопасного приема.

Основные эффекты НПВП

Препараты	Доза, мг/сут	Аналгезия	Воспаление	$T_{\max}$, ч	$T_{1/2}$, ч	Побочный эффект
Диклофенак	75–150	+++	+++	2–3	1–2,3	++
Ибупрофен	600–1800	++	++	1–2	1,8–2	++
Индометацин	50–200	++	+++	0,5–2	3–11	+++
Мелоксикам	7,5–15	++	++	4,9–6	15–20	+
Нимесулид	200–400	++	++	2–3	2–5	+
Целекоксиб	200–400	++	++	2–3	8–12	+
Эторикоксиб	60–180	++	++	1	22	+

Примечание. $T_{\max}$ – время наступления максимальной концентрации.

Следует отметить, что боль в спине вследствие остеохондроза трудно отнести к профессиональной сфере какой-то одной специальности. Учитывая, что к БС по сути приводит патология суставов, костной ткани, мышечного компонента, данный вопрос остается на стыке большого количества специальностей – неврологии, ревматологии, терапии, кинезиотерапии и др.

Компрессионно-ишемические невропатии

Еще одной «смежной» проблемой являются компрессионно-ишемические невропатии.

Более привычное слуху старое название «туннельные невропатии» в настоящий момент видится не совсем обоснованным, так как не отражает всего многообразия состояний, приводящих к развитию невропатии. Туннелем можно назвать врожденное анатомически узкое место прохождения нерва, которое при определенных условиях может способствовать его ущемлению. Однако развитие мононевропатии может происходить и вне исходно «узкого» места, например вследствие сдавления извне либо изнутри деформированной, измененной структурой или объемным процессом. Нам видится более целесообразной следующая классификация компрессионно-ишемических невропатий:

1. Туннельные невропатии (при наличии исходного анатомического туннеля).
2. Мононевропатии вследствие сдавления извне («синдром парковой скамейки», «паралич медового месяца», «костыльный паралич»).
3. Мононевропатии вследствие внутренних причин (остеоартрозы, ревматоидный артрит, разные травмы и т.д.).

Подобное разделение отражает всю гетерогенность факторов, приводящих к развитию компрессионных невропатий: помимо особенностей труда, которые приводят к избыточной нагрузке, гипертрофии связок и сухожилий и могут способствовать «ущемлению» нерва, свою роль могут играть травмы, патологии костей и суставов (так, например, при ревматоидном артрите частота встречаемости карпального туннельного синдрома достигает 35,7%), остеоартрозы, подагра. Достоверно чаще компрессионно-ишемические невропатии встречаются при беременности, других гормональных перестройках, сахарном диабете. Существуют врожденные особенности, способствующие формированию «дополнительных туннелей», – супракондиллярный отросток, аномалии строения *m. brachialis*, *m. brachioradialis*, дополнительные головки *m. flexor pollicis longus* или наличие отсутствующей в норме *m. epitrochlearis*. Из приобретенных причин следует упомянуть возможное ущемление нерва опухолевыми образованиями (фибромы, шванномы), а также артериовенозными мальформациями и венозными фистулами.

Патогенез развития компрессионно-ишемических невропатий достаточно сложен и включает множество факторов [3, 11].

В результате воздействия общих и местных этиологических факторов возникает увеличение объема периневральной ткани (гиперплазия, гипертрофия связок и сухожилий, увеличение объема суставов, отеки, опухоли и т.д.), что нарушает взаимоотношение между структурами, непосредственно формирующими канал, и объемом его просвета. Повышающееся вследствие этого давление, а также прямое компремирующее воздействие помимо непосредственно нервного окончания вовлекают и сосудистые структуры (причем как артерии, так и вены). Нарушение венозного оттока, длительно существующая ишемия и гипоксия приводят к нарушению работы капиллярного русла, порозности эндотелия, способствуя проникновению белков и плазмы в межтканевое пространство, формируя отек и еще большее повышение интратуннельного давления

[11]. Таким образом, образуется «порочный круг», присущий любому туннельному синдрому, с формированием стойкого БС и снижением иннервации в зоне поврежденного нерва. Схожие изменения формируются и при «динамических» невропатиях вследствие нарушения физиологической подвижности нерва (гиперфиксация), и при стереотипных монотонных движениях (профессиональные невропатии). Повреждение нерва, повышение давления, гипоксия ткани, отек – все это приводит к раздражению ноцицепторов, выбросу альгогенов и запуску описанной реакции [11].

Подход к лечению компрессионно-ишемических невропатий должен быть комплексным. Первичным звеном в терапии должна стать иммобилизация конечности для предупреждения дальнейшей травматизации нерва. При истинных туннельных невропатиях, особенно карпальном и кубитальном туннельных синдромах, при наличии выраженных гипертрофий больным показано хирургическое лечение с надсечением связок и освобождением нерва из туннельной «ловушки». Альтернативным вариантом терапии могут быть медикаментозные блокады с местными анестетиками и кортикостероидами, что позволяет уменьшить отек, подавить воспалительную реакцию и снизить интратуннельное давление. Однако эффективность данной методики ограничена истинно туннельными невропатиями, кроме того, процедуру нельзя проводить часто, а провоцирующий фактор удается элиминировать лишь в ограниченном числе компрессионно-ишемических невропатий. Эндогенные причины невропатий, такие как остеоартроз, ревматоидный артрит, требуют более широкого подхода. И в этом случае блокады оказываются эффективными, но хроническое течение процесса, постоянная провокация боли требуют подбора альтернативных методик. НПВП, оказывая противовоспалительное, анальгетическое действие, способствуя уменьшению отека, несомненно, показаны в этом случае. Однако выбор препарата должен базироваться на адекватной оценке ожидаемой пользы и риска побочных эффектов. Необходимость длительного применения, четкая локализация зоны повреждения и частое сочетание с патологией суставов делают местные формы НПВП средством выбора. Так, например, местные формы Вольтарен[®] Эмульгель[®], имеющего две базовые концентрации (1 и 2%), что позволяет не только варьировать кратность применения препарата, но и иметь возможность выбора в зависимости от интенсивности БС [9].

При появлении невропатической боли (жгучие, стреляющие, острые) при туннельных невропатиях необходимо использовать препараты, влияющие на центральную сенситизацию, – антиконвульсанты и антидепрессанты. При сформированном дефиците в зоне иннервации нерва обсуждается вопрос назначения витаминов группы В и средств, усиливающих холинергическую передачу.

*Опубликовано при поддержке
ООО «Новартис Консьюмер Хелс»*

Литература

1. Кукушкин МА. Патогенетическое обоснование принципов лечения соматогенных болевых синдромов.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. *Cons. Med.* 2004; 6 (8).
3. Левин О.С., Штульман Д.Р. *Неврология: справочник практического врача. 9-е изд., доп. и перераб.* М.: МЕДпресс-информ, 2013; с. 183–200.

4. Ляшенко ЕА, Жезлов МА, Левин ОС. Острая боль в спине: алгоритмы диагностики и терапии. *Фарматека*. 2013; 13: 87–94.
5. McCulloch JA, Transfeldt EE. *Macnab's Backache*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
6. Quintero S, Manusov EG. The disability evaluation and low back pain. *Prim Care* 2012; 39 (3): 553–9. Doi: 10.1016/j.ppop.2012.06.011.
7. Feldman M, McEbon AT. Do COX-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134–43.
8. Gerster JC. Medical treatment of low back pain according to evidence-based medicine. *Praxis (Bern 1994)* 2000; 89 (15): 619–23.
9. Brunner M, Dehghanyar P, Seigfried B et al. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using

- a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 573–7.
10. Hall H. Back pain. *Neurological therapeutics: principles and practice*. J.H.Noseworthy (eds). London: Martin Dunitz, 2003.
11. Новиков АВ, Щедрин МА, Мотыкина ОП. Современные представления об этиологии и механизмах патогенеза компрессионно-ишемических невропатий верхних конечностей (обзор литературы). *Вопросы травматологии и ортопедии*. 2012; 3 (4): 35–9.
12. Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults (Review) Copyright© 2012. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
13. Bogduk N, McGuirk B. *Medical management of acute and chronic low back pain*. Amsterdam: Elsevier, 2002.

Роль мелатонина в лечении бессонницы и циркадных нарушений сна

Р.В.Бузунов

ФГБУ Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ

Мелатонин – как много в этом слове... Данная фраза постоянно всплывала в моей голове во время подготовки к написанию этого материала. Статей о мелатонине написано тысячи, обзоров – сотни, книг – десятки. Спектр мнений порой диаметрально противоположный. Апологеты приписывают ему чудодейственные свойства и считают его чуть ли не эликсиром жизни. Критики говорят, мало что доказано, и эффект плацебо никто не отменял.

В рамках данной статьи я выскажу собственное мнение о проблеме. Приверженцы доказательной медицины тут же могут обвинить меня в том, что факты нужно подтверждать источниками, а мнение эксперта – самый низкий уровень доказательности. Отчасти это правда, но, как я уже говорил, по мелатонину имеется широчайший разброс мнений, подкрепленный многочисленными публикациями. В этой ситуации можно написать вполне «качественный» обзор с сотней источников, подтверждающих то, что мелатонин эффективен при раке груди и кишечника, обладает антиэйджинговой активностью, регулирует иммунитет, помогает при болезни Альцгеймера и излечивает бессонницу, при этом скромно умолчав еще о сотне источников, которые четко не подтвердили данных эффектов мелатонина.

Вал информации настолько велик, что практически для любого факта можно найти источники, которые описывают его если не совсем с противоположных сторон, то точно не совпадают во мнении. Вероятно поэтому на разных мировых конгрессах сейчас очень популярны дискуссии типа «pro and con» (за и против): один докладчик специально готовит материал, который позитивно отражает какую-то тему, а второй – негативно. Все это основывается на тех или иных опубликованных источниках, а публика все это оценивает и делает свои выводы.

Вот и в рамках этой статьи я постараюсь привести за и против применения мелатонина при бессоннице и циркадных расстройствах сна, а читателю представлю возможность сделать вывод о том, насколько ценен мелатонин в лечении расстройств сна.

Здесь я не буду касаться мелатонинергических препаратов типа Вальдоксана (агомелатина) и Розерема (рамельтеона) – это предмет отдельной публикации.

Препараты мелатонина

В настоящее время в России официально разрешены к применению два фармакологических препарата на

основе мелатонина: Мелаксен (мелатонин короткого действия (3 мг)) и Циркадин (мелатонин пролонгированного действия (2 мг)). Фактически препараты содержат одно и то же вещество, но у Мелаксена период полувыведения составляет около 1 ч, а у мелатонина пролонгированного действия – 3,5–4 ч. Это обусловлено тем, что Мелаксен выпускается в обычных таблетках, а мелатонин пролонгированного действия – в таблетках соответствующего действия. Согласно классификации ВОЗ, эти препараты относятся к разной **анатомо-терапевтической-химической классификации** (АТХ), связанной с данными рекомендациями лекарственных средств.

Показания к применению у Мелаксена согласно инструкции: при нарушениях сна в качестве снотворного средства, в качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов. Показания к применению у мелатонина пролонгированного действия: кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии).

Прежде всего интересно проанализировать, почему у препаратов с одинаковым действующим веществом разные показания. Особенно меня заинтересовал вопрос узости показаний у мелатонина пролонгированного действия. Почему только первичная бессонница и почему только у лиц старше 55 лет? Это очень небольшая группа пациентов. Первичная бессонница, особенно при хронической инсомнии, – достаточно редкая патология. Если бессонница длится более месяца, то частота первичной инсомнии не превышает 20%, остальное – вторичные формы, обусловленные другой патологией. Кроме этого, чем старше становится человек, тем больше у него накопленных болезней и тем реже встречается первичная бессонница и чаще вторичные ее формы.

Ответ я нашел в истории регистрации мелатонина пролонгированного действия, которая отражена в отчете Европейского комитета по медицинским продуктам для использования у человека (CPMP, 2007, Procedure No. EMEA/H/C/695). Первичная заявка на регистрацию была отозвана самой компанией-производителем в связи с тем, что CPMP указал основное возражение: «Эффективность мелатонина пролонгированного действия при первичной инсомнии не была показана». И только после проведения дополнительных исследований и демонстрации эффективности мелатонина пролонгированного действия у селективной группы

пациентов старше 55 лет с первичной инсомнией препарат был разрешен к применению. Но и в этом случае у СРМР оставались определенные сомнения, обусловленные невысокой эффективностью препарата даже в этой селективной группе. В целом положительный эффект отмечался только у 25% больных, получавших мелатонин пролонгированного действия. В этой связи СРМР сделал следующий вывод: «Препарат дает небольшой эффект у относительно малого процента пациентов».

Почему же мелатонин пролонгированного действия оказался более эффективен у лиц старших возрастных групп? Известно, что с возрастом продукция эндогенного мелатонина уменьшается и, в частности, снижается его продукция в ночное время. Фактически, повторяя физиологическую продукцию мелатонина ночью, мелатонин пролонгированного действия обеспечивает заместительную терапию при дефиците данного гормона. Так как у пожилых продукция мелатонина ночью закономерно снижается, то понятно, почему заместительная терапия мелатонином пролонгированного действия у этой группы более эффективна. В то же время, если циркадная продукция эндогенного мелатонина существенно не страдает, то эффективность мелатонина пролонгированного действия может быть ниже.

Не могу здесь не упомянуть одну цитату, которую я постоянно привожу в своих лекциях: *«У здоровых добровольцев экзогенный мелатонин улучшал сон только в том случае, если в момент его приема была снижена продукция эндогенного мелатонина. То есть мелатонин «работал» как снотворное только в том случае, когда был нарушен циркадный ритм продукции эндогенного мелатонина. Это показывает целесообразность применения мелатонина при циркадных нарушениях сна и его меньшую эффективность при нарушениях сна другого генеза»* [Wyatt JK. Sleep 2006; 29 (5): 609–18].

В этом свете важно упомянуть еще один аспект заместительной терапии: несмотря на несомненную пользу при дефицитных состояниях, она может нести и определенный риск. Потенциально продукция собственного мелатонина по принципу обратной биологической связи способна еще дальше снижаться. Проблема подавления продукции эндогенных гормонов хорошо изучена на примере длительного использования кортикостероидов, особенно пролонгированного действия.

Что касается Мелаксена, мне не удалось обнаружить аналогичные мелатонину пролонгированного действия регистрационные файлы в доступной литературе. Но мое личное впечатление, что как чисто снотворный препарат при бессоннице он также весьма слаб. Более того, в связи с очень быстрой метаболизацией Мелаксен по определению не может обеспечить ни восьми-, ни шести-, ни даже четырехчасовой сон. При этом надо отметить, что прямых сравнительных исследований мелатонина короткого и пролонгированного действия в отношении первичной бессонницы не проводилось, поэтому однозначно сказать, что мелатонин пролонгированного действия эффективнее Мелаксена, нельзя.

Нам достаточно часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту с многолетней вторичной бессонницей, обусловленной психопатологией, перепробовавшему все мыслимые бензодиазепины, z-гипнотики и антидепрессанты, рекомендуют еще и Мелаксен, а последние годы – мелатонин пролонгированного действия. С моей точки зрения, это ошибка, которая в значительной мере еще и дискредитирует данные препараты, так как их снотворный эффект в целом невысок и они не могут оказать серьезного влияния на тяжелую хроническую бессонницу, особенно связанную с психопатологическими состояниями.

Таким образом, если мы говорим о собственно снотворном действии Мелаксена и мелатонина пролонгированного действия, то область их применения весьма узка и ограничивается первичной бессонницей у лиц старших возрастных групп с потенциально нарушенной продукцией эндогенного мелатонина. Причем, вероятно, у этой группы мелатонин пролонгированного действия имеет определенное преимущество, так как профиль его высвобождения соответствует профилю секреции эндогенного мелатонина ночью. Мелаксен быстро метаболизируется и может положительно влиять только на фазу засыпания, но не поддержание сна.

Циркадные расстройства сна

Второй несомненно положительный эффект мелатонина – регулировка циркадных ритмов человека. Как раз этот аспект применения мелатонина, с моей точки зрения, существенно недооценивается. Думаю, что важность циркадных ритмов сна и бодрствования лучше всего продемонстрировать конкретным клиническим примером.

Однажды во время командировки в Красноярск меня попросили проконсультировать 17-летнюю девушку, которая, со слов матери, страдала «чудовищной» бессонницей. Она уже несколько месяцев применяла комбинированную терапию снотворными, антидепрессантами и нейролептиками, которую ей прописали неврологи и психиатры. Последние месяцы начались расстройства психики, расцениваемые специалистами как возможный дебют эндогенного психического расстройства.

Девушка, поступив в институт, начала самостоятельный образ жизни, который заключался в том, что в пятницу и субботу она ходила с друзьями в клуб и возвращалась домой в 5–6 утра, а потом отсыпалась до 15–17 ч в субботу и воскресенье. В ночь с воскресенья на понедельник она никак не могла заснуть и начинала дремать только под утро, а вставать надо было в 7:00, чтобы успеть на занятия в институт. В течение дня она употребляла до 10 чашек кофе или чая, чтобы не засыпать на лекциях. В будние дни девушка пыталась лечь спать в 22:00–23:00, но у нее не получалось заснуть, что в итоге и привело к приему разных препаратов со снотворным действием.

Чем же страдала эта девушка? Фактически это был синдром смены часовых поясов, который она устраивала себе каждые выходные. Фактически еженедельно в выходные дни она совершала «трансатлантический перелет» со сменой 7–8-часовых поясов, а в рабочие дни возвращалась обратно! В западной литературе это расстройство еще называют социальным джетлагом, или бессонницей выходного дня. Как тут не получить тяжелую бессонницу ночью и резкую сонливость днем!

Три простые рекомендации позволили через 4 нед избавиться ее от нарушений сна и отменить все снотворные, антидепрессанты и нейролептики:

1. Вставать и ложиться спать в течение всей недели в одно и то же время, т.е. фактически жестко соблюдать режим сна и бодрствования.
2. Полностью исключить из рациона питания кофеинсодержащие напитки.
3. Принимать за 1 ч до сна 1 таблетку Мелаксена.

А теперь давайте представим себе, сколько людей у нас страдают циркадными расстройствами. По данным западных исследователей, социальный джетлаг отмечается приблизительно у 50% работающих жителей крупных городов («отсыпание» в выходные с вставанием на 2 ч и позже, чем в рабочие дни). Около 20% взрослого населения мегаполисов работают в сменном графике, что также приводит к циркадным расстройствам сна, 10% всего населения – выраженные «совы», которые трудно засыпают и трудно просыпаются, и это тоже циркадное расстройство, называемое син-

дормом задержки фазы сна. Оно обусловлено тем, что эндогенный мелатонин начинает продуцировать позже, чем это необходимо. Часто летают и имеют истинный джетлаг 3% работающего населения. Конечно, частично эти группы пересекаются между собой, но можно с уверенностью сказать, что больше 1/2 жителей крупных городов имеют расстройства сна, обусловленные нарушением циркадного ритма.

Как же помочь этим пациентам? Безусловно, надо начинать с банальных рекомендаций по гигиене сна у данных категорий пациентов. Если это социальный джетлаг, который происходит по вине самого человека, то достаточно просто жестко задать время подъема и отхода ко сну в течение всей недели, и циркадные ритмы достаточно быстро войдут в норму. Если человек перелетает на другую сторону земного шара с разницей в 12 ч, то для адаптации достаточно 2 нед, и он начинает жить по новому времени. В этом никакой катастрофы нет, так как циркадные системы весьма лабильны и быстро адаптируются к новым условиям. Перестройка на новое время циркадных систем человека происходит со скоростью приблизительно 1 часовой пояс в сутки. В нашем отделении мы разработали простую и эффективную «Программу здорового сна», которая основывается именно на простых и эффективных поведенческих рекомендациях, причем одной из наиболее важных является соблюдение режима сна и бодрствования.

Но если человек все же хочет вести социальную жизнь вечером в пятницу и субботу и отоспаться в выходные, если у него сменная работа или же он выраженный «сова», то в этой ситуации мелатонин очень эффективен. В этом свете не побоюсь еще раз повторить приведенную выше цитату: *«...мелатонин "работал" как снотворное только в том случае, когда был нарушен циркадный ритм продукции эндогенного мелатонина. Это показывает целесообразность применения мелатонина при циркадных нарушениях сна и его меньшую эффективность при нарушениях сна другого генеза»*.

По моему глубокому убеждению, именно циркадные нарушения сна являются основным показанием к применению мелатонина, а это, напомним, встречается более чем у 50% всех пациентов, страдающих бессонницей в крупных городах. Дозировка достаточно проста. Мелаксен назначают за 1 ч до предполагаемого отхода ко сну на следующий день после произвольной или вынужденной смены режима сна и принимают в течение 3–4 дней. Это относится к бессоннице, обусловленной обычным или социальным джетлагом или сменным графиком работы. Повторные короткие курсы приема Мелаксена при нарушениях режима «сон–бодрствование» могут назначаться без каких-либо ограничений.

У выраженных «сов» (синдром задержки фазы сна), когда существует ежедневная проблема засыпания вечером и пробуждения утром, Мелаксен может назначаться курсом на 1 мес за 1 ч до желаемого времени отхода ко сну. В одной из работ было показано, что такое курсовое лечение мелатонином привело к смещению начала сна на более раннее время в среднем на 115 мин, пробуждение – на 106 мин [Oldani A. Neuroreport 1994; 6 (1): 132–4].

Что касается возможностей применения мелатонина пролонгированного действия при циркадных нарушениях сна, то прежде всего существует формальное препятствие в виде отсутствия таких показаний в инструкции. Если строго не следовать инструкции и назначить мелатонин пролонгированного действия, например, для лечения джетлага, то тогда могут возникнуть неприятные для врача ситуации, одна из которых в недавнем времени получила большую огласку. Известный политик оскорбил беременную журналистку, а объяснение выглядело весьма экстравагантно, что виной всему мелатонин пролонгированного действия: *«В качестве побочных действий со стороны центральной нервной системы являются такие последствия, как: раздражительность, возбудимость, утомляемость, бессонница, головокружение, плохое качество сна, психомоторная гиперактивность и агрессивное поведение»*. Мог, ведь, встать закономерный вопрос: а строго ли по показаниям был назначен этот препарат?

Второй аспект – пролонгированное действие мелатонина пролонгированного действия. Если при первичной бессоннице с эндогенным дефицитом продукции мелатонина это несомненное благо, то при циркадных нарушениях это потенциально может иметь определенные нежелательные последствия. Ведь при циркадных расстройствах проблема не в абсолютном снижении продукции мелатонина, а в том, что он продуцируется не в то время, когда это желательно. Применяя короткодействующие препараты типа Мелаксена, мы только подстраиваем «биологические часы», чтобы человек быстрее заснул в желаемое время. Далее экзогенный мелатонин быстро метаболизируется, а работать продолжает уже собственный эндогенный мелатонин, и человек спит совершенно физиологическим сном. Если же мы назначаем мелатонин пролонгированного действия, то мы фактически пытаемся заместить функцию организма, а это может приводить к снижению продукции собственного мелатонина.

В заключение кратко суммируем информацию о применении препаратов мелатонина при бессоннице и циркадных нарушениях сна. Еще раз подчеркнем, что часть из них носит эмпирический характер и не подкреплена контролируемыми сравнительными исследованиями Мелаксена и мелатонина пролонгированного действия.

Мелаксен и мелатонин пролонгированного действия могут быть эффективны у селективной группы пациентов старших возрастных групп с первичной бессонницей и потенциально сниженной эндогенной продукцией мелатонина. Мелатонин пролонгированного действия более предпочтителен у этой группы пациентов.

Мелатонин пролонгированного действия и Мелаксен, как правило, не показаны у пациентов с тяжелой хронической бессонницей вторичного генеза в связи с недостаточной эффективностью.

Мелаксен эффективен у пациентов с циркадными нарушениями сна. Целесообразность применения мелатонина пролонгированного действия у этой группы пациентов сомнительна.



Возможности коррекции когнитивных расстройств при коморбидности дисциркуляторной энцефалопатии и ожирения

А.Р.Богданов¹, Т.Б.Феофанова¹, В.К.Мазо¹, Р.Р.Богданов², А.А.Голубева¹

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт питания РАН, Москва;

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Цереброваскулярная патология в настоящее время занимает одну из лидирующих позиций в спектре неврологических расстройств [1–3]. Особенностью этих нарушений является достаточно длительный субклинический период, обусловленный постепенно формирующимся хроническим прогрессирующим нарушением мозгового кровообращения. На морфологическом уровне наблюдается постепенное формирование многоочагового или диффузного поражения вещества головного мозга, часто случайно обнаруживаемое при нейровизуализации в виде так называемых немых лакунарных инфарктов, а также областей поражения белого вещества головного мозга [4–6].

Согласно современным представлениям [2–4] основными патогенетическими факторами развития подобных изменений являются длительно существующая артериальная гипертензия (АГ), приводящая к развитию липоглиноза (артериосклероза) или гипертонической артериопатии, а также атерогенные поражения сосудистого русла. Подобные изменения приводят к церебральной ишемии в первую очередь в так называемых зонах смежного кровообращения, наиболее уязвимых в отношении церебральной ишемии. Чаще всего изменение магистрального кровотока и мелких пенетрирующих артерий приводит к ишемическому поражению зон смежного кровообращения между каротидным и вертебробазиллярным бассейнами [4–6].

При нейровизуализации выявляют очаги лакунарных инфарктов в подкорковых ядрах, признаки лейкоареоза с преимущественным вовлечением перивентрикулярной области и признаки церебральной атрофии [5–7].

К основным факторам риска развития цереброваскулярной патологии относят гиперлипидемию и развивающееся атеросклеротическое поражение головного мозга, АГ, сахарный диабет, а также ожирение. Фактически избыточная масса тела является независимым фактором риска развития атеросклероза и АГ [5, 8, 9], потенцируя риск церебральной ишемии [9–11]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время наблюдается эпидемия ожирения [9, 11], в частности, в современном мире избыточную массу тела имеют около 1,7 млрд человек, а по предварительным оценкам, к 2025 г. число лиц, страдающих избыточной массой тела, увеличится примерно в 2 раза.

На функциональном уровне диффузное поражение – в первую очередь подкорковых ядер и глубинных структур белого вещества головного мозга – приводит к нарушению связей корковых и подкорковых структур головного мозга или «феномену разобщения», что ведет к дисфункции соответствующих контуров регуляции высших психических и двигательных функций [2–4, 7]. Клинически наблюдается спектр когнитивных, аффективных и двигательных расстройств, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ).

При диффузном поражении головного мозга сосудистой этиологии когнитивные расстройства являются

частым вариантом клинических проявлений текущего процесса. По данным разных авторов [2, 5, 12], признаки когнитивных расстройств выявляются уже на начальных этапах примерно у 30–90% пациентов, во многом определяя снижение качества жизни, касаясь сущности личности и ее функциональных возможностей. При этом необходимо учитывать субъективность жалоб пациента и стараться максимально объективизировать с помощью психометрических методик выраженность расстройств, что позволит избежать гипердиагностики ДЭ.

Начальные проявления когнитивных нарушений (КН) обычно не замечаются пациентом или списываются на утомляемость, клинически проявляясь спектром жалоб астенического круга. Объективно отмечаются нейродинамические нарушения в виде снижения концентрации и устойчивости внимания, уменьшается темп мыслительной деятельности, снижается объем оперативной памяти. Прогноз, речь, долговременная память при этом сохранены [1–3]. В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания психометрические методы выявляют расстройства процессов планирования и организации интеллектуальной деятельности, страдают функции абстрактного мышления в виде сложности процессов обобщения и вынесения суждений, что затрудняет обучение и усвоение новой информации, а также повседневную активность индивида, т.е. постепенно присоединяются регуляторные расстройства [2, 12]. На этом фоне расстройства памяти требуют от пациента компенсаторных действий в виде дополнительной записи информации. В связи с постепенным снижением критического отношения к своему состоянию все более актуальным становится сбор анамнеза у родственников.

На более позднем этапе КН достигают степени деменции, приводя к ограничению повседневной активности и дееспособности. Наблюдаются нарушения операциональных функций в виде усугубляющихся расстройств памяти, мышления, праксиса и речи [2, 12], т.е. по мере прогрессирования заболевания отмечается «кортикализация» когнитивного дефицита.

Параллельно КН, а иногда и раньше них наблюдается патология аффективной сферы в виде расстройств депрессивного и тревожного спектров, эмоциональной лабильности, склонности к длительной фиксации на собственных негативных переживаниях [13]. В частности в ряде работ показано, что депрессивная симптоматика у пациентов с ДЭ может наблюдаться в 70–80%, достигая клинически значимой депрессии в 25% случаев [1, 12].

На фоне прогрессирующего когнитивного снижения спектр аффективных расстройств депрессивного и тревожного круга уступает место апатии в виде снижения побуждения к какой-либо активности, безразличия как к себе, так и к окружающей действительности [2, 12].

Таким образом, на начальном этапе в клинической картине ДЭ наблюдаются преимущественно когнитив-

ные и аффективные расстройства, к которым в дальнейшем, как хорошо известно из клинической практики, присоединяются двигательные нарушения. На этом этапе основная задача терапии – попытаться максимально стабилизировать текущий процесс и компенсировать существующие нарушения, что позволяет дольше сохранять дееспособность пациента в отличие от описанных ранее поздних стадий, характерных для деменции.

Тактика терапии когнитивных и аффективных расстройств при ДЭ

Стратегия коррекции когнитивных и аффективных расстройств при ДЭ на патогенетическом уровне заключается в предупреждении прогрессирования сосудистого поражения головного мозга. На симптоматическом уровне – в компенсации когнитивного дефицита и уменьшении выраженности аффективных нарушений.

Патогенетическая терапия включает в себя в первую очередь воздействие на корригируемые факторы риска, такие как гиперлипидемия, АГ, сахарный диабет, метаболический синдром, гиподинамия [3, 10]. В частности, было показано, что адекватная гипотензивная терапия позволяет снизить риск поражения белого вещества при АГ, а также отдалить время наступления деменции [14, 15].

Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие стеноза крупных артерий, тем самым снижая риск ишемических событий. Так, показано [16], что статины позволяют снизить уровень холестерина и замедлять прогрессирование поражения белого вещества головного мозга. При выраженных признаках атеросклеротического поражения мозгового сосудистого русла, а также в случае вторичной профилактики инсульта требуется назначение антиагрегантов. Также активно в клинической практике применяются препараты, улучшающие микроциркуляцию [2, 3, 12].

В коррекции КН и аффективных нарушений применяются препараты с разными механизмами действия. Это препараты, увеличивающие или модулирующие обмен нейромедиаторов, которые участвуют в регуляции когнитивных функций (глутаматергические, холинергические, моноаминергические). Так, для ингибиторов холинэстеразы (ривастигмин, галантамин и др.) и модулятора глутаматных рецепторов (мемантин) было показано влияние на уменьшение выраженности когнитивного дефицита в случае деменции, особенно альцгеймеровского типа [5, 17]. При легких и умеренных когнитивных расстройствах ряд авторов отмечают эффективность агониста дофаминовых рецепторов и пресинаптических α_2 -адренорецепторов пирибедила [2, 3].

Активно применяются лекарственные средства, обладающие нейротрофическим и нейрометаболическим действием, к ним относят разные пептидергические и аминокислотные препараты, такие как актовегин, церебролизин, нейрометаболические – пирацетам, фенотропил и др.

Еще одна группа лекарственных средств представлена препаратами, влияющими на микроциркуляцию. К ним относят блокаторы кальциевых каналов – нимодипин, циннаризин, ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин).

Ряд средств обладает несколькими эффектами, в частности, препараты экстракта листьев двудольного гинкго билоба. К основным действующим биологически активным компонентам этого растения относят флавоногликозиды (кверцетин, кемпферол, изорамнетин) и терпенолактоны (гинколиды А, В, С и билобалид). Согласно данным исследований [8, 18, 19], препараты этого растения обладают вазодилататорным, антиагрегантным, антиоксидантным, противовоспалительным

эффектами, усиливают активность холинергической системы. Эти свойства предполагают множественное нейрофизиологическое действие в виде улучшения мозгового кровообращения путем расширения мелких артерий, повышения тонуса вен, улучшения реологических свойств крови, а следовательно, и микроциркуляции, снабжения мозговой ткани кислородом и глюкозой, повышения устойчивости к гипоксии. Как следствие, это должно приводить на клиническом уровне к улучшению памяти и внимания.

Клиническое применение препаратов гинкго билоба дало противоречивые результаты. С одной стороны, метаанализ, основанный на множестве клинических исследований, показал, что в дозировке более 240 мг/сут препарат гинкго билоба у пациентов с развившейся деменцией и легкими КН приводил к улучшению когнитивных функций [20]. С другой – существует исследование, в которое были включены пожилые люди в возрасте от 72 до 96 лет без когнитивных расстройств и с умеренными КН, показавшее отсутствие влияния приема экстракта гинкго билоба на снижение риска развития болезни Альцгеймера и уменьшения темпов прогрессирования КН по сравнению с плацебо [21]. Высказывались предположения о том, что статистически значимое уменьшение риска болезни Альцгеймера возможно при приеме препаратов гинкго билоба более 4 лет.

Таким образом, противоречивость данных требует дополнительных исследований возможности применения препаратов гинкго билоба в клинической практике при разных клинических состояниях, проявляющихся расстройствами когнитивных функций.

Проведенная работа была направлена на изучение клинической эффективности применения препарата Витрум Мемори, содержащего 60 мг стандартизированного экстракта гинкго билоба в дозировке 120 мг/сут, у пациентов с ДЭ I стадии и ожирением 1-й степени.

Материал и методы

Было проведено открытое исследование, одобренное локальным этическим комитетом, все участники исследования подписали информированное согласие. Были обследованы 30 стационарных пациентов с ожирением 1-й степени, ДЭ I стадии, предъявлявших жалобы на нарушение когнитивных функций, при психометрическом обследовании которых выявлялись легкие и умеренные КН, не достигавшие степени деменции.

Распределение по полу: 18 женщин и 12 мужчин. Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 10,5$ года. До включения в исследование пациенты находились на ранее подобранной терапии дезагрегантами, препаратами калия и придерживались основного варианта стандартной диеты. Схема терапии была стабильной на протяжении 3 мес до начала и продолжалась в течение всего периода исследования. На этом фоне к ранее разработанной схеме лечения добавлялся исследуемый препарат Витрум Мемори. Пациенты принимали Витрум Мемори в дозировке 60 мг 2 раза в день на протяжении 12 нед согласно официальной инструкции.

Критерии включения: желание и возможность пациента находиться под наблюдением исследователя в течение предусмотренного протоколом исследования времени; легкие и умеренные КН на фоне ДЭ [3, 10]; ожирение 1-й степени; оценка по шкале Mini Mental State Examination (MMSE) более 24 баллов.

Критерии исключения: отзыв пациентом информированного согласия (пациент мог в любое время отказаться от дальнейшего участия в клиническом исследовании по любой причине); наличие сахарного диабета, гипотиреоза, гиповитаминоза витамина В₁₂ или фолиевой кислоты; почечная и печеночная недостаточность; наличие сопутствующих тяжелых или нестабильных других соматических заболеваний, клиниче-

ски значимых других неврологических и психических нарушений, в том числе болезни Альцгеймера; балл по шкале MMSE < 24, КН, достигшие степени деменции.

Клиническое исследование проводилось согласно правилам Good Clinical Practice по специально разработанному протоколу с использованием унифицированных индивидуальных карт больных. Всем обследованным для исключения выраженного когнитивного дефекта, достигавшего степени деменции, в качестве скринингового теста проводили опрос по MMSE. Лица, набравшие менее 24 баллов, исключались на предварительном этапе. У включенных в исследование пациентов средний балл по шкале MMSE составил 25,6±1,2 балла.

Обследование проводили в трех точках: визит 1 – до начала терапии, визит 2 – 4-я неделя лечения и визит 3 – 12-я неделя лечения. Применялись клинические методы исследования соматического статуса, расчет индекса массы тела (ИМТ), нейропсихологическое обследование с применением краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), шкалы ADAS-cog (подраздел оценки когнитивного статуса); для скрининговой оценки аффективной сферы использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Исследование когнитивной сферы пациентов проводилось только в первой половине дня. Среди инструментальных методов исследования имели место измерение артериального давления (АД), оценка общего периферического сосудистого сопротивления, которая проводилась до начала терапии (0-й день) и на 12-й неделе лечения.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программного пакета Statistica 6.0 с использованием описательной статистики, непараметрических методов анализа.

Полученные результаты

ИМТ в обследованной популяции составил 32,8±9,6, что соответствовало ожирению 1-й степени. До начала лечения обследованные пациенты предъявляли жалобы на нарушение памяти, сложности концентрации внимания, быструю утомляемость. Результаты психометрических исследований по шкалам представлены в табл. 1.

Средний показатель по шкале MoCA составил 25,6±2,6 балла, что соответствовало умеренным и легким КН (см. табл. 1). Наблюдались преимущественно нейродинамические расстройства в виде снижения

оперативной памяти и внимания (разделы «Память», «Внимание», «Отсроченное воспроизведение») на фоне сохраненных модальностей, характеризующих зрительно-пространственные функции, называние, речь, абстракцию, ориентацию.

Аффективные нарушения по HADS не достигали критериев клинической значимости. В частности, по субшкале «Депрессия» средний балл составил 5,4±2,7, что находится в диапазоне нормальных значений. Выраженность тревожных нарушений по субшкале «Тревога» составила 8,2±3,7 балла, что соответствует субклиническому тревожному аффекту.

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых ($p < 0,05$) обратных корреляций средней силы между ИМТ и шкалами, характеризующими когнитивные функции, – MMSE ($r = -0,73$; $p < 0,05$) и MoCA ($r = -0,53$; $p < 0,05$), что говорит о нарастании КН с увеличением степени выраженности избыточной массы тела.

Дополнительный анализ когнитивных функций с помощью ADAS-cog (табл. 2) выявил преимущественные нейродинамические расстройства в виде снижения оперативной памяти и расстройств внимания. В частности, средний балл ошибки при запоминании и отсроченном воспроизведении 10 слов составил 3,0±1,1 и 2,5±1,4 балла соответственно. Средний балл ошибки при узнавании слов составил 3,1±1,9. Кроме того, отмечались нарушения по подшкалам, характеризующим функцию внимания. Так, средний балл по подшкале «Символы и цифры» составил 39,4±17,4, по подшкале «Обратный счет» – 5,6±1,3, «Корректирующая проба» – 18,7±6,7. При этом не наблюдалось нарушений зрительно-пространственных функций и беглости речи.

Таким образом, в обследованной популяции наблюдались нейродинамические нарушения когнитивных функций, что является характерным для КН при ДЭ 1-й степени.

Как видно из табл. 1 и 2, на фоне терапии Витрум Мемори через 4 нед от начала лечения отмечалось статистически значимое улучшение запоминания слов (средний балл ошибки снизился практически в 2 раза: с 3,0±1,1 до 1,5±1,0; $p < 0,001$) и их удержания в памяти (средний балл ошибки отсроченного воспроизведения уменьшился с 2,5±1,4 до 1,0±1,0; $p < 0,001$), снизился также средний балл ошибки узнавания слов: с 3,1±1,9 до 0,7±0,7 ($p < 0,001$). Эти данные говорят об улучшении параметров оперативной памяти и способности к сохранению информации.

Таблица 1. Динамика среднего балла когнитивных функций (по MoCA) и аффективных нарушений (по HADS) на фоне терапии Витрум Мемори

Шкалы	До лечения, баллы (M±m)	1 мес, баллы (M±m)	3 мес, баллы (M±m)
HADS «тревога»	8,2±3,7	5,7±3,4*	5,8±3,4*
HADS «депрессия»	5,4±2,7	4,9±2,8	4,7±3,1
MoCA	25,6±2,6	28,7±1,5*	29,1±1,5*

Примечание. Различия по сравнению с исходным уровнем (до лечения) статистически значимы при * $p < 0,01$ (критерий Вилкоксона для связанных групп).

Таблица 2. Характеристика когнитивных функций по ADAS-cog на фоне терапии Витрум Мемори

Разделы	До лечения, баллы (M±m)	1 мес, баллы (M±m)	3 мес, баллы (M±m)
Ошибки в запоминании 10 слов	3,0±1,1	1,5±1,0**	1,5±1,0**
Ошибки в отсроченном воспроизведении 10 слов	2,5±1,4	1,0±1,0**	1,0±1,0**
Ошибки в узнавании слов	3,1±1,9	0,7±0,7**	0,6±0,8**
Символы и цифры	39,4±17,4	53,9±12,2**	54,1±13,3**
Обратный счет	5,6±1,3	6,3±1,4*	6,3±1,4*
Корректирующая проба	18,7±6,7	24,8±5,4**	25,0±5,4**
Беглость речи	28,9±5,4	31,7±6,9	31,5±6,9

Примечание. Различия по сравнению с исходным уровнем (до лечения) статистически значимы с * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ (критерий Вилкоксона для связанных групп).

Таблица 3. Динамика параметров сердечно-сосудистой системы на фоне терапии Витрум Мемори

Параметры	До лечения (M±m)	12-я неделя терапии (M±m)
Среднее АД, мм рт. ст.	88,68±9,65	87,59±8,22
ЧСС, уд/мин	66,72±8,11	65,96±8,14
Сердечная деятельность		
Минутный объем, л/мин	4,88±0,73	4,91±0,64
Ударный объем, мл	74,86±17,24	75,46±14,21
Сосудистые показатели		
Диаметр артерии, см	0,39±0,04	0,40±0,02
Податливость сосудистой системы, мл/мм рт. ст.	1,94±0,39	1,87±0,28
Общее периферическое сосудистое сопротивление R, дин × см-5 × с	1473,68±221,99	1444,82±179,19
Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.		

Кроме того, увеличилась продуктивность тестов, характеризующих внимание. В частности, средний балл по субшкале «Символы и цифры» возрос на 27% – с 39,4±17,4 до 53,9±12,2 ($p<0,001$), продуктивность корректурной пробы возросла на 25% – с 18,7±6,7 до 24,8±5,4 балла ($p<0,001$) при уменьшении числа ошибок во время выполнения тестов. Также увеличился на 11% средний балл по субшкале «Обратный счет» с 5,6±1,3 до 6,3±1,4 ($p<0,01$). Различия по подразделу «Беглость речи» были статистически незначимы.

Отмечалось снижение до нормальных значений выраженности тревожных расстройств (с 8,2±3,7 до 5,7±3,4 балла).

Дальнейшее обследование на 12-й неделе лечения показало стабильность достигнутых результатов по улучшению нейродинамических параметров когнитивных функций. Результаты инструментальных исследований параметров сердечно-сосудистой системы на фоне терапии Витрум Мемори представлены в табл. 3.

На фоне терапии Витрум Мемори различия не достигали статистической значимости, однако к 12-й неделе отмечалась тенденция к снижению общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшению среднего АД и увеличению таких параметров, как ударный и минутный объем сердца.

Таким образом, проведенное открытое исследование эффективности и безопасности препарата экстракта гинкго билоба – Витрум Мемори в стандартной дозировке 120 мг в сутки у пациентов среднего возраста с легкими и умеренными КН и ожирением 1-й степени показало его эффективность в отношении нейродинамических расстройств, проявляющихся нарушениями внимания и оперативной памяти, что соответствует данным ранее проведенных исследований у пациентов без избыточной массы тела [9, 10, 13, 21].

Более высокая эффективность терапии, полученная в нашей работе, обусловлена относительно молодым возрастом наших пациентов (48,5±10,5 года) и как следствие – большей функциональной гибкостью и пластичностью нейрональных структур мозга, а также его сосудистого русла. Эти результаты могут говорить о большей эффективности экстракта гинкго билоба в более молодом возрасте, однако требуют дальнейших клинических и нейрофизиологических исследований.

Литература

1. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Cons. Med.* 2004; 2: 138–41.

2. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Cons. Med.* 2006; 8: 72–9.

3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005; 105 (2): 13–7.

4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей.* Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штумльмана. М.: Медицина, 2005; с. 231–302.

5. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* 2003; 2: 89–98.

6. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 390–7.

7. Bowler JV, Hachinski V, Erkinjuntti T. The concept of vascular cognitive impairment. *Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz*, 2002; p. 9–26.

8. Ablemeyer B, Kriegelstein J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease. *Pharmacopsych* 2003; 36 (Suppl. 1): S8–S14.

9. Богданов А.Р., Залетова Т.С., Богданов Р.Р. Показатели метаболизма у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ожирением. *Докторфру.* 2012; 10 (78): 15–21.

10. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (20): 2037–114.

11. Haslam DW. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197–209.

12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. *Руководство для врачей.* М.: МЕДпресс-информ, 2011.

13. Cassels C. Dementia Pathology Linked to Late-Life Major Depression. *Arch Gen Psych* 2011; 68: 1143–50.

14. Скворцова В.И., Платонова И.А. Значение исследования PROGRESS глазами невролога. *Качественная клин. практика.* 2002; 1: 23–8.

15. Forette F, Seux M, Staessen J et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.

16. Mok VC, Lam WW, Fan YH et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion. *J Neurol* 2009.

17. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology* 2002; 1: 426–36.

18. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Review. Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18 (2): 124–32.

19. Eckert A, Keil U, Kressmann S et al. Effects of EGb761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress. *Pharmacopsych* 2003; 36 (Suppl. 1): S15–S23.

20. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2010; 10: 14.

21. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC et al. Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302 (24): 2663–70.



Эффективность прегабалина и его комбинации с ацеклофенаком при лечении хронической дискогенной радикулопатии

А.В.Амелин, А.Ю.Соколов, О.В.Сушацкая, И.В.Максимов, С.В.Перфильев, Л.Э.Бабаян

Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П.Павлова

Введение

Традиционно боли в спине разделяют на скелетно-мышечные, отраженные и радикулярные (корешковые) [1–3]. Источником скелетно-мышечной боли являются межпозвонковые диски, суставы и связки позвоночника, а также напряженные мышцы спины. Отраженная боль в спине может возникать вследствие поражения внутренних органов грудной и брюшной полости, малого таза, а также проецироваться в соответствующие дерматомы при патологии связочного аппарата, мышц, фасеточных суставов и перидуральных структур. Основными причинами радикулопатии являются стеноз позвоночного канала, грыжа межпозвонкового диска, спондилез с формированием остеофитов, гипертрофия суставных фасеток, связок, реже опоясывающий герпес, сахарный диабет, невриномы или иные причины. Чаще всего радикулярная боль возникает вследствие конфликта между поврежденным межпозвонковым диском и спинно-мозговым корешком. Механическая компрессия корешка приводит к развитию очагов эктопической патологической импульсации, избыточной экспрессии потенциалзависимых натриевых каналов, периферической сенситизации. На этом фоне развивается центральная сенситизация – повышенная чувствительность и избыточная активность сенсорных нейронов заднего рога спинного мозга. Вследствие снижения порога возбуждения этих нейронов любая неболевая периферическая стимуляция может приводить к генерированию болевых импульсов. При длительном персистировании боли снижается активность нисходящих антиноцицептивных влияний, что трактуется как дезингибция [3, 4]. Это позволяет обоснованно считать такую боль нейропатической. Смешанный характер боли (ноцицептивно-нейропатический) при радикулопатии может возникнуть, когда источником боли служат повреждения ноцицепторов самого межпозвонкового диска. Кроме того, определенную роль играет воспалительный процесс, когда медиаторы воспаления, локально воздействуя на нервные окончания в тканях, также участвуют в генерации болевых ощущений.

Почти всегда радикулярные боли сочетаются со скелетно-мышечной болью. Для истинной поясничной радикулопатии (проекционная боль) характерны дистальная (ниже коленного сустава) локализация боли, клинические признаки нейропатической боли, расстройства чувствительности по корешковому типу и слабость мышц (миотомный парез), иннервируемых данным корешком [5]. Известно, что наличие нейропатического компонента боли значительно усугубляет течение болевого синдрома (БС) в спине, способствует его хронизации и быстрой дезадаптации больных, нарушает качество их жизни, способствует развитию инсомнии, тревоги, депрессии, значительно повышает риск хронизации болезни, повышает расходы на лечение [5, 6].

Нейропатический механизм боли выявляется у 10–19% всех больных с болью в спине [7, 8].

В настоящее время терапия боли в спине и дискогенной радикулопатии в частности является комбинированной, поскольку в формировании такой боли принимает участие несколько компонентов (ноцицептивный, нейропатический). Используются кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые высокоэффективны в отношении лечения ноцицептивной боли. В этом случае также применяют мышечные релаксанты, флупиртин (Катадолон®, Катадолон® форте).

НПВП могут использоваться в составе комплексной терапии корешкового БС в сочетании с антиконвульсантами, местными анестетиками, опиоидами и антидепрессантами [5, 9]. Противосудорожные препараты используются для лечения нейропатической боли с 1960-х годов и обладают наиболее благоприятным соотношением эффективности/переносимости среди всех средств, применяемых для лечения нейропатической боли. Современные международные рекомендации называют прегабалин и габапентин препаратами первого выбора для лечения любой нейропатической боли, в том числе и радикулопатии. Исключение составляет тригеминальная невралгия, для лечения которой предпочтительны карбамазепин и окскарбазепин [10]. Прегабалин, в отличие от габапентина, обладает большей селективностью в отношении $\alpha_2\delta$ -кальциевых каналов нейронов, что обеспечивает ему высокую эффективность в отношении нейропатической боли. Его линейная фармакокинетика и высокая биодоступность (90%) обеспечивают прогнозируемый дозозависимый эффект и благоприятный спектр переносимости.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и переносимости прегабалина (Альгерика) и его комбинации с ацеклофенаком при лечении хронического поясничного дискогенного радикулярного БС.

Методы

В условиях неврологического стационара, а затем амбулаторно обследованы 44 пациента (40 мужчин и 4 женщины) в возрасте $47,6 \pm 13,5$ года (табл. 1). Причиной госпитализации явилось значительное усиление хронического спондилогенного (дискогенного) радикулярного БС. Радикулярный характер боли подтверждался с помощью следующих критериев диагностики нейропатической боли:

- боль локализована в области иннервации соответствующего спинно-мозгового корешка;
- имеются признаки нейропатической боли (стреляющий характер, жжение и др.);
- в области радикулярной боли с помощью неврологического осмотра выявляются расстройства чувствительности, мышечная слабость;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника подтверждает наличие дискорадикулярного конфликта.

Все пациенты были обследованы по единому протоколу исследования, предполагающему 3 визита. Во вре-

мя 1-го визита осуществлялись набор пациентов, их рандомизация, неврологический осмотр, оценка интенсивности боли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), количественная оценка вероятности присутствия нейропатического компонента боли посредством опросника Pain Detect.

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36, для выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии была применена госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), исследование включало МРТ позвоночника. Пациентам рекомендовалось в течение недели отказаться от любого лечения («период отмычки»). Тем не менее они могли эпизодически принимать анальгетики (парацетамол) в случае значительного усиления боли. Во время 2-го визита осуществлялась повторная оценка всех названных параметров и стартовало лечение. Все пациенты принимали прегабалин (Альгерика) по схеме гибкой индивидуальной титрации дозы, предполагающей увеличение суточной дозы каждые 4 дня на 75 мг до эффективной и индивидуально переносимой, но не более 300 мг/сут. Если монотерапия прегабалином оказывалась неэффективной в течение недели, то пациенты дополнительно начинали принимать ацеклофенак в суточной дозе 200 мг. Во время 3-го визита проводилась оценка эффективности и безопасности лечения.

Результаты и обсуждение

Продолжительность БС, длительность заболевания, локализация пораженного корешка представлены в табл. 1. Для всех пациентов были характерны сильная выраженность БС ($7,8 \pm 0,9$ балла по ВАШ) в пояснице (39 пациентов) и в зоне иннервации соответствующего корешка (44), гипестезия (44), гиперестезия (12), механическая аллодиния (17), снижение вибрационной чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка (37), слабость разгибателя большого пальца стопы (12), слабость короткого разгибателя пальцев (19), трехглавой мышцы голени (11), ягодичной мышцы (20). У всех пациентов выявлены низкий уровень разных показателей качества жизни, тревожные и депрессивные расстройства разной степени выраженности (см. табл. 1).

Результаты нашего исследования показывают, что отмена во время 1-го визита на 7 дней «отмычки» НПВП, которые ранее принимали все пациенты, не только не привела к усилению радикулярной боли, но даже сопровождалась незначительным ее снижением (рис. 1). Это косвенно подтверждает невысокую эффективность данного класса препаратов при нейропатической боли. Оценка нейропатического компонента боли с помощью опросника Pain Detect показала, что у 18 (41%) пациентов результат неопределенный. К концу

1-го месяца лечения интенсивность боли, по данным ВАШ, снизилась в среднем на 33%, при этом у пациентов с неопределенным компонентом нейропатической боли – на 31% и у пациентов с нейропатическим компонентом – на 35%. Эти данные свидетельствуют, что даже при наличии очевидных признаков радикулопатии нейропатический компонент может не являться доминирующим в структуре БС. Более того, в ходе нашего наблюдения выявлено, что эффективность прегабалина была практически одинаковой у пациентов с положительным и неопределенным результатами тестирования на вероятность присутствия нейропатического компонента боли (табл. 2). Таким образом, наши данные, с одной стороны, показывают важность использования опросника Pain Detect для дифференциальной диагностики ноцицептивных и нейропатических болей в структуре спондилогенного (дискогенного) радикулярного БС. С другой стороны, они свидетельствуют, что определяющим при решении вопроса о назначении прегабалина должны быть не показатели опросника, а БС в рамках объективно выявляемых клинических признаков радикулопатии.

Диапазон эффективной и хорошо переносимой дозы прегабалина колебался у наших пациентов от 75 до 300 мг/сут, в среднем доза составила 162 мг/сут. Для 14 (32%) больных эффективной была доза 75 мг/сут, 20 (45%) – 150 мг/сут, 5 (11%) – 225 мг/сут, 5 (11%) – 300 мг/сут. Наши данные подтверждают результаты других исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, в которых была продемонстрирована высокая анальгетическая активность прегабалина в невысоких суточных дозах [11, 12]. Например, у больных с поясничной и шейной радикулопатией для уменьшения боли наполовину и более по сравнению с исходным периодом требовалось в среднем 190 мг прегабалина в сутки, в то время как для получения аналогичного результата при лечении постгерпетической невралгии и диабетической полиневропатии требовалась доза почти в 2 раза больше [4, 13]. Очевидно, что наиболее эффективным и безопасным представляется индивидуальный подбор дозы прегабалина.

У 15 (34%) пациентов с болью в пояснице и неопределенным результатом наличия нейропатического компонента боли и у 24 (56%) с нейропатическим компонентом боли при отсутствии эффекта от применения прегабалина в течение 8 дней использовалась комбинация прегабалина и ацеклофенака в дозе 200 мг/сут. Результаты совместного применения этих препаратов свидетельствуют, что добавление НПВП способствовало достоверному уменьшению боли в спине у пациентов с неопределенным нейропатическим компонентом. В то же время у пациентов с положительными признаками нейропатической боли эффективность такой комбинации была существенно ниже (табл. 3). Наши данные подтверждают

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Значение
Пол (муж/жен)	40/4
Возраст, лет	$47,6 \pm 13,5$
Длительность заболевания, годы	$10,4 \pm 4,7$
Продолжительность боли, мес	$3,2 \pm 1,1$
Интенсивность боли (ВАШ), баллы	$7,8 \pm 0,9$
Нейропатический компонент боли (Pain Detect), баллы	$19,9 \pm 3,8$
Боль в пояснице, число больных	39
Радикулопатия L5, число больных	15
Радикулопатия S1, число больных	10
Сочетание L5/S1, число больных	19
Тревога (HADS), баллы	$7,0 \pm 1,1$
Депрессия (HADS), баллы	$5,5 \pm 1,3$

Рис. 1. Динамика БС у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика).

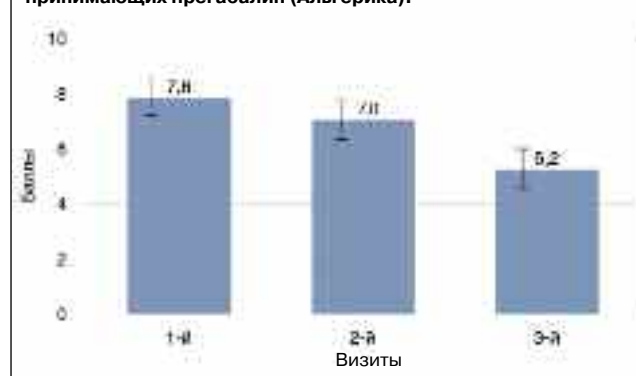


Таблица 2. Результаты лечения радикулярной боли прегабином по ВАШ у пациентов с неопределенным и положительным нейропатическим компонентом, по данным опросника Pain Detect

Результат исследования по Pain Detect	ВАШ, баллы		Достоверность*	Степень уменьшения боли, %
	исходно	через месяц		
Неопределенный (12–18 баллов), n=18	7,2±0,9	5,0±1,2	$p<0,0001$	31
Положительный (19–38 баллов), n=26	8,1±0,8	5,3±1,6	$p<0,0001$	35
Все пациенты, n=44	7,8±0,9	5,2±1,6	$p<0,0001$	33
Достоверность**	$p=0,478$ (для неопределенного и положительного Pain Detect)			

*Вилкоксона тест, двусторонний, для парных сравнений; **Манна–Уитни для непарных сравнений.

Таблица 3. Результаты лечения поясничной боли комбинацией прегабалина и ацеклофенака по ВАШ у пациентов с неопределенным и положительным нейропатическим компонентом, по данным опросника Pain Detect

Результат исследования по Pain Detect	ВАШ, баллы		Достоверность*	Степень уменьшения боли, %
	исходно	через месяц		
Неопределенный (12–18 баллов), n=15	7,0±0,7	3,1±1,2	$p<0,0001$	56
Положительный (19–38 баллов), n=24	7,1±0,8	5,1±1,6	$p<0,0001$	28
Все пациенты, n=39	7,4±0,9	4,2±1,6	$p<0,0001$	43
Достоверность**	$p=0,0001$ (для неопределенного и положительного Pain Detect)			

*Вилкоксона тест, двусторонний, для парных сравнений; **Манна–Уитни для непарных сравнений.

Таблица 4. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика) и ацеклофенак

Номер визита	Физическое функционирование	Роль в физическом функционировании	Боль	Общее здоровье	Жизнеспособность	Социальное функционирование	Эмоциональное функционирование	Психологическое здоровье
1	53,4±24	53,4±20	51,9±13	45,0±7	52,9±13	64,9±7	64,8±28	69,3±14
2	48,9±23	48,9±21	59,5±10	47,0±10	44,3±14	52,8±9	53,7±38	60,5±17
3	72,7±16	72,7±36	44,8±11	46,1±13	59,0±10	74,0±8	74,4±34	73,5±8

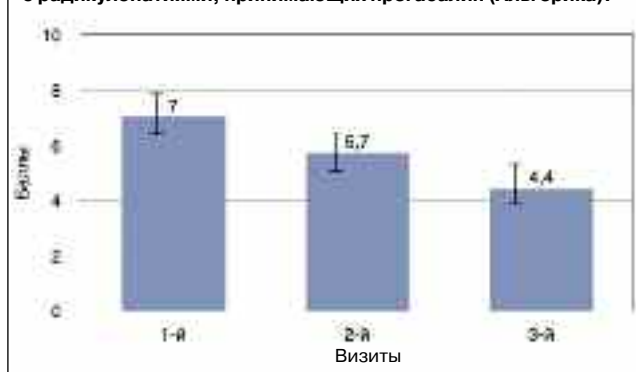
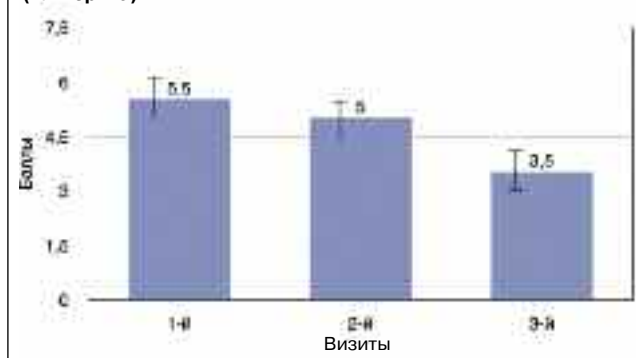
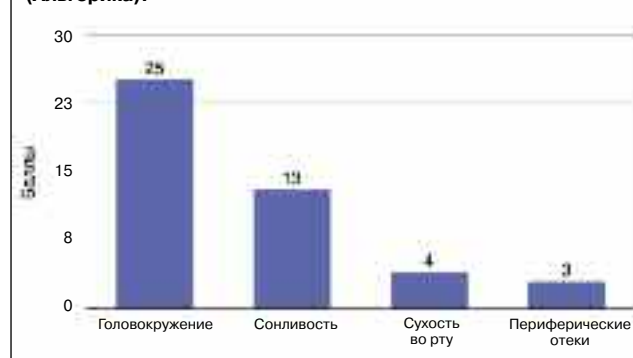
целесообразность сочетания антиконвульсанта и НПВП у больных со спондилогенной болью в спине и радикулопатией. Обоснованность такой комбинации понятна, поскольку патогенез большинства БС в спи-

не предполагает наличие как ноцицептивного, так и нейропатического механизмов боли.

Как было сказано выше, коррекция сопутствующих нейропатической боли аффективных расстройств и инсомнии позволяет значительно уменьшить как прямые, так и косвенные затраты на лечение пациентов с нейропатической болью и повысить качество их жизни [14]. Учитывая частое сочетание хронической боли с перечисленными расстройствами, роль прегабалина в их коррекции представляется весьма полезной. Результаты нашего исследования свидетельствуют о значительном снижении тревожных расстройств и повышении качества жизни на фоне лечения прегабалином (табл. 4; рис. 2, 3).

Нежелательные явления встречались достаточно часто, но были легкими и кратковременными: головокружение у 25 (57%) пациентов, сонливость – 13 (30%), сухость во рту – 4 (10%), периферические отеки – 3 (7%); рис. 4.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что терапия прегабином радикулярной

Рис. 2. Динамика показателей тревоги по HADS* у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика).**Рис. 3. Динамика показателей депрессии по HADS у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика).****Рис. 4. Частота встречаемости нежелательных явлений у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика).**

*Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии).

боли и его комбинация с ацеклофенаком эффективны и безопасны для лечения пациентов с хронической болью в спине и радикулопатией. Включение прегабалина в схему лечения больных с данной патологией способствует эффективному купированию боли, уменьшению симптомов тревоги и повышению качества жизни пациентов с хронической болью.

Литература

1. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в пояснице. *Cons. Med.* 2002; 4 (2): 96–102.
2. Кукушкин М.Л. Боль в спине: принципы патогенетической терапии. *РМЖ* 2006; 14 (5): 389–94.
3. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. и др. Хронические болевые синдромы пояснично-крестцовой локализации: значение структурных скелетно-мышечных расстройств и психологических факторов. *Боль*. 2003; 1: 38–43.
4. 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.
5. Freynbagen R et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain – A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain* 2008; 135: 65–74.
6. Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade* 2004; 33 (5): 568–75.
7. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *Pain* 2004; 5 (3): 143–9.
8. Freynbagen R, Strojek K, Griesing T et al. 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.
9. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Trauma* 2009; 10 (4): 185–91.
10. Gore M, Dukes E, Rowbotham DJ et al. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *Eur J Pain* 2007; 11 (6): 652–64.
11. 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.
12. Ritzwoller DP, Crounse L, Shetterly S, Rublee D. The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 72.
13. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118 (3): 289–305.
14. 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.
15. Lachaine J, Gordon A, Choiniere M et al. Painful neuropathic disorders: an analysis of the Regie de l'Assurance Maladie du Quebec database. *Pain Res Manag* 2007; 12 (1): 31–7.
16. Seventer R, Sadosky A, Lucero M, Dukes E. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing* 2006; 35 (2): 132–7.
17. Tolle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006; 20 (1): 26–33.

Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru

Боль в спине и дегенеративные изменения позвоночника: новые данные и современные возможности для рациональной терапии

А.В.Сергеев

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Боль в пояснице (боль в нижней части спины – БНС) является одной из наиболее частых жалоб, с которой пациенты обращаются на прием к врачу. Около 85% взрослого населения периодически испытывают БНС [1]. Несмотря на то что в основном БНС вызвана неспецифическими скелетно-мышечными причинами, эффективные методы профилактики и снижения риска развития хронического болевого синдрома (БС) до настоящего времени окончательно не определены. При этом за последние 10 лет экономические затраты на оказание медицинской помощи этой категории пациентов выросли в несколько раз [2].

С 1970-х годов активно обсуждается связь между радиографическими данными, указывающими на дегенеративные изменения позвоночника, остеоартрозом (ОА) и болями в поясничном отделе [3]. ОА (в англоязычной литературе – остеоартрит) – наиболее распространенная форма поражения суставов. По данным Американской ассоциации ревматологов, около 27 млн человек в США имеют данную патологию. Частота заболеваемости нарастает после 40 лет и достигает 70% у лиц старше 65 лет [4]. ОА является одной из ведущих причин БС и снижения качества жизни у лиц старшего возраста. В большинстве случаев внимание специалистов обращено на ОА периферических суставов, и зачастую игнорируются поражения суставов позвоночника. При этом, по разным данным, ОА суставов поясничного отдела составляет от 40 до 85% [5]. Противоречивость полученных эпидемиологических данных обусловлена разными целями исследований и отличающимися подходами к определению и диагностике дегенеративных изменений позвоночника. Учитывая широкую распространенность, трудности профилактической терапии и колоссальные прямые и косвенные экономические затраты, связанные с БНС, с новой силой увеличивается интерес клиницистов и исследователей к взаимосвязи между болевыми проявлениями и дегенеративными изменениями поясничного отдела позвоночника.

На основании анализа многочисленных радиографических данных выделено понятие «трехсуставного комплекса», в который входят ОА дугоотростчатых суставов, изменения межпозвоночного диска и развитие остеофитов [6, 7]. Все указанные структуры могут быть источником БС. Дугоотростчатые суставы имеют классическое синовиальное строение и состоят из сочленяющихся костных поверхностей, покрытых гиалиновым хрящом, суставной полости, содержащей синовиальную жидкость, и суставной капсулы. Дегенеративные изменения в дугоотростчатых суставах – это сложный мультифакториальный процесс. Предполагалось, что первоначально изменения в межпозвоночных дисках приводят к возрастанию нагрузки на фасеточные суставы с развитием дегенеративных изменений, схожих с изменениями в других синовиальных суставах [7]. Расположенный между телами двух позвонков межпозвоночный диск состоит из двух основных частей, внутреннего пульпозного ядра и наружного коллагенового фиброзного кольца. В состав межпозвоночного диска входят оба типа коллагена (коллаген типа 1 и 2). Пуль-

позное ядро содержит только коллаген типа 2, фиброзное кольцо – коллаген типа 1 и 2. С возрастом в результате снижения содержания агрекана, жидкости и коллагена нарастают дегенеративные изменения межпозвоночного диска, что усиливает биомеханические нарушения в дугоотростчатых суставах. Однако в настоящее время установлено, что изменения в дугоотростчатых суставах могут отмечаться без дегенерации дисков [8]. Третьей составляющей комплекса являются позвоночные остеофиты, костные разрастания, развивающиеся из надкостницы на стыке костной и хрящевой ткани. Остеофиты могут образовываться без сопутствующих изменений в дугоотростчатых суставах. Однако доказана высокая ассоциация между дегенеративными изменениями в межпозвоночных дисках и формированием остеофитов в поясничном отделе позвоночника. Данные последних исследований с использованием компьютерной томографии показывают, что у большинства пациентов дегенеративные изменения позвоночника начинаются с повреждения межпозвоночного диска. При этом указывается, что только в некоторых случаях возраст, увеличение индекса массы тела и женский пол ассоциированы с изолированным поражением дугоотростчатых суставов [9].

ОА является следствием мультифакториального процесса, включающего структурные и функциональные суставные изменения, биомеханические нарушения, генетические, клеточные и биохимические воспалительные аспекты. ОА характеризуется повреждением суставного хряща, субхондральными костными изменениями, синовиальной воспалительной реакцией и разрастанием костной и хрящевой ткани. Продолжает активно обсуждаться взаимосвязь между процессами ОА и дегенеративными изменениями позвоночника. В настоящее время можно с уверенностью утверждать о тесной связи между выраженностью изменений в коленных, тазобедренных, запястных суставах и поражением дугоотростчатых суставов. В то же время нет достоверной ассоциации между изменениями межпозвоночного диска и ОА коленных и тазобедренных суставов [10]. Имеющиеся данные могут указывать на взаимосвязанные, но разные патофизиологические механизмы изменений в дугоотростчатых суставах и межпозвоночных дисках.

В процессе изучения взаимосвязи БНС с дегенеративными изменениями позвоночника выдвигались разные концепции. С одной стороны, высокая распространенность дегенеративных изменений позвоночника среди взрослого населения. По данным системных обзоров, поражение межпозвоночных дисков встречается в 50–64% случаев, вертебральные остеофиты – у 75–94% обследуемых. Согласно результатам популяционного исследования A.Goode и соавт., частота встречаемости ОА дугоотростчатых суставов как минимум на одном поясничном уровне составляет 57,9% [10]. С другой – по данным многочисленных исследований, не выявлено прямой зависимости между изменениями, в том числе в межпозвоночных дисках, и развитием БНС. Новый импульс для дискуссий дали

результаты недавно завершеного североамериканского исследования, в котором установлена достоверная взаимосвязь между БНС и степенью выраженности дегенеративных изменений позвоночника после коррективы данных по возрасту, индексу массы тела и полу [11].

Еще более сложная взаимосвязь – между БНС и физической нагрузкой. Несмотря на кажущуюся бесспорность влияния статических нагрузок, положений в неудобной позе, подъема тяжести и скручиваний на развитие БНС, анализ данных 8 системных обзоров показал, что подобная взаимосвязь маловероятна [12]. Данные популяционных исследований указывают на U-образную зависимость между физической нагрузкой и БНС. Однако высокий риск развития БНС имеют лица, ведущие сидячий малоподвижный образ жизни, и пациенты с регулярной выраженной физической нагрузкой [13].

В группу риска развития БНС входят пациенты с избыточной массой тела и ожирением, а также тревожными и поведенческими расстройствами. Активно обсуждается роль генетических факторов. Продолжается поиск генетических маркеров предрасположенности к возникновению БНС. Показано, что роль наследственного фактора при разных болях в спине варьирует от 30 до 46% [14]. Выявлена достоверная ассоциация между полиморфизмом в системе гена интерлейкина-1 и дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника на магнитно-резонансной томограмме [15].

Принятое в настоящее время разделение БНС на острую (до 6 нед), подострую (6–12 нед) и хроническую (более 12 нед) активно подвергается критике. Многие исследователи и клиницисты полагают, что использование только временного параметра для разделения боли на острую и хроническую недостаточно. Несмотря на отсутствие точных рекомендаций, предлагается использование комбинации клинических характеристик БНС: сроки восстановления, распространенность боли, интенсивность и длительность БС, степень инвалидизации.

Вопрос возможности и эффективности профилактики БНС остается открытым для дискуссий. С одной стороны, степень распространенности БНС среди населения, частый дебют БС в молодом возрасте, болевой анамнез как наиболее значимый фактор риска указывают, что первичная профилактика БНС у взрослого населения маловероятна. Кроме того, не выявлено значимых контролируемых факторов риска развития первичного эпизода БНС. С другой стороны, большинство имеющихся данных показывает, что регулярная практика упражнений лечебной гимнастики может быть эффективна для профилактики как ОА, так и БНС.

Роль лечебной гимнастики и образовательных программ в профилактике и течении БНС

Рекомендации		Влияние на	
		БС	степень дезадаптации
Лечебная гимнастика / фитнес-программы	Острая боль	1А	1А
	Хроническая боль	1А	1А
	Профилактика	1А	1А
Интерактивные образовательные программы для пациентов	Острая боль	1Е	1Е
	Хроническая боль	1Е	1Е
	Профилактика	2	1А
Сохранение повседневной активности при острой БНС	Острая боль	1А	1А

Примечание. Уровни доказательной эффективности:

1А – подтверждено данными метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований; 1Е – недостаточно доказательств для формирования определенных выводов; 2 – подтверждено данными нерандомизированных контролируемых исследований.

При этом использование разных ортопедических средств (стельки, супинаторы, корсеты, бандажи), ограничение подъема тяжести, борьба с психоэмоциональным стрессом неэффективны как средства первичной профилактики БНС [16].

В течение многих лет постельный режим считался «золотым стандартом» терапии острой БНС. За последнее десятилетие роль постельного режима в эффективном лечении БНС кардинально пересмотрена. Данные многочисленных рандомизированных исследований показывают, что у пациентов, соблюдающих постельный режим при острой неспецифической БНС, дольше сохраняется БС, затягивается период нетрудоспособности. Анализ наблюдений за пациентами с радикулопатией выявил отсутствие достоверных отличий по длительности боли, нарушению повседневной активности и нетрудоспособности между группами с постельным режимом и без [16]. Нередко пациенты с БНС испытывают страх и тревогу, полагая, что БС вызван серьезными, опасными для жизни заболеваниями. Соответственно, одной из важнейших составляющих успешной терапии является объяснение пациентам причин боли с формированием понимания доброкачественности состояния и важности сохранения повседневной активности во время БС. Определение сроков нетрудоспособности должно проводиться индивидуально в зависимости не только от выраженности БС, но и характера рабочей деятельности пациента. Например, офисные сотрудники, которые могут контролировать свое положение во время работы и делать перерывы на разминку или гимнастику, могут вернуться к работе в кратчайшие сроки. В то же время для пациентов, у которых рабочая деятельность связана с выраженной физической нагрузкой, работой в неудобных позах, требуются большие сроки для восстановления трудоспособности.

Основные рекомендации по влиянию образа жизни на развитие и течение БНС приведены в таблице.

В структуру лечебных фитнес-программ должны входить упражнения на гибкость, растяжение, координацию, выносливость, аэробная и силовая нагрузки. Обычно рекомендуются ежедневные занятия продолжительностью не менее 30 мин.

Высокий уровень доказательной эффективности имеют образовательные программы/школы для пациентов с БНС. Снижение уровня страха и тревоги, формирование адаптивных активных стратегий преодоления, создание эргономичных рабочих мест значительно уменьшают риск трансформации острой боли в хроническую.

Фармакотерапия острой и подострой БНС

«Золотым стандартом» лечения БНС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Системный обзор 65 рандомизированных исследований применения НПВП для купирования БНС показал достоверно высокий уровень эффективности по сравнению с плацебо [17]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по борьбе с болью НПВП и ацетаминофен являются препаратами 1-го выбора для лечения острой БНС с уровнем доказательной эффективности 1А.

Основная цель применения НПВП – быстрое и безопасное купирование БС. Оптимально использовать препараты с высокой эффективностью и низким спектром развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В настоящее время в практике применяются неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2 (ибупрофен, кеторолак, диклофенак, напроксен) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нimesулид, целекоксиб, рофекоксиб, энтерококсиб). Применение НПВП возможно как для купирования острой боли, так и в составе комплексной терапии хрониче-

ской БНС. При отсутствии противопоказаний для купирования острого БС целесообразно использовать короткие курсы неселективных ингибиторов ЦОГ. Клиническая практика и многочисленные данные исследований показывают, что НПВП из группы неселективных ингибиторов ЦОГ обладают выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, а при использовании короткими курсами редко становятся причинами серьезных НЛР. В то же время у пациентов из группы риска по развитию НПВП-ассоциированных НЛР, а также при необходимости длительного применения НПВП препаратами выбора для купирования БНС являются селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Развитие НЛР является одним из наиболее сложных вопросов широкого применения НПВП. Использование любых НПВП (неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-2) может сопровождаться значимыми побочными эффектами. Нефротоксичность характерна как для селективных, так и неселективных ингибиторов ЦОГ-2. НПВП избирательного воздействия на ЦОГ-2 имеют меньший риск развития желудочно-кишечных осложнений, но для достоверного снижения риска все равно требуют параллельного назначения ингибиторов протонной помпы. Следует помнить о сердечно-сосудистых НЛР при длительном приеме НПВП. Кардиотоксичность НПВП в настоящее время – объект пристального исследования многих независимых центров. Особую актуальность НПВП-ассоциированные НЛР приобретают у пациентов из групп риска, особенно в пожилом возрасте. Широкое использование НПВП у лиц пожилого возраста приводит к высокой частоте (до 30%) развития НЛР, а именно – НПВП-ассоциированных гастропатий.

Возможности применения комбинации глюкозамина и хондроитина при терапии БНС

Учитывая возможность развития НЛР при использовании НПВП, все больше внимания уделяется альтернативным подходам к терапии БНС. Особое место занимает использование хондропротекторов, хондроитина и глюкозамина, относящихся к группе симптоммодулирующих препаратов замедленного и пролонгированного действия. Активно обсуждается сочетание использования НПВП и стимуляторов регенерации хрящевой ткани. Подобная комбинация позволяет снизить дозировки НПВП при сохранении противовоспалительного и анальгетического эффектов и, соответственно, уменьшить риски развития НЛР. Согласно имеющимся данным пролонгированные курсы хондропротекторов, содержащих глюкозамин и хондроитин, снижают как клинические проявления, так и темпы прогрессирования дегенеративных и воспалительных изменений с предупреждением поражения здоровых суставов [18].

Глюкозамина гидрохлорид и хондроитин сульфат принимают участие в биосинтезе соединительной ткани, способствуя предотвращению процессов разрушения хряща и стимулируя регенерацию. Применение глюкозамина усиливает выработку хрящевого матрикса и обеспечивает неспецифическую защиту от повреждения хряща. Хондроитин сульфат натрия служит дополнительным субстратом для образования здорового хрящевого матрикса. Стимулирует образование гиалуронона, синтез протеогликанов и коллагена типа 2, а также механизмы репарации хряща, при лечении ОА облегчает симптомы заболевания и уменьшает потребность в НПВП.

Высокая эффективность использования глюкозамина и хондроитина в большинстве случаев показана у пациентов с ОА коленных суставов [19]. В 2013 г. в одном из ведущих медицинских изданий «British Medical Journal» был опубликован системный обзор рандоми-

зированных контролируемых исследований, посвященный эффективности и безопасности приема глюкозамина при БНС. Несмотря на сложность интерпретации данных, ряд исследований убедительно указывает на достоверное снижение интенсивности БС и улучшение качества жизни на фоне длительного применения глюкозамина [20]. Кроме того, W. Van Blitterswijk и соавт. в своем наблюдении отмечают структурные улучшения межпозвоночных дисков по данным магнитно-резонансной томографии поясничного отдела у пациентов, длительное время использующих глюкозамин [21]. Обсуждается способность глюкозамина ингибировать интерлейкин-1 β – опосредованные воспалительные изменения в межпозвоночных дисках и дуготростчатых суставах, препятствуя прогрессированию дегенеративных изменений позвоночника.

Препаратом с хорошо изученной хондропротективной активностью является Терафлекс®, способный обеспечить пациента доказанно эффективными дозами хондроитина (1200 мг/сут) и глюкозамина (1500 мг/сут). Одно из преимуществ – наличие Терафлекса Аванс, который содержит помимо комбинации хондроитина и глюкозамина еще и ибупрофен. Синергизм действия глюкозамина и ибупрофена приводит к снижению эффективной дозировки последнего в 2,4 раза, что уменьшает частоту НПВП-ассоциированных нежелательных реакций. В клинической практике это особенно удобно при терапии БНС на фоне спондилоартропатических изменений. После купирования острого БС коротким курсом НПВП рационально назначить Терафлекс® Аванс по 2 капсулы 3 раза в сутки до 3 нед. Для увеличения длительности ремиссии и замедления прогрессирования дегенеративных изменений позвоночника после Терафлекса Аванс целесообразно принимать Терафлекс® по 2–3 капсулы в сутки курсом от 3 до 6 мес.

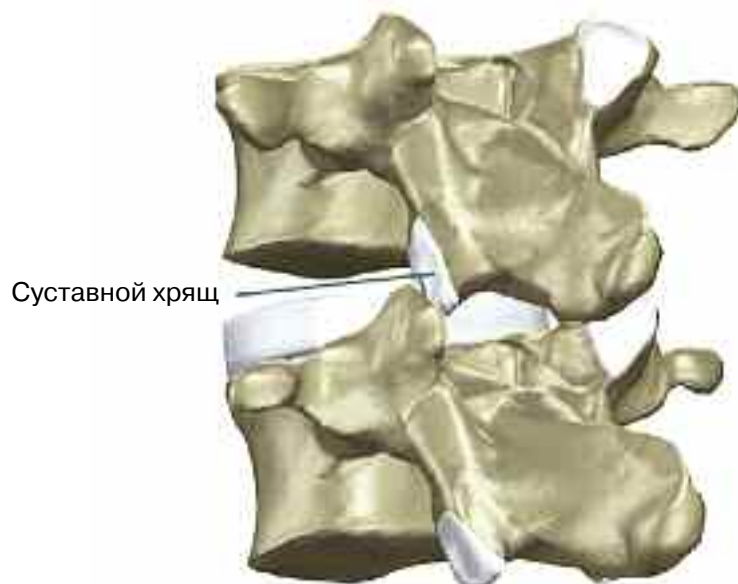
Миорелаксанты

Данная группа лекарственных средств активно используется для терапии острой БНС. Наибольшую эффективность (уровень доказательности 1А) имеют миорелаксанты центрального действия. Это сборная группа лекарственных средств, включающая препараты из разных фармакологических групп: бензодиазепины, циклобензаприн, метокарбамол, баклофен, метаксалон, тизанидин. Общим для них являются обезболивающий, седативный и миорелаксирующий эффект. По данным системных обзоров, отмечен высокий уровень эффективности использования небензодиазепиновых миорелаксантов при БНС [22]. При этом сравнительный анализ разных препаратов не выявил достоверных отличий. С учетом возможности развития НЛР длительность курсового применения центральных миорелаксантов должна быть ограничена (1–3 нед). В клинической практике с целью быстрого купирования БС в спине зачастую рационально использовать комбинированную схему: сочетание НПВП + миорелаксант.

Опиоидные анальгетики

Несмотря на высокую эффективность, использование опиоидных анальгетиков при острой и подострой БНС ограничено. В первую очередь это связано с широким спектром НЛР и организационными сложностями доступа к данной группе препаратов для пациентов в России. Большинство НЛР опиоидных анальгетиков, включая зависимость и привыкание, развивается при их длительном использовании. В результате бесконтрольного использования опиоидов в США, в том числе при хронических болях в спине, у 30–45% пациентов, находящихся на данной терапии, отмечается злоупотребление опиоидами. В настоящее время опиоидные анальгетики считаются препаратами резерва при неспецифической БНС и должны использоваться короткими курсами (не более 7 дней).

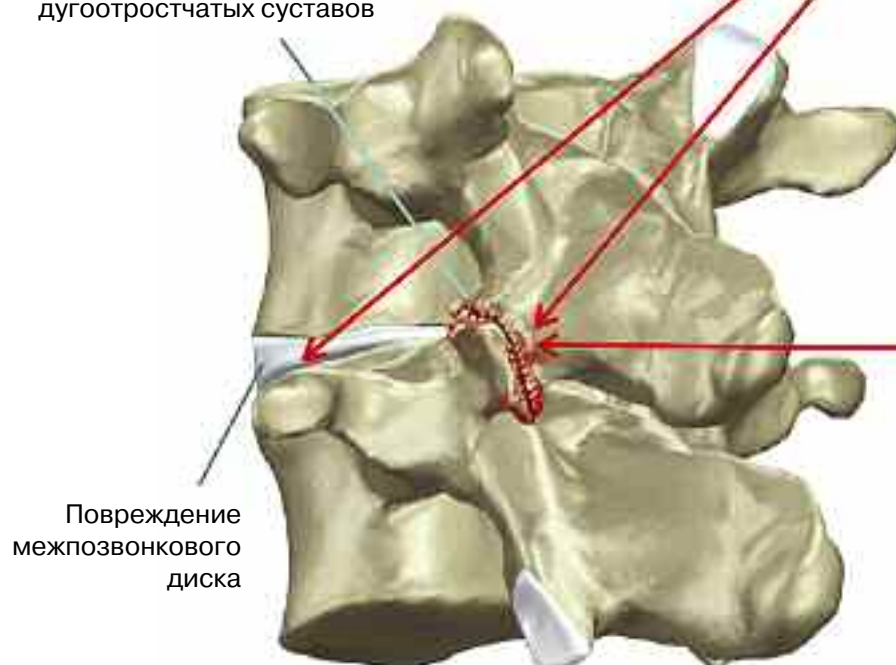
Здоровый дугоотростчатый сустав



Суставной хрящ

**Хондроитин
и глюкозамин**
препятствуют прогрессированию
дегенеративных и воспалительных
изменений в суставе
и межпозвонковом диске,
стимулируют восстановление
хрящевой ткани

Дегенеративные изменения
дугоотростчатых суставов



Повреждение
межпозвонкового
диска

Ибупрофен –
противовоспалительный
и обезболивающий
эффект

Глюкокортикоиды

По данным рандомизированных исследований, эффективность парентерального применения метилпреднизолона показана только у пациентов с БНС и радикулярным синдромом. У лиц с нетравматической БНС и без признаков радикулопатии эффективность внутривенного введения метилпреднизолона не отличалась от плацебо. Согласно современным рекомендациям системное использование глюкокортикоидов при неспецифической БНС не показано.

Немедикаментозные методы терапии БНС

Как уже отмечалось, среди немедикаментозных подходов к терапии неспецифической БНС наибольшую эффективность имеют: сохранение повседневной активности, регулярная лечебная гимнастика, образовательные программы для пациентов.

В настоящее время накоплен достаточный опыт, показывающий эффективность использования техник мануальной терапии при неспецифической БНС. Использование в комбинации разных техник мануальной терапии улучшает краткосрочный прогноз при острой БНС, но не влияет на долгосрочный прогноз. Рациональное комбинированное использование лекарственной и мануальной терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения, снизить длительность приема лекарственных средств и, соответственно, уменьшить риски развития НЛР. При классическом подходе проведение сеансов мануальной терапии рекомендуется 2 раза в неделю на протяжении 2–3 нед. Современные рекомендации советуют использовать краткосрочные курсы мануальных манипуляций [23].

Данные по эффективности использования массажа, иглорефлексотерапии, физиотерапии при острой неспецифической БНС немногочисленны и противоречивы. В большинстве исследований показан умеренный положительный эффект от данных процедур при хронической боли.

Рекомендации по использованию специальных ортопедических корсетов и матрасов при неспецифической БНС не обоснованы ни практическим опытом, ни данными сравнительных исследований. Как правило, положительный эффект на фоне применения ортопедических матрасов высокоиндивидуален, и крайне сложно определить, от каких факторов он зависит.

При неспецифической БНС возможно использование методов локального обезболивания (блокады триггерных точек, фасеточных суставов, крестцово-подвздошных сочленений). Однако доказательная база применения лечебных блокад при неспецифической БНС достаточно ограничена.

Заключение

Несмотря на противоречивость имеющихся данных, можно с высокой степенью вероятности предполагать роль дегенеративных изменений позвоночника, в первую очередь ОА дуготростчатых суставов и повреждения межпозвоночных дисков, в развитии и поддержании БНС. В настоящее время можно с уверенностью утверждать о тесной связи между выраженностью изменений в коленных, тазобедренных, запястных суставах и поражением дуготростчатых суставов. Таким образом, открываются новые возможности в терапии и профилактике БНС. Все больше данных появляется по

эффективности применения хондропротекторов, содержащих глюкозамин и хондроитин, при БНС, что позволяет рекомендовать их к применению для достижения стойкого противовоспалительного эффекта и замедления прогрессирования дегенеративных изменений позвоночника.

Кроме того, следует еще раз подчеркнуть, что регулярное использование комплексов лечебной гимнастики или специализированных фитнес-программ приводит к снижению интенсивности БС. Обязательно необходимо объяснять пациентам причины боли и доброкачественный прогноз неспецифической БНС. Снижение уровня страха и тревоги, формирование адаптивных активных стратегий преодоления, создание эргономичных рабочих мест, регулярное использование комплексов лечебной гимнастики достоверно улучшают прогноз, снижают количество рецидивов и хронических форм БНС.

Литература

1. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low backpain. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S192–300.
2. Government Accountability Office. Medicare Part B imaging services: rapid spending growth and shift to physician offices indicate need for CMA to consider additional management practices. Washington, DC: Government Accountability Office, 2008.
3. Van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, Bouter LM. Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. *Spine* 1997; 22 (4): 427–34.
4. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (1): 26–35.
5. Battie MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine* 2004; 29 (23): 2679–90.
6. Подчуфарова ЕВ, Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Varlotto GP, Lejkowitz TR, Schweitzer M et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol* 2011; 40 (1): 13–23.
8. Videman T, Battie MC, Gill K et al. Magnetic resonance imaging findings and their relationships in the thoracic and lumbar spine. Insights into the etiology of spinal degeneration. *Spine* 1995; 20 (8): 928–35.
9. Suri P, Miyakoshi A, Hunter DJ et al. Does lumbar spinal degeneration begin with the anterior structures? A study of the observed epidemiology in a community-based population. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 202.
10. Goode A, Marshall SW, Renner JB et al. Lumbar spine radiographic features and demographic, clinical and concomitant knee, hip and hand OA: The Johnston County Osteoarthritis Project [in press]. *Arthritis Care Res* 2012.
11. Goode AP, Carey TS, Jordan JM. Low back pain and lumbar spine osteoarthritis: how are they related? *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15 (2): 305.
12. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet* 2012; 379 (9814): 482–91.
13. Henneker H, Vanbeek L, Picavet HS. Physical activity and low backpain: a U-shaped relation? *Pain* 2009; 143: 21–5.
14. Kalichman L, Hunter DJ. The genetics of intervertebral disc degeneration. Familial predisposition and heritability estimation. *J Int Bone Spine* 2008; 75: 383–7.
15. Karppinen J, Solovieva S, Luoma K et al. Modic changes and interleukin 1 gene locus polymorphisms in occupational cohort of middle-aged men. *Eur Spine J* 2009; 18: 1963–70.
16. Burton AK, Balagué F, Cardon G et al. Chapter 2. European guidelines for prevention in low back pain: November 2004. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S136–68.
17. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. CD000396.
18. 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: 251–6.
19. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. CD002946.
20. Sodha R, Sivanadarajah N, Alam M. The use of glucosamine for chronic low back pain: a systematic review of randomised control trials. *BMJ* 2013; 3 (6): e001167.
21. Van Blitterswijk W, Van de Nes J, Wuisman P. Glucosamine and chondroitin sulphate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: biochemical rationale and case report. *BMC Complement Altern Med* 2003; 3: 2.
22. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther* 2005; 12: 151.
23. Walker BF, French SD, Grant W, Green S. Combined chiropractic interventions for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. CD005427.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В у пациентов с поясничной болью

П.Р.Камчатнов¹, Х.Я.Умарова², З.Х.Осмаева²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

²ФГБОУ ВПО Чеченский государственный университет, Грозный

Поясничная боль (ПБ, синоним – боль в нижней части спины) представляет собой один из наиболее распространенных клинических синдромов, обусловленных комплексом нейродегенеративных и дистрофических поражений суставов позвоночника, межпозвонковых дисков, связочного аппарата [1]. Большое значение в развитии ПБ имеет изменение тонуса поперечно-полосатой мускулатуры – мышечный спазм, возникающий в ответ на болевые раздражители и приводящий к формированию нарушений осанки.

Считается, что по своей распространенности ПБ сопоставима с такими заболеваниями, как острые сезонные респираторные инфекции, дегенеративные и воспалительные поражения мелких суставов, депрессивные расстройства [2]. Как правило, острый болевой синдром (БС) при ПБ регрессирует в течение нескольких дней – недель. Вместе с тем нередко наблюдается трансформация острой боли в хронический БС, представляющий собой серьезную проблему, которая требует соответствующих подходов к лечению. Данная терапия, как правило, требует длительного периода времени, сопряжена со значительными финансовыми затратами, повышенным риском стойкой утраты трудоспособности [3]. Как свидетельствуют результаты проведенных за последние годы исследований, снижению риска формирования хронической ПБ способствуют своевременное начало терапии, широкое использование комплекса немедикаментозной терапии, методов рациональной психотерапии [4]. Исключительное значение для сокращения сроков лечения пациента с обострением ПБ имеют раннее расширение двигательного режима, его вовлечение в процесс терапии и восстановления. Использование адекватных физических нагрузок в объеме, привычном для конкретного индивидуума, может позволить не только сократить сроки временной нетрудоспособности, но и в определенной степени увеличить длительность периода ремиссии, отсрочить последующее наступление обострения БС.

Принципы терапии

Нестероидные противовоспалительные препараты: плюсы и минусы

Для лечения пациентов с ПБ предлагается большое количество лекарственных препаратов. Вместе с тем в настоящее время наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики. Указанные препараты продемонстрировали высокую противоболевую активность, своевременное их назначение позволяет сократить продолжительность периода обострения. В большинстве своем НПВП характеризуются хорошей переносимостью при применении их в терапевтических дозировках на протяжении ограниченного периода. Несомненное достоинство НПВП – возможность их од-

новременного назначения с другими лекарственными средствами, а также с разными вариантами немедикаментозной терапии (физиотерапевтические процедуры, рефлексотерапия, массаж, лечебная гимнастика, мануальная терапия).

Вместе с тем НПВП обладают целым рядом нежелательных побочных эффектов. Так, продемонстрировано, что представители неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2 (диклофенак, ибупрофен и т.д.) способны оказывать гастротоксическое действие, значительно повышая риск желудочных кровотечений [5]. Риск поражения слизистой оболочки желудка возрастает при наличии сопутствующих факторов риска, к которым относятся перенесенные язвенная болезнь желудка, одновременный прием кортикостероидов, ацетилсалициловой кислоты, курение, пожилой возраст и т.д. [6]. Важно также, что использование неселективных ингибиторов ЦОГ-2 способно вызывать повышение системного артериального давления (АД), что имеет особое значение для пациентов с трудно контролируемой артериальной гипертензией, имеющих низкую приверженность систематическому измерению АД и приему антигипертензивных препаратов.

Вероятность наступления побочных эффектов возрастает при применении НПВП в неадекватно высоких суточных дозах, на протяжении длительных сроков, в сочетании с другими аналогичными препаратами. Следует отметить, что нецелесообразно рекомендовать для применения НПВП с целью предупреждения повторного обострения ПБ; назначение препаратов данной группы, устраняя острый БС, существенным образом не влияет на прогноз заболевания и риск развития его повторных обострений. Важно также, что тяжелые осложнения приема НПВП (в первую очередь – состоявшееся желудочное кровотечение) наблюдаются достаточно редко, значительно чаще имеют место относительно благоприятные проявления гастротоксичности в виде субъективных проявлений (изжога, тошнота, ощущение боли или тяжести в эпигастрии), эрозии слизистой желудка.

В отличие от неселективных НПВП селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид и т.д.) характеризуются низкой гастротоксичностью [7].

Помимо риска поражения слизистой желудка и сердечно-сосудистой системы применение НПВП может быть ассоциировано и с развитием других нежелательных побочных эффектов, например со стороны почек, печени, органов кроветворения и пр. Риск повышается у больных пожилого и старческого возраста, пациентов с коморбидными состояниями, требующими одновременного применения значительного количества лекарственных препаратов. Это требует взвешенного подхода к назначению противоболевой и противовоспалительной терапии у таких пациентов с ПБ, тщательного учета возможных лекарственных взаимодей-

ствий, особенностей переносимости лечения в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

В целом выбор препарата для устранения ПБ у конкретного больного в итоге определяется соотношением выраженности обезболивающего действия и степени риска развития побочных эффектов. Немаловажное значение имеют также удобство применения лекарственного средства (более предпочтительны пролонгированные лекарственные формы), его стоимость, скорость наступления и длительность противоболевого эффекта и некоторые другие факторы. Особый интерес представляет собой выбор оптимальной комбинированной терапии, позволяющей снизить дозировки лекарственных препаратов и сократить сроки лечения за счет возникновения дополнительных, аддитивных эффектов комплексной терапии. Для этого возможно сочетание системного (энтерального, парентерального) и локального (трансдермального) введения НПВП. С целью повышения эффективности терапии пациентов с ПБ наряду с анальгетиками и НПВП применяются миорелаксанты.

Комбинированная терапия

Для лечения пациентов с ПБ в комплексной терапии традиционно широко используются витамины группы В, характеризующиеся наличием нейротропных свойств (тиамин, пиридоксин, цианкобаламин). Целесообразность их применения обусловлена необходимостью не только угнетения синтеза медиаторов воспаления [8], но и улучшением трофики нервной ткани, нормализацией метаболизма миелиновой оболочки нервного корешка, подвергшегося сдавлению, грыжей межпозвонкового диска или гипертрофированными связками, периферическими нервами, претерпевающими изменения вследствие систематического проведения избыточной болевой импульсации. Нейротропные витамины имеют исключительное значение для функционирования нервной ткани как в нормальных условиях, так и при патологии. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об их важной роли в разных биохимических процессах, протекающих в нейронах и клетках глии. Так, тиамин является коферментом в реакциях окислительного декарбоксилирования α -кетоглутаровой и пировиноградной кислот, а также принимает активное участие в процессах синтеза белков и механизмах регенерации поврежденной нервной ткани [9]. Благодаря этому он способен активировать процессы энергетического метаболизма в периферической нервной системе, поддерживать протекание восстановительных процессов при ее поражении. Пиридоксин участвует в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в разных тканях, в том числе в периферической нервной системе, принимая участие в белковом синтезе. Цианкобаламин принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в белоксинтезирующие и некоторые другие механизмы их функционирования [10]. Кроме того, установлен и неоднократно подтвержден в экспериментальных и клинических исследованиях собственный противоболевой эффект цианкобаламина [11]. Отечественным препаратом, содержащим комплекс витаминов группы В в лечебных дозировках, является Комбилипен®, который выпускается в двух формах: инъекционной и таблетированной. Комбилипен® – инъекционный комплекс нейротропных витаминов (B_1 – 100 мг, B_6 – 100 мг, B_{12} – 1 мг, лидокаин).

Комбилипен® табс – таблетированный комплекс витаминов группы В, содержащий 100 мг бенфотиамина в сочетании с витаминами B_6 (100 мг) и B_{12} (2 мкг).

Особое место занимает липофильная форма витамина B_1 – бенфотиамин, которая обеспечивает высокий уровень поступления тиамина в клетки.

В ряде исследований показано, что использование именно бенфотиамина в дозах 300 и 600 мг способствовало уменьшению или устранению неврологической симптоматики и жалоб больных на боль, жжение, онемение, ощущение покалывания при лечении поражений периферических нервов, сопровождающихся БС. Препарат может применяться как по «ступенчатой» схеме (Комбилипен® 2 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму Комбилипен® табс 1–3 таблетки в сутки в течение 4 нед), так и с использованием одной из форм.

Доказательная база

Большой интерес представляет возможность применения витаминов группы В у пациентов с болевыми скелетно-мышечными синдромами, в частности ПБ. Экспериментальные исследования показали, что они помимо реализации собственной противоболевой активности способствуют активации репаративных процессов в поврежденных нервных стволах, подвергшихся сдавлению или ишемии, потенцируют действие противоболевых средств [12]. Данные, полученные в ходе экспериментов, были подтверждены в клинических испытаниях. Так, результаты рандомизированного двойного слепого исследования позволили установить, что одновременное применение НПВП в комбинации с тиамином, пиридоксином и цианокобаламином оказывает значительно более выраженное обезболивающее действие по сравнению с монотерапией НПВП у пациентов с остеоартрозом коленных суставов [13].

На протяжении длительного времени препараты витаминов группы В эмпирически применялись при лечении пациентов с разными заболеваниями периферической нервной системы, например, у пациентов с изолированной ПБ и корешковым синдромом различной локализации. Впечатление клиницистов об эффективности комбинированной терапии явилось основанием для проведения клинических исследований, посвященных изучению возможности применения комплекса НПВП и витаминов группы В. Было продемонстрировано, что такая терапия у пациентов с ПБ приводит к более раннему купированию БС и обеспечивает более стойкий положительный эффект [14, 15]. Продemonстрировано, что их одновременное применение с анальгетиками и НПВП сокращает сро-

ки лечения и уменьшает потребность в обезболивании [16]. Было установлено (важно), что проведение комбинированной терапии способно пролонгировать период ремиссии у значительной части пациентов как с изолированной дорсопатией, так и с компрессионной радикулопатией. Аналогичные результаты были получены в итоге других рандомизированных клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины, в которых использовались разные НПВП [17]. Указанные преимущества комбинированной терапии с применением витаминов группы В по сравнению с монотерапией препаратами НПВП были зафиксированы в Европейских рекомендациях по ведению пациента с хронической неспецифической мышечно-скелетной ПБ [18].

Большинство исследований эффективности комбинированного лечения проводилось с использованием диклофенака, относительно меньше данных имеется об эффективности одновременного применения у пациентов с ПБ комплекса витаминов группы В и мелоксикама. Мелоксикам хорошо зарекомендовал себя при лечении таких пациентов, его применение характеризуется низким риском развития побочных эффектов, отсутствием повреждающего действия препарата на состояние хрящевой ткани [19]. Можно также отметить, что комбинация НПВП и витаминов группы В оказалась эффективной при купировании БС другой этиологии, а именно – при костно-скелетной травме [20].

В России ранее было проведено наблюдательное открытое сравнительное исследование, посвященное изучению эффективности и переносимости комбинированного применения мелоксикама (Артрозан®) и комплекса витаминов группы В (Комбилипен®) у пациентов с ПБ [21]. Артрозан® (мелоксикам) выпускается в двух формах: в виде раствора для внутримышечных инъекций (15 мг в 1 ампуле) и в таблетированной форме (7,5 и 15 мг). Возможно использование как «ступенчатой» схемы назначения препарата – раствор для внутримышечных инъекций (1 раз в сутки в течение 2–3 дней) с дальнейшим переходом на таблетированную форму (1 таблетка в сутки), так и применение только таблетированной формы – 15 мг/сут. Изначально в основную группу больных, на протяжении 10 дней получавших комбинацию Артрозана (по 15 мг/сут) и Комбилипена (по 2 мл внутримышечно), были включены 48 пациентов с острой ПБ. В последующем из ис-

Динамика контролируемых показателей на фоне лечения (M±m)

Показатели	Исходные значения	3-и сутки	10-е сутки	24-е сутки
ВАШ, %				
ОГ	84,8±6,8	76,2±5,2	23,8±6,1*	15,3±4,2*
ГС	88,3±5,7	81,3±4,0	28,3±5,0* **	31,6±3,0* **
ВШБ, баллы				
ОГ	3,1±0,4	2,5±0,4	1,3±0,3*	1,2±0,2*
ГС	3,3±0,6	2,7±0,5	1,9±0,2* **	1,9±0,1* **
МШПА, баллы				
ОГ	59,3±7,1	53,1±6,2	21,4±4,0*	16,2±5,3*
ГС	61,2±6,0	53,3±7,1	25,1±3,1* **	26,7±5,4* **
САД, мм рт. ст.				
ОГ	135,8±9,2	129,7±8,3	130,3±7,4	127,3±7,1
ГС	141,3±8,3	133,5±7,8	134,1±8,2	130,5±8,2
ДАД, мм рт. ст.				
ОГ	78,9±8,1	75,4±6,0	76,4±6,2	75,6±6,8
ГС	81,5±7,2	79,5±7,2	80,2±8,3	79,7±7,4
ЧСС, уд/мин				
ОГ	76,4±6,3	78,6±7,2	74,9±5,1	73,1±5,5
ГС	79,9±8,5	79,8±8,4	80,4±7,3	79,4±6,4

*Отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$); **отличия достоверны между группами ($p < 0,05$).

следования по разным причинам выбыли 4 больных, окончательному анализу были подвергнуты результаты наблюдения за 44 пациентами. Средний возраст больных составил $43,9 \pm 8,9$ года, среди них – 28 мужчин и 16 женщин. Группу сравнения (ГС) составили 19 пациентов, получавших только Артрозан® и не принимающих Комбилипен®. Средний возраст пациентов ГС составил $47,1 \pm 6,8$ года, из них – 10 мужчин и 9 женщин. Группы были полностью сопоставимы между собой по основным клиническим и демографическим показателям.

Критерии включения в исследование: возраст больных от 18 до 75 лет, БС в области поясницы вне зависимости от наличия или отсутствия корешкового синдрома; доброкачественный характер заболевания, подтвержденный радиологическим исследованием (рентгенография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника, исследование состава периферической крови – количество клеточных элементов белой и красной крови, СОЭ); длительность БС не более 4 нед; готовность больного принять участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие воспалительных и травматических поражений позвоночника, новообразований костей позвоночника, спинного мозга, его оболочек и спинальных корешков; длительность БС более 4 нед; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки или желудка в стадии обострения; тяжелые формы печеночной или почечной недостаточности; психические расстройства, исключающие возможность объективной оценки состояния больного; непереносимость препаратов: Артрозана, или Комбилипена, или компонентов, входящих в их состав; одновременное применение миорелаксантов, противоболевых препаратов центрального действия (противоэпилептические средства, антидепрессанты).

В ходе исследования контролировались интенсивность БС при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и вербальной шкалы боли (ВШБ), выраженность ограничения в повседневной активности (модифицированная шкала повседневной активности – МШПА), потребность в дополнительном приеме обезболивающих препаратов. Суммарная оценка эффективности лечения осуществлялась в соответствии с объективной и субъективной оценкой полученных результатов. Одновременно изучалось влияние указанных препаратов на состояние основных показателей центральной гемодинамики (АД, частота сердечных сокращений – ЧСС), проводилась регистрация нежелательных побочных эффектов. Обследование проводилось до начала исследования, на 3 и 10-е сутки лечения, а также через 14 дней после окончания курса терапии. Полученные результаты оценены статистически с применением стандартных методов обработки биомедицинских данных.

При анализе полученных результатов было установлено, что исходные показатели интенсивности БС в соответствии с результатами оценки по ВАШ и ВШБ, степени ограничения повседневной активности, а также показатели центральной гемодинамики (систолическое и диастолическое АД, ЧСС) в обеих группах достоверным образом не отличались (см. таблицу).

В результате проводимой терапии в обеих группах к 3-м суткам имела место тенденция к уменьшению интенсивности боли и расширению объема повседневной активности, однако отличия не носили достоверного характера по сравнению с исходным уровнем.

На 10-е сутки проводимой терапии в основной группе (ОГ) имели место уменьшение интенсивности БС (в $2,8 \pm 0,4$ раза) и расширение объема повседневной активности (в $2,4 \pm 0,4$ раза), причем отличия носили достоверный характер по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). У 5 больных имело место

значительное уменьшение БС уже на 5–6-е сутки, что позволило этим пациентам отказаться от дальнейшего продолжения лечения. Кроме того, из 32 больных, на момент включения в исследование нуждавшихся в дополнительном приеме противоболевых препаратов, уже к 3-м суткам 16 (50%) смогли от них отказаться, а к окончанию периода лечения никто из пациентов ОГ дополнительно не принимал обезболивающих средств.

При обследовании через 2 нед после прекращения лечения оказалось, что у больных ОГ наблюдались дальнейшее уменьшение интенсивности БС и расширение повседневной активности, носившее характер с результатами, полученными при обследовании на 10-е сутки ($p < 0,05$). Сохраняющиеся болевые ощущения сами пациенты воспринимали как приемлемые, что позволяло им возвращаться к исходному уровню повседневной активности, обеспечивало возможность проведения дозированных занятий лечебной гимнастикой. Никто из пациентов рассматриваемой группы не нуждался в приеме противоболевых препаратов.

В ГС в целом наблюдалась сходная динамика. При исследовании на 3-и сутки имела место тенденция к уменьшению БС и расширению объема повседневной активности, однако отличия не носили достоверного характера по сравнению с исходными показателями. К 10-м суткам уменьшение интенсивности боли и расширение объема двигательной активности достоверно уменьшались по сравнению с исходным уровнем (в $2,3 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,3$ раза соответственно), однако положительная динамика оказалась выраженной в меньшей степени, чем в ОГ, и отличия анализируемых показателей носили достоверный характер ($p < 0,05$). Из 12 больных, на момент включения в исследование нуждавшихся в приеме противоболевых препаратов, к окончанию периода лечения (10-е сутки) 5 (41,7%) пациентов отказались от их приема, что достоверным образом не отличалось от ОГ.

При исследовании через 2 нед после окончания приема препаратов было установлено, что у больных ГС в отличие от пациентов ОГ отсутствовало уменьшение выраженности интенсивности БС и уровня повседневной активности, в связи с чем отличия указанных показателей между группами носили достоверный характер.

При оценке переносимости проводимой терапии было установлено, что ни у одного из наблюдавшихся больных не отмечалось значимых нежелательных побочных эффектов, ни один из наблюдавшихся пациентов не прекратил курса терапии в связи с плохой переносимостью лекарственных препаратов. Показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) и ЧСС оставались стабильными на протяжении периода наблюдения. Ни одному из пациентов, страдающих артериальной гипертензией, не потребовалось дополнительного назначения антигипертензивных препаратов или коррекции проводимой ранее терапии.

Результаты проведенного исследования подтвердили эффективность и безопасность одновременного применения представителя группы НПВП Артрозана (мелоксикам) и витаминов группы В. Комбинированная терапия продемонстрировала более быстрое наступление обезболивающего эффекта по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Таким образом, ведение пациента с ПБ требует применения широкого комплекса методов нелекарственного и медикаментозного лечения. Исключительно важным является своевременное купирование БС, обеспечивающее раннее расширение объема физических нагрузок, восстановление адекватного объема повседневной активности с целью предупреждения хронизации боли [22]. Цель проводимой терапии – это не только устранение БС, но и расширение пациента к са-

мообслуживанию, а также достижение его полной независимости от посторонней помощи в повседневном быту, повышение качества жизни больного. Повышение качества ведения пациентов с ПБ требует максимально раннего устранения БС, своевременного расширения двигательного режима, активного вовлечения больного в лечебно-реабилитационный процесс. Устранение боли обеспечивает возможности для включения пациента в комплекс реабилитационных мероприятий.

В ряде случаев компрессия спинальных корешков грыжей межпозвонкового диска приводит к формированию радикулярного БС, характеризующегося структурными изменениями в самом нервном стволе и его оболочках, сочетанием элементов ноцицептивной и нейропатической боли, требующим специфических подходов к лечению [23]. Лечение таких пациентов должно не только сводиться исключительно к обезболиванию, но и включать попытки восстановления структурной и функциональной целостности нервных волокон. Кроме того, избыточное применение противоболевых средств, таких как НПВП, ассоциировано с риском развития поражения внутренних органов, например гастроинтестинальных, сердечно-сосудистых, гастро- и нефротоксических осложнений [24].

В этой связи представляется перспективным применение комбинированной терапии, включающей одновременное назначение НПВП и витаминов группы В. Имеются результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о существовании собственной антиноцицептивной активности витаминов. Как показывают результаты проведенных ранее клинических исследований, применение комбинированной терапии, включающей назначение НПВП и витаминов группы В, сопровождается не только более ранним и длительным обезболивающим эффектом, но и снижением потребности в приеме НПВП, и уменьшением вероятности развития нежелательных побочных эффектов.

Именно поэтому несомненный интерес представляет изучение возможности проведения комбинированного лечения мелоксикамом (Артрозан®), обладающим выраженным противоболевым эффектом и хорошей переносимостью, и комплексом витаминов группы В (Комбилипен®). Как свидетельствуют полученные в результате исследования данные, комбинированное применение препаратов мелоксикама (Артрозан®) и комплекса витаминов группы В (Комбилипен®) у пациентов с ПБ характеризуется хорошей переносимостью, низкой частотой клинически значимых нежелательных побочных эффектов, сокращением сроков купирования БС. Положительный эффект комбинированной терапии не только наблюдается в период приема препаратов, но и продолжается в последующем.

Литература

1. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010.
2. Manchikanti L, Singh V, Datta S et al. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician* 2009; 12 (4): 35–70.
3. Freburger J, Holmes G, Agans R et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009; 169: 251–8.
4. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): 169–91.
5. Schaffer D, Florin T, Eagle C et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *MJA* 2006; 185 (9): 501–6.
6. Карамеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия. *Научно-практическая ревматология*. 2003; 4: 87–91.
7. McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLoS Med* 2013; 10 (2): e1001388. Doi:10.1371/journal.pmed.1001388.

8. Т.Батышева, П.Камчатнов, А.Бойко; *Фарматека* 2010; (7): 63–68.
9. Nardone R, Höller Y, Storti M et al. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. *Sci World J* 2013; Article ID 309143. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/309143>
10. Tanaka H. Old or new medicine? Vitamin B₁₂ and peripheral nerve neuropathy. *Brain Nerve* 2013; 65(9): 1077–82.
11. Franca D, Souza A, Almeida K et al. B-vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421: 157–64.
12. Hosseinzadeh H, Moallem S, 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.
13. Magaña-Villa M, Rocha-González H, Fernández del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V. 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.
14. Chiu C, Low T, Tey Y et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J* 2011; 52 (12): 868–73.
15. Mibielli M, Geller M, Cohen J et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2589–99.
16. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой

- радикулопатии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 10: 30–5.
17. Vetter G, Brüggemann G, Lettko M. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1988; 47 (5): 351–62.
18. Airaksinen O, Brox J, Cedraschi C et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S192–S300.
19. Гутянский О.Г. Применение препаратов амелотекс и комплигам В в поликлинической практике у больных с болевым синдромом в области спины. *РМЖ*. 2010; 18 (27): 34–40.
20. Ponce-Monter A, Ortiz M, Garza-Hernández A 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. ID 104782. Doi:10.1155/2012/104782.
21. Bатышева ТТ, Отческая ОВ, Козова АА et al. Efficacy of the Combination of Arthrozan and Combilipen in Patients with Acute Lower Spinal Pain. *Neurosci Behav Physiol* 2013; 43; 2: 240–3.
22. UK BEAM trial team. UK back pain exercise and manipulation (UK BEAM) randomised trial: effectiveness of physical treatments for back pain in primary care. *BMJ* 2004; 329: 1377–80.
23. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13 (3): 185–90.
24. Aw T-J, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Their Effects on Blood Pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.

Пациент с болевым синдромом на приеме у терапевта поликлиники

А.Л.Верткин, А.В.Носова, Д.М.Заиченко
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Ежедневно мы наблюдаем ситуацию, когда наши пациенты на пути к излечению сталкиваются с разными трудностями, тем самым попадая в замкнутый круг. И поневоле задаешься вопросом: а можно ли им помочь?

Да! Нужно всего лишь разомкнуть его, переведя имеющиеся проблемы в линейную последовательную, а не циклическую цепочку! Для начала следует выбрать и устранить хотя бы одно из патологических звеньев (рис. 1).

Анализ болевых синдромов

Известно, что боль – широко распространенная проблема. Авторы в 2008 г. провели анализ болевых синдромов (БС) у 950 пациентов более чем в 20 городах Российской Федерации (регистр) и выслушали точки зрения 250 врачей по поводу болей костно-суставного происхождения. При этом оказалось, что, с одной стороны, боль не имеет границ, поскольку ее частота повсеместно высока и примерно одинакова, с другой – она начинается очень рано и характеризуется высоким баллом по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (рис. 2, а). При этом наиболее частыми локализациями были боли в спине и суставах (рис. 2, б).

И вот прошло 5 лет. Мы вернулись к обсуждению вопросов боли, но уже в поликлинику, где в течение недели на приеме у участкового врача дополнительно выявляли по специальной анкете болевые ощущения. Анкета содержала следующие вопросы:

1. Есть ли у вас БС?
2. Какова его продолжительность?
3. Длительность рецидивов боли?
4. Продолжительность ремиссий без боли?
5. Интенсивность боли в последний рецидив по шкале от «0» до «10»?
6. Предполагаемая причина боли?
7. Какие лекарственные препараты принимаете от боли?
8. Что еще вы используете для купирования боли?
9. Ухудшает ли боль ваше общее самочувствие?

При этом выяснилось, что из 106 обращений 2/3 больных старше 35 лет в равном соотношении мужчин и женщин обращаются к участковому врачу с обострением хронических соматических заболеваний (рис. 3).

Поводом для обращения служили у большинства обострение хронических заболеваний, а также выписка рецептов, оформление документов на врачебно-трудовой экспертной комиссии (ВТЭК) и др. Преимущественными жалобами были «сосудистые» и в единичных случаях – болевой костно-суставной синдром. В то же время при целенаправленном расспросе практически 90% имеют хронический БС, который не был отмечен врачом поликлиники. Его продолжительность составляла от 30 мин до постоянных ощущений в течение 3 дней, сопровождалась страхом, раздражением, беспомощностью, усталостью, тоской и пр. (рис. 4).

Только 23% больных считали, что лечение боли было эффективно, однако 2/3 пациентов не были осведом-

Рис. 1. Проблемы пациентов и пути решения данных вопросов.

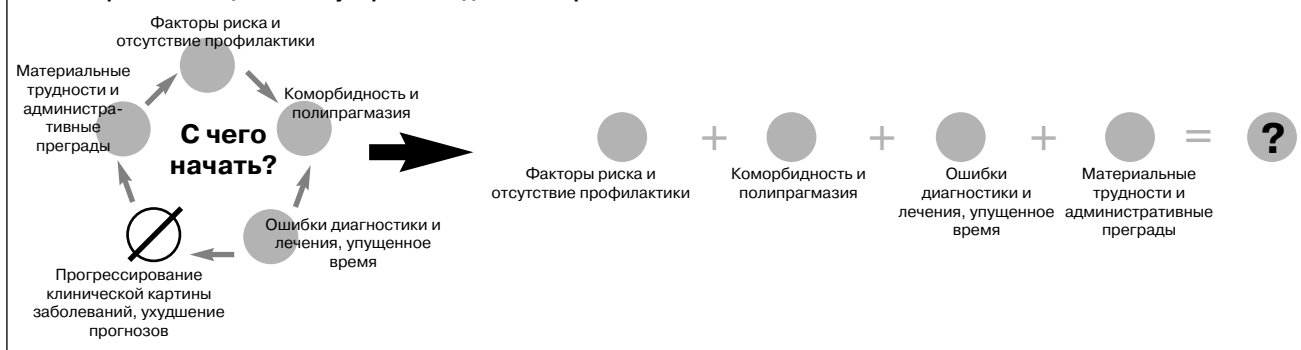


Рис. 2. Результаты анкетирования: а – шкала ВАШ; б – локализация боли.

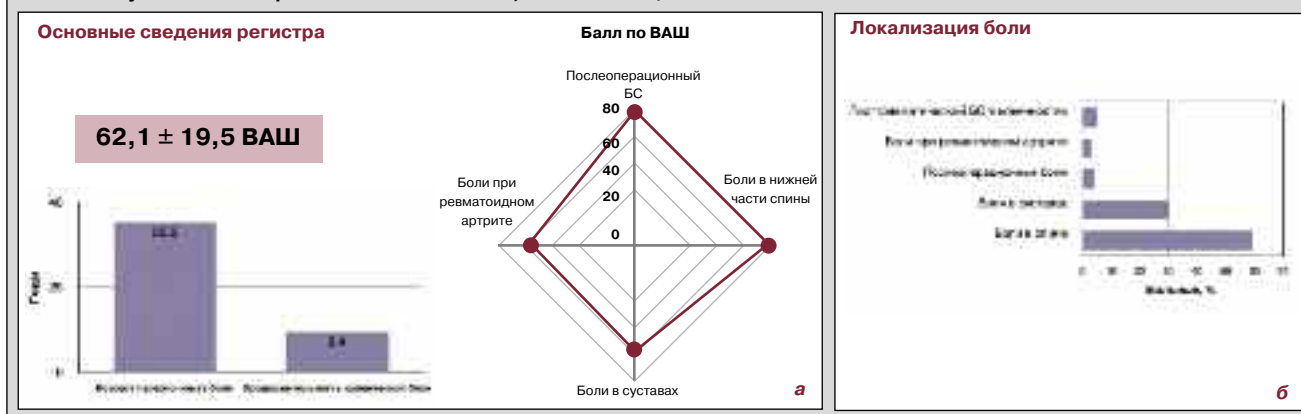
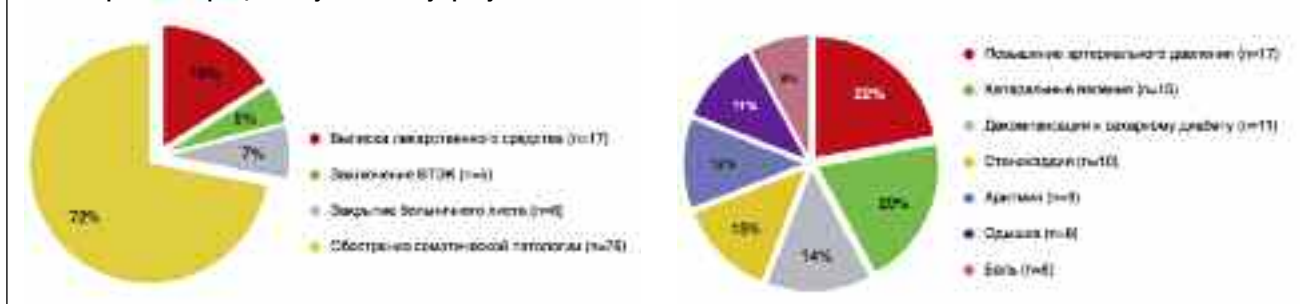


Рис. 3. Причины обращения к участковому врачу.



лены о побочных действиях применяемых лекарственных средств, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), только 32% врачей мониторировали безопасность лечения. Вместе с тем 20% больных применяют комбинацию НПВП, в том числе 11% – противопоказанное сочетание с антикоагулянтами и 8% – с кортикостероидами.

Как видно из рис. 5, при выборе обезболивания предпочтение отдается далеко не современным НПВП.

«Истинное величие человека, на которого возлагается особая ответственность, заключается в умении исправлять ошибки и допускать новую концепцию, более соответствующую реальности» (А.С.Залманов, 1963). Так и сегодня в оценке клинического значения боли, выборе способов обезболивания произошли значительные изменения. Прежде всего сама боль стала рассматриваться как сложное субъективное чувство (дискомфорт, страх, обреченность и пр.), приводящее к увеличению риска дебюта или дестабилизации хронических заболеваний и/или летального исхода пациентов, связанное с системной реактивацией синтеза провоспалительных медиаторов.

Роль цитокинов в организме

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и ре-

гуляции иммунологических реакций в организме. Они вовлечены во все звенья иммунного ответа. Для цитокинов характерна способность проявлять множество биологических эффектов по отношению к разным клеткам-мишеням (плейотропизм). При этом они образуют сложную сеть взаимодействий.

Деструктивные (провоспалительные) цитокины отвечают за повышенный синтез и экспрессию матричных металлопротеаз в суставных тканях. Они синтезируются в синовиальной оболочке, а затем диффундируют в суставной хрящ через синовиальную жидкость. Провоспалительные цитокины активируют хондроциты, которые в свою очередь также способны вырабатывать медиаторы воспаления. В пораженных суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиальной оболочки. Именно синовиоциты макрофагального типа секретируют биологически активные вещества, стимулирующие деградацию суставного хряща.

В публикациях 2014 г. S.Schoenberger, S.Kim, R.Shah, J.Sheng, E.Cherny было показано, что кеторолак значительно уменьшает продукцию интерлейкина-8 (рис. 6).

Это подтверждают ранее опубликованные экспериментальные работы, свидетельствующие о регрессе провоспалительных цитокинов на фоне применения кеторолака (рис. 7).

Возможно, что этот эффект кеторолака и обуславливает его высокую результативность. Так, ранее нами было проведено первое открытое многоцентровое контролируемое клиническое исследование, посвященное оптимизации обезболивания при неотложных состояниях на базе станций скорой помощи у 1011 больных (средний возраст $54,1 \pm 0,46$ года; 498 мужчин и 513 женщин). При сравнении разных способов обезболивания оказалось, что в группе метамизола эффективность по шкале ВАШ составила $54,6 \pm 1,4$; ревалгина – $67,1 \pm 1,6$; диклофенака – $61,0 \pm 2,0$; кеторолака – $70,3 \pm 1,3$; лорноксикама – $72,2 \pm 2,2$. Снижение интенсивности БС на 50% и более отметили 67,9% пациентов в группе метамизола; 85% – ревалгина; 69,9% – диклофенака; 82,4% – кеторолака и 87% – лорноксикама. При этом метамизол приносил заметное уменьшение боли через $26,9 \pm 0,47$ мин; диклофенак – $20,0 \pm 0,5$ мин; кеторолак – $12,4 \pm 0,33$ мин; ревалгин – $16,0 \pm 0,4$ мин; лорноксикам – $12,3 \pm 0,6$ мин. Повторные вызовы по поводу скелетно-мышечной боли были отмечены в 18% случаев в группе метамизола; 13,8% – после использования ревалгина; 9,4% – диклофенака; 6,2% – кеторолака и лорноксикама (рис. 8).

Наши данные сопоставимы с известными работами S.Marin-Bertolin и соавт. (1997 г.), также продемонстрировавшие высокую обезболивающую эффективность препарата. Это послужило признанию кеторолака в Северной Америке, Великобритании, некоторых других европейских странах и Гонконге – единственным НПВП, используемым для лечения БС в виде быстрого внутривенного введения. В этом плане представляется важным, что с 2013 г. в Российской Федерации утверждена внутривенная форма кеторолака (Кеторол®, Д-р. Редди'с, Индия).

В исследование по определению эффективности и безопасности приема препаратов группы НПВП для купирования БС у пациентов в многопрофильном стационаре (А.Л.Верткин, М.К.Тамкаева, 2010) был сделан вывод, что по субъективной оценке эффективности обезболивания по шкале ВАШ лучшими препаратами для экстренного обезболивания являются также кеторолак, а наименее – парацетамол и баралгин (рис. 9).

Локальные формы НПВП

Современная концепция обезболивания предполагает широкое применение местных НПВП. Результаты исследований трансдермального проникновения *in vitro*, проведенного с использованием

индометацина, кетопрофена, пироксикама, теноксикама, кеторолака и ацеклофенака, показали, что данные лекарственные вещества обладают низкой собственной способностью к проникновению через кожу человека (J.Cordero, L.Alarcorn, E.Escribano и соавт., 1987). Было сделано предположение, что более высокие значения параметров проникновения через кожу человека коррелируют с более высокими показателями собственной липофильности исследованных НПВП.

Локальные формы НПВП могут сочетаться с пероральными, что позволяет уменьшить дозировки последних. Основанием для использования локальных НПВП являются исследования на модельных

животных и людях, которые показали наличие более низких уровней НПВП в плазме крови при местном применении, составляющих от 1 до 10% концентраций, что достигается при их системном приеме.

Фармакологические свойства кеторолака и его фармакокинетический профиль указывают на то, что среди всех изученных лекарственных веществ данное вещество является наиболее вероятным кандидатом для разработки трансдермальных средств. На российском рынке кеторолак в местной форме представлен препаратом компании Д-р Редди'с – Кеторол® гель, показавшим свою высокую эффективность прежде всего у ревматологических больных.

Рис. 4. Ощущения, сопровождающие боль.

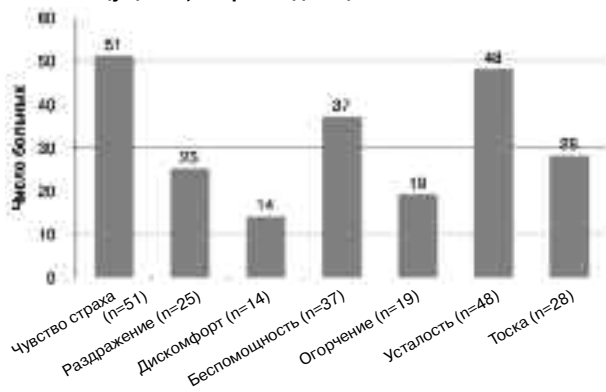
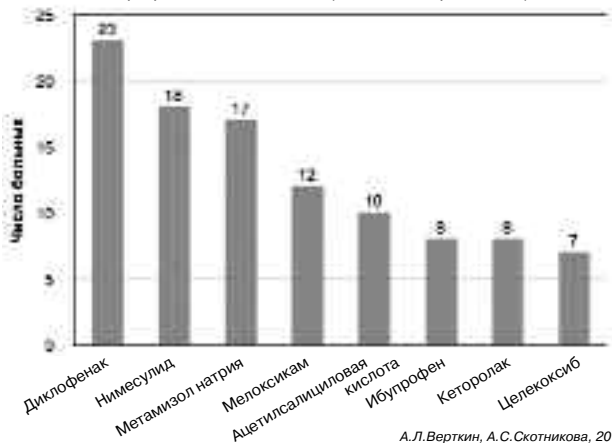


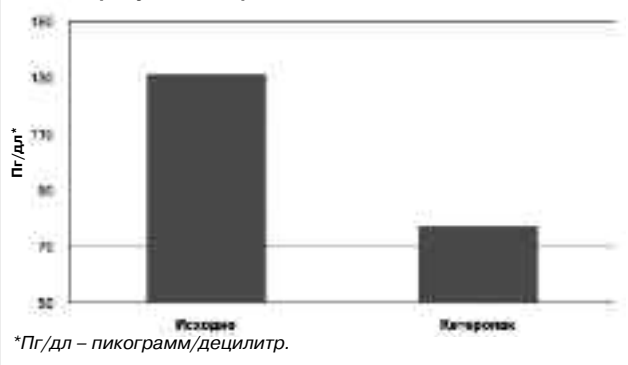
Рис. 5. Выбор анальгетического средства.

Спектр принимаемых НПВП (n=71, октябрь 2013 г.)



А.Л.Верткин, А.С.Скотникова, 2013.

Рис. 6. Продукция интерлейкина.



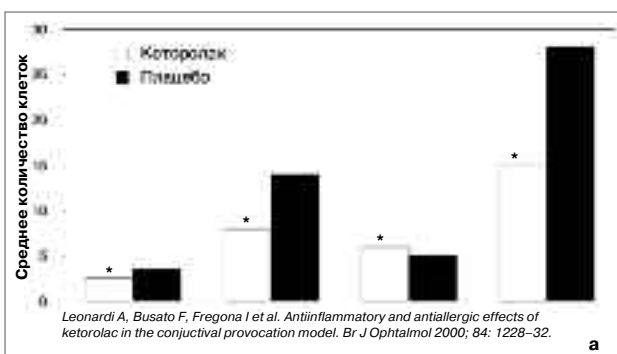
*Пг/дл – пикограмм/децилитр.

Безопасность

В исследовании J.Forrest и соавт. (2002 г.) приняли участие 11 245 пациентов, перенесших оперативное вмешательство, и было показано, что терапия кеторолаком в послеоперационном периоде столь же безопасна, как и лечение диклофенаком или кетопрофеном. При однократном внутривенном введении побочные эффекты не выражены, могут наблюдаться сонливость, боль в месте введения, усиление потоотделения, тошнота, головная боль, головокружение, рвота, зуд, вазодилатация, нарушения вкуса и т.д.

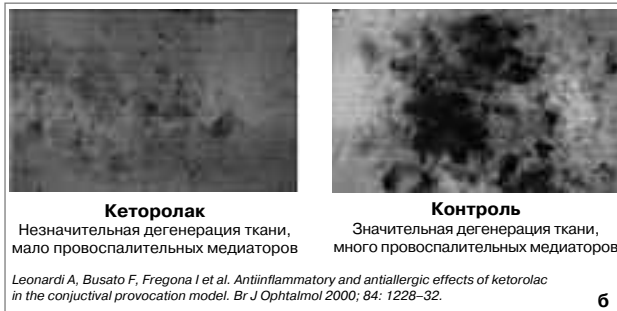
По нашим данным, на этапе скорой помощи среди нежелательных системных явлений наиболее часто встречались дискомфорт в эпигастрии, сонливость, головокружение, анорексия, чаще они наблюдались после использования метамизола и ревалгина. Следует отметить, что случаев аллергических реакций и повышения кровоточивости (естественно без учета возможных побочных явлений на отдаленном этапе) в нашем

Рис. 7. Регрессия провоспалительных медиаторов на фоне применения кеторолака.



Leonardi A, Busato F, Fregona I et al. Antiinflammatory and antiallergic effects of ketorolac in the conjunctival provocation model. Br J Ophthalmol 2000; 84: 1228–32.

a



Кеторолак
Незначительная дегенерация ткани,
мало провоспалительных медиаторов

Контроль
Значительная дегенерация ткани,
много провоспалительных медиаторов

Leonardi A, Busato F, Fregona I et al. Antiinflammatory and antiallergic effects of ketorolac in the conjunctival provocation model. Br J Ophthalmol 2000; 84: 1228–32.

б

Рис. 8. Частота повторных вызовов скорой медицинской помощи при неэффективности НПВП.

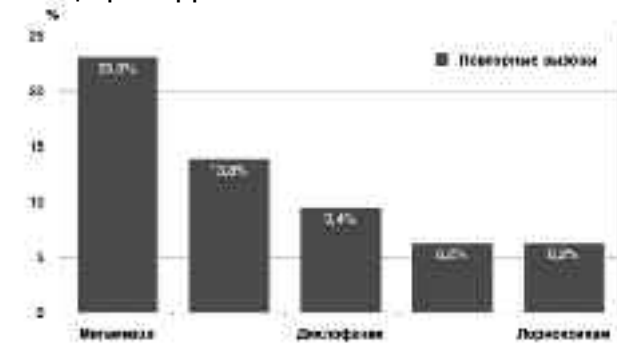
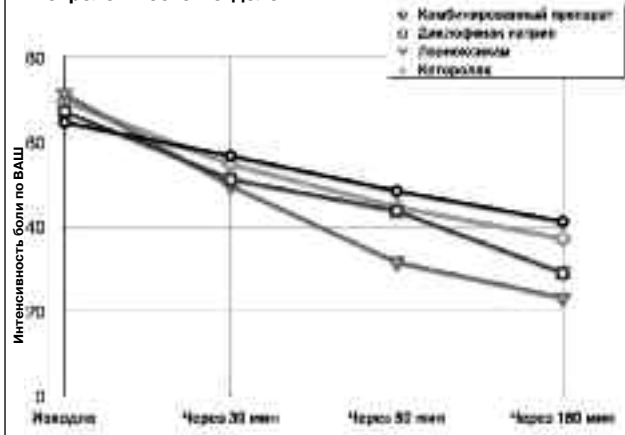


Рис. 9. Динамика интенсивности боли по ВАШ у пациентов в неврологическом отделении.



исследовании не зарегистрировано, т.е. однократное применение всех исследуемых препаратов представляется вполне безопасным. В то же время применение метамизола в 32 случаях, ревалгина – в 24 и диклофенака – в 11 вызывало местные реакции – боль в месте инъекции. Кроме того, зарегистрированы один случай развития некроза в месте инъекции после применения диклофенака и два случая возникновения инфильтратов после инъекций метамизола. После введения мета-

Рис. 10. Пациент с болью в суставах на амбулаторном приеме у терапевта.

Боль – сложные субъективные чувства (дискомфорт, страх, обреченность и пр.), приводящие к увеличению риска дебюта или дестабилизации хронических заболеваний и/или летального исхода пациентов, связанное с системной реактивацией синтеза провоспалительных медиаторов.

- У 90% пациентов с соматической патологией имеется болевой костно-суставной синдром.
- Его продолжительность составляет от менее 30 мин до постоянных ощущений в течение 3 дней.
- Большинство пациентов испытывают сильные болевые ощущения, сопровождающиеся страхом, раздражением, беспомощностью, усталостью, тоской и пр.
- Только 23% больных считают, что лечение боли эффективно.
- Только 24% пациентов информированы о побочных действиях НПВП и только 32% врачей мониторят безопасность лечения действий.
- 20% больных применяют комбинацию НПВП, в том числе 11% – противопоказанное сочетание с антикоагулянтами и 8% – с кортикостероидами.
- Больше половины готовы платить ежемесячно за лечение от 500 до 2000 руб.

Состояние	Знаки угрозы	Диагностические мероприятия
Опухоль	Онкологическое заболевание в анамнезе Необъяснимая потеря массы тела Возраст старше 50 лет Отсутствие успеха терапии Боль длительностью >4–6 нед Боли ночью/в покое	Необходимы визуализирующие методы, общий анализ крови, ПСА, маммография и др.
Инфекция	Лихорадка Внутривенное введение лекарств (в том числе наркотиков) в анамнезе Имеющийся инфекционный процесс мочевыводящих, дыхательных путей, кожи Иммунодефицитные состояния Боли в покое	Необходимы общий анализ крови и мочи, магнитно-резонансная томография, туберкулиновая проба или другие специфические тесты
Синдром конского хвоста	Анестезия и/или парестезии в аногенитальной области Нарушение мочеотделения и дефекации, потенции у мужчин Вялый парез стоп с угнетением ахиллового рефлекса Прогрессирующая неврологическая картина	Срочная консультация нейрохирурга
Перелом (компрессионный)	Использование глюкокортикоидов Возраст старше 70 лет или данные о наличии остеопороза Недавняя существенная травма позвоночника	Соответствующие методы визуализации и консультация нейрохирурга
Острая абдоминальная аневризма	Пульсирующее образование в животе Другие атеросклеротические поражения сосудов Боли в покое/ночью Возраст старше 60 лет	То же
Выраженная грыжа диска	Выраженная мышечная слабость в конечностях	То же

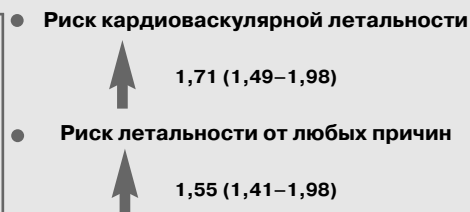
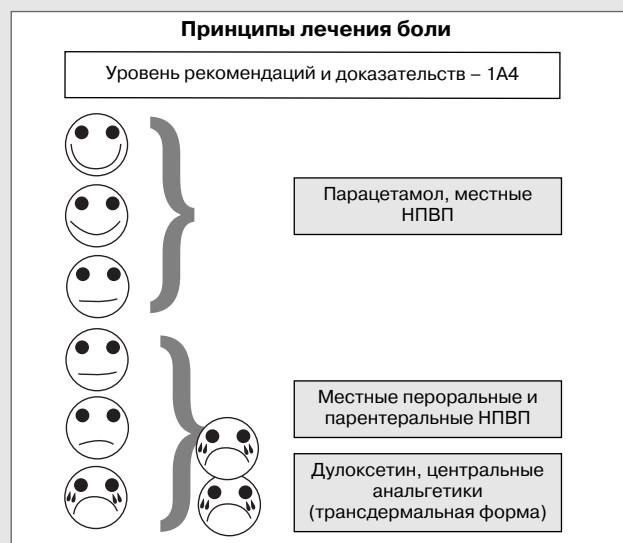
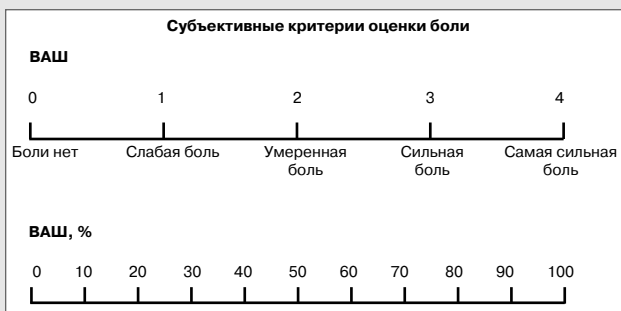
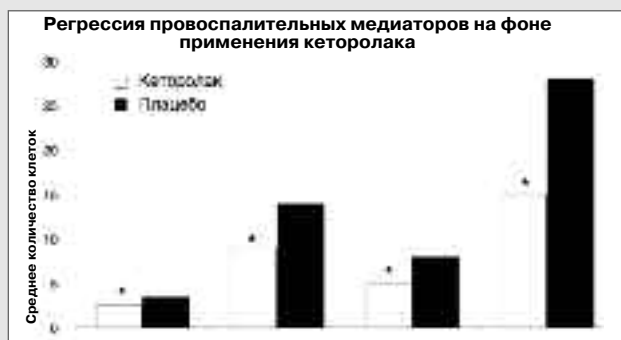


Рис. 11. Принципы лечения боли; субъективные критерии оценки боли.

**Кеторол® оказывает:**

- 1) выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие;
- 2) уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов*;
- 3) увеличивает объем движений*;
- 4) применяется в таблетках, инъекциях и в виде 2% геля для наружного использования.

*Относится к наружной форме.



мизола 5 пациентов беспокоила тошнота, у 4 – отмечалась сонливость, у 5 – дискомфорт в эпигастрии. При применении ревалгина у 3 больных возникла сонливость, у 4 – дискомфорт в эпигастрии. После применения диклофенака у 1 пациента наблюдалось головокружение, другой отмечал тошноту и 1 – дискомфорт в эпигастрии. В группе кеторолака в 3 случаях отмечался дискомфорт в эпигастрии, в 2 – головокружение.

После введения лорноксикама в одном случае отмечена головная боль. Общие осложнения в 1-й группе составили 7,9%; местные – 14,2%; во 2-й – 5,1 и 11,7%; в 3-й – 2 и 8,5%; в 4-й – 2,55 и 1,6%; в 5-й – 2,15 – общие и 1% – местные.

В завершении данной публикации приводим практические рекомендации для терапевта поликлиники (рис. 10, 11).

Амбулаторное ведение пациентов с болями в нижней части спины: оптимизация тактики

Н.В.Пизова

ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России

Боль в спине является распространенной клинической и значительной социально-экономической проблемой. Пожизненная распространенность болей в спине составляет 60–80% [1–3]. Исследование, проведенное в Канаде, показало, что 84% взрослых имели боль в нижней части спины (БНС) в течение своей жизни [4]. Средняя распространенность БНС в Великобритании составила 59% [5], в Дании – 70% [6], в Финляндии – 75% [7]. В общей популяции распространенность боли в пояснице в течение 1 мес и 1 года варьирует, по разным данным, от 30 до 40% и от 25 до 60% соответственно [8–10]. Клинически течение синдрома БНС, как правило, благоприятное – острые боли исчезают в течение 1–2 нед. В некоторых случаях, однако, острая боль становится хронической, очень трудно поддается лечению и имеет важное социально-экономическое значение. В иностранной литературе для обозначения данного состояния часто используется термин «боль в спине» (back pain). Боль, возникающая в шейном отделе позвоночника, преимущественно описывается как neck pain, в пояснично-грудном отделе – back pain, в нижней части спины – low back pain. Под синдромом БНС понимают боль, локализирующуюся между XII парой ребер и ягодичными складками.

Классификация

Все болевые синдромы в спине можно систематизировать по следующим категориям:

- 1) по причине – вертеброгенные и невертеброгенные, или «механические» (97%), «немеханические» (около 1%) и висцеральные (около 2%);
- 2) по механизму – рефлекторные, компрессионные, на фоне нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, сосудистые, воспалительные;
- 3) по локализации – локальные, отраженные и иррадирующие;
- 4) по длительности – острые, подострые и хронические.

К «механическим» болям относятся миогенная боль, связанная с перегрузкой и напряжением мышц (70% случаев боли в спине); боли, соотносящиеся с дегенерацией дисков и фасеточных суставов (10%), грыжей межпозвоночного диска (4%), остеопоротическими компрессионными переломами (4%), со стенозом позвоночного канала (3%), спондилолистезом (2%); боль при травматических переломах (<1%); боль при врожденных заболеваниях (тяжелый кифоз или сколиоз, переходный позвонок; <1%). «Немеханические» боли развиваются при неоплазии (множественная миелома, ме-

тастазы, лимфомы и лейкозы, опухоли спинного мозга, ретроперитонеальные опухоли, первичные опухоли позвонков); при инфекционных поражениях (остеомиелит, септический дисцит, параспинальный абсцесс, эпидуральный абсцесс, опоясывающий лишай); при воспалительных артритах (анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера, висцеральная воспалительная патология, болезнь Шойерманна, болезнь Педжета). Висцеральные причины боли включают заболевания почек, органов малого таза, желудочно-кишечного тракта, аневризму аорты.

При диагностике боли в спине, ассоциированной с остеохондрозом позвоночника, используют классификацию И.П.Антонова, отражающую клинические синдромы и уровень поражения нервной системы.

Клиническая классификация вертеброгенных заболеваний периферической нервной системы (по И.П.Антонову, 1987):

1. Пояснично-крестцовый уровень.
 - 1.1. Рефлекторные синдромы.
 - 1.1.1. Люмбаго (прострел).
 - 1.1.2. Люмбалгия.
 - 1.1.3. Люмбоишиалгия с мышечно-тоническими, вегетативно-сосудистыми или нейроциркуляторическими проявлениями.
 - 1.2. Корешковые синдромы.
 - 1.2.1. Дискогенное (вертеброгенное) поражение корешков.
 - 1.2.2. Синдром конского хвоста.

Локальный вертебральный болевой синдром (БС) характеризуется люмбалгией. Вертебральный синдром на удалении сопровождается дисфункцией одного сегмента с изменением двигательного стереотипа, что может приводить к деформации, патологической фиксации, нестабильности выше- или нижележащих отделов. Рефлекторные (ирритативные) синдромы будут проявляться отраженной болью (люмбоишиалгия и т.д.), мышечно-тоническими синдромами, нейроциркуляторическими, вегетативными и вазомоторными расстройствами с миофасциальными, туннельными синдромами. Компрессионные (компрессионно-ишемические) корешковые синдромы всегда сопровождаются моно-, би-, мультирадикулярными проявлениями, включая синдром конского хвоста (вследствие грыжи межпозвоноковых дисков, стеноза позвоночного канала или межпозвонокового отверстия и др.).

Рефлекторный мышечно-тонический синдром характеризуется тупой, глубокой болью в пределах спазмированной мышцы, при этом боль провоцируется

движением с участием соответствующей мышцы, а симптомы натяжения вызывают локальную боль. В таких случаях можно наблюдать «псевдоположительные» симптомы натяжения. При пальпации мышца напряжена, болезненна, с локальными гипертонусами.

Компрессионно-ишемические синдромы (радикулопатия) сопровождаются ноющими, стреляющими болями, иррадирующими в пальцы кисти или стопы («длинная боль»). Боль провоцируется движением в соответствующем отделе позвоночника, отмечаются симптомы натяжения (при возникновении «длинной боли» они определяются как истинно положительные). Кроме того, боль часто сочетается с парестезиями. При пальпации можно выявить напряжение и болезненность паравerteбральных мышц, а во время неврологического осмотра – наличие симптомов выпадения функций корешка (гипестезия, слабость, гипотрофия мышц, снижение или выпадение рефлексов).

При анализе первичной обращаемости к врачам общей практики по поводу острой боли в пояснично-крестцовой области ее скелетно-мышечные причины выявляются у 85% пациентов. «Дискогенная» боль (категория, самостоятельность которой в настоящее время нуждается в уточнении) и боль, связанная с дисфункцией дугоотростчатых (фасеточных) суставов, отмечаются у 10% пациентов с острой болью в спине. Компрессионная радикулопатия пояснично-крестцовых корешков отмечается в 4% случаев, а неврологические осложнения поясничного стеноза – в 3%. Компрессионные переломы тел позвонков, связанные с остеопорозом, обнаруживаются в 4% обращений, а спондилолистез – в 2%. Кроме этого, причиной боли в спине может быть травматическое поражение позвоночника, которое иногда приводит к переломам позвонков и разрывам дисков, но чаще – растяжению капсулы суставов и связок позвоночного столба [11].

Патофизиологические механизмы боли

На основании разных патофизиологических механизмов выделяют ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль.

Ноцицептивная боль связана с активацией болевых рецепторов – ноцицепторов. Она, как правило, острая, соответствует степени тканевого повреждения и длительности действия повреждающих факторов. Ноцицептивные БС возникают в результате активации ноцицепторов при травме, воспалении, ишемии, чрезмерном растяжении тканей. Примерами служат боли при воспалении суставов позвоночника. В случае вовлечения в патологический процесс костной или мышечной ткани возникает ощущение тупой, ноющей боли. Эта боль усиливается при движении, ослабевает в покое и обычно хорошо локализована [12].

Невропатической называется боль вследствие повреждения соматосенсорной системы. Она часто носит хронический характер, сохраняется или появляется после заживления тканей и не несет защитной функции в случае ее хронизации. Невропатическая боль обычно связана с поражением корешков при формировании грыжи межпозвоночного диска. Она может возникать при стенозе позвоночного канала, спондилолистезе, компрессии корешков спинномозговых нервов остеофитами и гипертрофированными фасеточными суставами. Как правило, боли, вызванные поражением спинно-мозгового корешка, иррадируют в конечность, сопровождаются изменениями поверхностной чувствительности, сухожильных рефлексов, при них возможны двигательные нарушения, трофические расстройства. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с невриномами и другими опухолями, вовлекающими корешки спинно-мозговых нервов. Во всех неясных случаях следует провести нейровизуализацию [12]. По данным

Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, в качестве основной причины развития невропатической БС боли в поясничном отделе позвоночника выявлялись у 34,74% опрошенных; боли в шее – у 11,90%; боли в грудном отделе – в 3,94% случаев [13].

Психогенная боль в спине в чистом виде встречается редко. Она крайне трудна для диагностики, поскольку пациент, страдающий психическим расстройством, нередко имеет сочетанные скелетно-мышечные и другие неврологические расстройства, способные вызвать боль. В том случае, когда наличие выраженной боли, вызывающей дискомфорт и отмечающейся почти постоянно на протяжении по меньшей мере 6 мес, не может быть адекватно объяснено физическими причинами или соматическим заболеванием, возможна постановка диагноза соматоформного болевого расстройства.

Если длительность боли не превышает 6 нед, она расценивается как острая боль. При ее продолжительности от 6 до 12 нед определяется как подострая, а при длительности от 12 нед и более – как хроническая. Хронизация боли в спине отмечается в 20–25% случаев, причем на эту категорию больных приходится до 80% экономических затрат, связанных с БС данной локализации [14]. Хроническая боль – это результат сложного взаимодействия между биологическими, психологическими, социальными и культурными факторами, которые затрудняют ее диагностику и лечение [15]. Хронические боли в спине могут быть классифицированы как ноцицептивные, невропатические, воспалительные, дисфункциональные или могут быть смешанными, когда имеются характеристики нескольких типов боли [16].

Диагностика вертеброгенных БС включает установление характера болей и их связь со статическими и динамическими нагрузками, выявление триггерных точек, симптомов натяжения нервных стволов (алгоритм). Важное значение для определения характера процесса, оценки степени имеющихся изменений имеют компьютерная и магнитно-резонансная томография, рентгенография. Для определения функционального состояния корешков, места и стадии их поражения применяется электронейромиография [14, 17]. Уже при первом обследовании пациента следует исключить симптомы опасности («красные флаги»), которые общепризнаны при дорсалгиях, а именно: обращать внимание на наличие лихорадки, локальной болезненности и местного повышения температуры в паравerteбральной области, которые характерны для инфекционного поражения позвоночника. В пользу опухоли (первичной или метастатической) могут свидетельствовать беспричинное уменьшение массы тела, злокачественное новообразование любой локализации в анамнезе, сохранение боли в покое и ночью, а также возраст пациента старше 50 лет. Компрессионный перелом позвоночника чаще отмечается при травме, применении кортикостероидов и у лиц старше 50 лет. При опухолевом поражении спинного мозга боль может быть постоянной или рецидивирующей, появляться в покое и уменьшаться при движении, часто приводить к нарушению сна, заставляя двигаться или спать в вынужденном положении, например сидя. На фоне постоянных болей нередко отмечаются прострелы, провоцирующиеся кашлем или чиханьем. Выявляются двигательные и чувствительные нарушения, соответствующие уровню поражения. При сирингомиелии и рассеянном склерозе также могут отмечаться боли, локализация которых зависит от области поражения спинного мозга.

Дифференциальную диагностику при острой боли в спине целесообразно проводить: 1) между потенциально опасными заболеваниями вертебрального и не-

вертебрального происхождения (компрессия конского хвоста, травматическое, опухолевое, воспалительное и инфекционное поражение позвоночника, остеопороз и заболевания внутренних органов); 2) компрессионной радикулопатией и 3) доброкачественной скелетно-мышечной («неспецифической») болью в спине.

Принципы терапии

Оптимальная тактика ведения пациента с острой БНС, основанная на принципах доказательной медицины, сводится к нескольким положениям: 1) информирование пациента о доброкачественном характере его заболевания и высокой вероятности его быстрого разрешения; 2) исключение постельного режима, сохранение активного образа жизни; 3) назначение доказанного эффективного лечения (медикаментозное и немедикаментозное); 4) коррекция тактики ведения при ее неэффективности в течение 4–12 нед [18, 19].

Первая и принципиально важная задача, стоящая перед врачом при БНС, – максимально быстрое и эффективное купирование боли. Для этого в арсенале терапевта имеются три основные группы лекарственных препаратов, оказывающих прямое обезболивающее действие: «простой» анальгетик ацетаминофен (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоидные анальгетики. Не вызывает сомнения тот факт, что именно НПВП являются наиболее широко используемыми препаратами для симптоматического купирования боли при БНС. Они достаточно эффективны, удобны в использовании, недороги и в целом хорошо переносятся. Необходимо отметить, что эффективность НПВП как анальгетиков определяется периферическим действием, связанным со снижением синтеза простагландинов, а также иных медиаторов боли и воспаления в поврежденных или воспаленных тканях. Подтверждением этого факта стало последнее исследование Cochran (2008 г.), в котором анализировали эффективность НПВП при острой и хронической БНС. Доказательная база применения НПВП весьма велика: авторы отобрали для своего исследования 65 рандомизированных клинических исследований (всего 11 237 пациентов), из которых 42% были признаны как работы хорошего методического качества. Вывод, представленный экспертами, – НПВП однозначно эффективны как при острой, так и при хронической БНС [20, 21].

В комбинации с НПВП часто используются миорелаксанты внутрь или парентерально. Лечение миорелаксантами начинают с обычной терапевтической дозы и продолжают в течение сохранения БС. Доказано, что при острой БНС добавление к стандартной терапии (анальгетики или НПВП) миорелаксантов приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника.

В России в комплексной терапии дорсопатий длительное время используются витамины группы В, хотя вопрос о целесообразности их назначения дискутируется. В ряде исследований отмечены более быстрое купирование БС и потенцирование эффекта при одновременном применении НПВП и витаминов группы В [22–24]. Витамины группы В обладают широким спектром фармакодинамических свойств и участвуют в качестве коферментных форм в большинстве обменных процессов. Известно, что тиамин (витамин В₁) оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, обеспечивает энергией аксоплазматический транспорт, регулирует белковый и углеводный обмен в клетке, влияет на проведение нервного импульса, способствует развитию анальгетического эффекта. Пиридоксин (витамин В₆) является кофактором для многих ферментов, действующих в клетках нервной ткани, участвует в синтезе нейромедиаторов, поддерживает синтез транспорт-

ных белков в нервах. Кобаламин (витамин В₁₂) влияет на мембранные липиды. В экспериментальных работах показано, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса [25–27].

Препарат Мильгамма® содержит 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина и 1000 мкг цианокобаламина. Инъекции практически безболезненны за счет наличия в составе 20 мг лидокаина и малого объема вводимого раствора. Ввиду установленного влияния Мильгаммы и Мильгаммы композитум на процессы регенерации нервных волокон и миелиновой оболочки данные препараты особенно широко используются при вертебральных и экстравертебральных формах поражения периферической нервной системы. Показано, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов и таламуса [25–27]. Экспериментально обнаружено также, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадrenalина и серотонина – главных антиноцицептивных нейромедиаторов. Кроме того, за счет повышения синтеза протеинов под действием витаминов группы В могут создаваться условия для более успешной регенерации нервных волокон. Выдвинуто также предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов [28]. Антиноцицептивный и противовоспалительный эффекты витаминов группы В подтверждены экспериментально на моделях химической и термической индуцируемой боли [25, 29, 30]. На лабораторных моделях боли показано, что витамины группы В способны потенцировать эффекты анальгетиков, что уменьшает необходимую для адекватного обезболивания дозу и длительность введения НПВП, снизив таким образом риск побочных явлений [25, 30, 31]. Следует продолжить исследование для выяснения роли каждого из витаминов группы В в обезболивающем эффекте [32].

По данным ряда клинических исследований, отмечено, что назначение витаминов группы В одновременно с НПВП у пациентов с острыми болями в спине сокращает сроки лечения и уменьшает дозы НПВП [26, 28, 29, 30, 33]. В другом открытом контролируемом исследовании эффективности комплекса витаминов группы В (Мильгамма® и Мильгамма® композитум) у 38 пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией установлены эффективность препарата, позитивное влияние на невропатический компонент боли при радикулопатии, а также отмечено, что сочетание с НПВП потенцирует обезболивающий эффект и способствует более стойкому и длительному регрессу БС [34].

На сегодняшний день, по мнению международных экспертов [20, 35, 36], отсутствуют убедительные данные об эффективности массажа мышц спины, методов лечения ультразвуком, электролечения.

Терапия хронических неспецифических БНС, согласно европейским рекомендациям, включает [37]:

- основные не лекарственные методы: когнитивно-поведенческая терапия, лечебная гимнастика, образовательная программа, комбинация этих методов терапии;
- лекарственную терапию: парацетамол или НПВП, миорелаксанты, антидепрессанты;
- другие методы: мануальная терапия, чрескожная электрическая стимуляция нервов, «школа» для пациентов с болью в спине;
- хирургическое лечение: не ранее чем через 2 года при отсутствии эффекта от комбинированной тера-

пии и наличии межпозвоночных грыж не более чем на двух уровнях.

Когнитивно-поведенческая психотерапия [38] базируется на положении, что хроническая боль в спине и связанное с ней снижение активности вызваны не только соматической патологией, но и психологическими и социальными факторами. Когнитивная часть включает выяснение представлений пациента о боли и связанном с ней снижении активности, изменение этих представлений (с использованием разных методик). Поведенческая часть направлена на увеличение двигательной и социальной активности, она может включать методики мышечной релаксации и уменьшения болевого ощущения (возможно применение метода «обратной» связи).

Лечебная гимнастика представляет одно из наиболее эффективных направлений в терапии пациента с хронической болью [39]. В результате регулярных занятий улучшается функциональная активность пациента и уменьшается боль. В настоящее время не доказано преимущества каких-либо особых упражнений, занятий на специальных тренажерах, индивидуальных занятий. Основное значение имеют регулярность и систематичность упражнений под руководством специалиста, отсутствие упражнений, способных вызвать обострение боли вследствие травмы или перенапряжения мышц.

По мнению международных экспертов, хирургическое лечение показано только в единичных случаях и рекомендуется только при отсутствии эффекта от длительной (2 года и более) консервативной терапии, включающей комбинированное лечение, и при наличии грыжи межпозвоночного диска, которая может быть причиной боли [35–37].

Для профилактики повторных БНС рекомендуют [36]: избегать чрезмерных физических нагрузок (подъем больших грузов, ношение тяжелой сумки в одной руке и др.) и длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.), регулярно заниматься лечебной гимнастикой, плаванием, совершать пешие прогулки.

Литература

1. Nachemson A. Epidemiology and the economics of low back pain. In: H. Herkowitz, J. Dvorak, G. Bell, M. Nordin, D. Grob, editors. *The Lumbar Spine*. 3rd ed. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott, 2004.
2. Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pursiainen K et al. The association between obesity and the prevalence of low back pain in young adults: the cardiovascular risk in young finns study. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (9): 1110–9.
3. Strine TW, Hootman JM. US national prevalence and correlates of low back and neck pain among adults. *Arthritis Care Res* 2007; 57 (4): 656–65.
4. Cassidy JD, Carroll LJ, Côté P. The Saskatchewan health and back pain survey: the prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan adults. *Spine* 1998; 23 (17): 1860–7.
5. Waxman R, Tennant A, Helliwell P. A prospective follow-up study of low back pain in the community. *Spine* 2000; 25 (16): 2085–90.
6. Harreby M, Kjer J, Hesselsoe G, Neergaard K. Epidemiological aspects and risk factors for low back pain in 38-year-old men and women: a 25-year prospective cohort study of 640 school children. *Eur Spine J* 1996; 5 (5): 312–8.
7. Heliovaara M, Sievers K, Impivaara O et al. Descriptive epidemiology and public health aspects of low back pain. *Ann Med* 1989; 21 (5): 327–33.
8. Andersson GBJ. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999; 354 (9178): 581–5.
9. Louw QA, Morris LD, Grimmer-Somers K. The prevalence of low back pain in Africa: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007; 8: article 105.
10. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Practice Res* 2007; 21 (3): 403–25.

11. Kinkade S. Evaluation and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1190–2.
12. Подчуфарова Е.В. Хронические синдромы в спине: механизмы развития и подходы к лечению. *РМЖ. Неврология. Психиатрия*. 2009; 17 (11): 734–42.
13. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*. 2008; 3: 24–32.
14. Buchner M, Neubauer E, Zablten-Hinguranage A, Schiltenswolf M. Age as a predicting factor in the therapy outcome of multidisciplinary treatment of patients with chronic low back pain a prospective longitudinal clinical study in 406 patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 385–92.
15. Hainline B. Chronic pain: Physiological, diagnostic, and management considerations. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 713–5.
16. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Ann Rev Neurosci* 2009; 32: 1–32.
17. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011.
18. Buchner M, Neubauer E, Zablten-Hinguranage A, Schiltenswolf M. Age as a predicting factor in the therapy outcome of multidisciplinary treatment of patients with chronic low back pain a prospective longitudinal clinical study in 406 patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 385–92.
19. Эрдес Ш.Ф. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М.: КомплектСервис, 2008.
20. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (2): 169–91.
21. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006.
22. Jurna I, Carlsson KH, Komen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B₆ and fixed combinations of vitamin B₁, B₆ and B₁₂ on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 129–35.
23. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *РМЖ*. 2008; 16 (Спецвыпуск): 35–9.
24. Bromm K, Herrmann WM, Schulz H. Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of placebo-controlled study. *Neurophysiology* 1995; 31: 156–65.
25. Roelofs P, Deyo R, Koes B et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000396.
26. Franca DS, Souza AL, Almeida KR et al. B vitamins induced an antinociceptive effect in the acetic and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421: 157–64.
27. Fu Q-G, Carstens E, Stelzer B, Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1988; 95: 192–7.
28. Bruggemann G, Koeblen CO, Koch EM. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990; 19: 116–20.
29. Rocha-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.
30. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz* 1998; 12: 136–41.
31. 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 injury. *Pain* 2005; 116: 168–9.
32. Bartoszyk GD, Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett* 1989; 101: 95–100.
33. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P et al. Vitamin B₁₂ in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000; 4: 53–8.
34. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2009; 10: 30–5.
35. Bogduk N, McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier, 2002.
36. Burton AK, Balague F, Cardon G et al. For the COST B13 Working Group on European Guidelines for Prevention in Low Back Pain. How to prevent low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 541–55.
37. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15 (2): 192–300.
38. Мелкумова КА. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 1: 9–13.
39. Waddell G. The back pain revolution. Churchill Livingstone 1998.



Применение трансдермальных лекарственных форм нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с поясничной болью

Х.Я.Умарова¹, П.Р.Камчатнов²

¹ФГБОУ ВПО ЧГУ, Грозный;

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Поясничная боль (ПБ) представляет собой один из наиболее часто встречающихся в клинической практике суставно-мышечных болевых синдромов. ПБ характеризуется широкой распространенностью в популяции, склонностью к рецидивированию, ассоциирована с частой временной утратой трудоспособности и значительными материальными затратами. Установлено, что своевременное купирование болевого синдрома способно обеспечить сокращение сроков временной нетрудоспособности, расходов на проводимую терапию, своевременное восстановление трудоспособности пациента [1]. Важно также, что адекватно выбранная терапевтическая тактика снижает вероятность формирования хронического болевого синдрома.

Эффективность проводимой терапии, характер течения заболевания, в частности, риск развития повторных обострений, хронизации заболевания в значительной степени зависят от целого ряда объективных факторов и индивидуальных особенностей пациента. Убедительно продемонстрировано, что вследствие разной интенсивности болевого синдрома, характера повседневных нагрузок индивидуума, его эмоционального состояния, а также целого ряда других факторов могут меняться особенности проводимой лекарственной и немедикаментозной терапии [2]. В связи с этим применительно к пациентам с ПБ полностью уместен принцип индивидуализированной или персонифицированной терапии, характер которой определяется клиническими проявлениями заболевания. Следует подчеркнуть, что целью проводимого лечения является не только устранение болевых ощущений, но и расширение двигательных возможностей пациента, и повышение качества его жизни [3]. В этой связи желательно разъяснить пациенту доброкачественный характер заболевания, постараться внушить уверенность в его благоприятном исходе. Сам больной должен быть информирован о том, что вероятность выздоровления в значительной степени зависит от тех усилий, которые он сам приложит к своему выздоровлению. Именно поэтому нецелесообразно чрезмерно длительное пребывание пациента на строгом постельном режиме, которое повышает риск развития депрессивных и тревожных расстройств и формирования хронического болевого синдрома. Желательна максимально ранняя активизация пациента с последующим постепенным расширением двигательного режима.

Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии боли

Для купирования ПБ в настоящее время наиболее часто применяются анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В некоторых странах при определенных условиях, в частности, при недостаточной эффективности этих препаратов, применяются слабые опиоиды. На сегодняшний день как анальгетики, так и НПВП хорошо зарекомендовали себя при лечении пациентов с ПБ, в первую очередь –

при остром болевом синдроме, значительно ниже их эффективность у больных с подострой ПБ. Демонстрированы возможность снижения интенсивности болевого синдрома при их применении, сокращение длительности обострения, уменьшение сроков временной нетрудоспособности. Следует, однако, отметить, что нет никаких сведений о том, что применение противоболевых или противовоспалительных препаратов способно уменьшить риск наступления повторного обострения, увеличить продолжительность периода ремиссии.

К сожалению, применение НПВП тесным образом связано с риском возникновения нежелательных побочных эффектов. В результате масштабных популяционных проспективных исследований и проведенных в последующем систематизированных обзоров было убедительно показано, что при применении не-селективных ингибиторов циклооксигеназ 1 и 2-го типа (ЦОГ-1, ЦОГ-2) достоверно возрастает риск гастроинтестинальных осложнений [4]. Установлено, что риск развития таких серьезных осложнений терапии, как язвенное кровотечение, связанных с ним необходимости восполнения кровопотери или оперативного лечения возрастает пропорционально длительности приема препаратов [5], риск желудочного кровотечения составляет 1–2 случая на 1 тыс. пациентов в год. При проведении исследований по принципу «случай–контроль», в особенности при тщательном планировании исследования и адекватно сформированной группе сравнения, было установлено, что риск кровотечения возрастает в 1,5–7,2 раза [4].

Как правило, ulcerогенный эффект в виде тяжелых гастроинтестинальных осложнений наблюдается на фоне длительного лечения или превышения рекомендуемых изготовителем суточных доз препаратов. Кроме того, результаты ряда исследований показали, что риск развития тяжелых гастроинтестинальных осложнений является достоверно более высоким у пациентов с некоторыми факторами риска, к которым относятся предшествующие язвенная болезнь желудка, курение, одновременный прием других НПВП или кортикостероидов, инфицированность *Helicobacter pylori*, а также некоторые другие [6]. У подавляющего большинства пациентов, принимающих НПВП, наблюдаются нежелательные побочные эффекты в виде неприятных ощущений, дискомфорта в области живота, гипогастрия, изжоги, тошноты. Несмотря на то, что указанные проявления не носят угрожающего для жизни пациента характера, они могут тягостно переживаться самим больным, приводить к формированию тревожных и депрессивных нарушений, вызывать отказ от проведения дальнейшего лечения, снижение приверженности проведению терапии. В итоге перечисленные факторы приводят к снижению эффективности проводимого лечения.

Следует отметить, что пациент должен быть информирован о том, что, вне зависимости от способа системного введения НПВП (перорально, парентераль-

но, ректально), риск ulcerогенного эффекта сохраняется. Не получено также убедительных данных о том, что разные способы системного введения НПВП количественно различаются между собой по степени риска развития побочных эффектов. Показано, что достаточно надежным способом снизить риск осложнений проводимой терапии является одновременное, наряду с НПВП, применение гастропротекторов, в частности, ингибиторов протонной помпы. В зависимости от конкретного НПВП комбинация препаратов может привести к изменению выраженности ожидаемого противоболевого эффекта вследствие того, что оба препарата могут ингибироваться идентичными цитохромами. Для того чтобы снизить вероятность такого рода взаимодействия, следует разнести на несколько часов прием гастропротекторов и НПВП. В этих условиях задействованный в процесс метаболизма препарата пул цитохрома успевает восстановиться, и вероятность уменьшения или усиления эффекта за счет взаимодействия препаратов будет сведена к минимуму.

Также важно, что применение НПВП из группы неселективных ингибиторов ЦОГ-1, ЦОГ-2 ассоциировано с риском нарушения функции печени и почек. Установлено, что как сами НПВП, так и некоторые их метаболиты способны оказывать повреждающее действие на клетки печени, причем токсический эффект имеет дозозависимый характер, вероятность его возникновения и степень выраженности нарастают по мере интенсивности воздействия препарата на организм – при длительном применении его в высоких дозах [7]. Кроме того, применение ацетаминофена в суточной дозе 2–3 г на протяжении более 7 дней способно вызывать повышение активности в крови ферментов, специфичных для печени. Существуют разные точки зрения о прогностической значимости данного эффекта, однако применение препарата у пациентов с нарушенной функцией печени, испытывающих на себе действие и других токсических факторов, скорее всего, нецелесообразно. Наконец, в том случае, если препараты используются в терапевтических дозах, гепатотоксический эффект может развиваться при наличии генетически детерминированных особенностей метаболизма, при заболеваниях печени разной этиологии, при сопутствующем применении других гепатотоксических препаратов или интоксикаций другой природы.

В связи с широким применением в повседневной клинической практике селективных ингибиторов ЦОГ-2 внимание исследователей стал привлекать риск развития нежелательных побочных эффектов, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. Результаты проспективных исследований позволили установить, что применение таких препаратов может быть связано с повышением риска тромботических осложнений, в частности, с развитием острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта [8]. Необходимо отметить, что вероятность развития атеротромботических осложнений высока как у пациентов, перенесших ранее эпизоды коронарной или церебральной ишемии, так и у лиц, у которых ранее не наблюдались сердечно-сосудистые события, однако имеющих факторы сердечно-сосудистого риска [9]. В случае необходимости длительного лечения при приеме препаратов в высоких дозах риск кардиоваскулярных осложнений существенно возрастает, в связи с чем назначение НПВП не рекомендовано пациентам, в недавнем прошлом перенесшим острый коронарный синдром (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, проведенная экстренная реваскуляризация миокарда) [10]. Кроме того, имеются убедительные данные и о том, что систематическое длительное применение ряда НПВП ассоциировано с тенденцией к повышению артериального давления, в особенности у пациентов с имеющейся артериальной

гипертензией [11]. Механизмы вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы вследствие длительного применения НПВП многообразны и включают собственно протромботическое действие, ремоделирование сосудистого русла, задержку солей и, соответственно, жидкости в тканях [12]. Для коррекции уровня артериального давления у пациентов, нуждающихся в применении НПВП, целесообразно усиление антигипертензивной терапии в условиях систематического контроля уровня артериального давления. Препаратами выбора в данной ситуации могут быть блокаторы медленных кальциевых каналов.

Реальный риск развития гастроинтестинальных, кардиоваскулярных и других осложнений применения НПВП в подавляющем большинстве случаев тесно связан с длительностью их использования, а также с превышением терапевтических дозировок, эффективность и безопасность которых была установлена в ходе доклинических и клинических исследований. Вместе с тем, принимая во внимание существующий риск осложнений, а также тот факт, что многие пациенты должны принимать целый ряд других лекарственных препаратов в связи с имеющимися сопутствующими заболеваниями, что увеличивает лекарственную нагрузку на организм, следует с осторожностью проводить лечение по поводу ПБ у таких больных. Не вызывает сомнения, что длительность курса лечения не должна превышать сроков, предусмотренных инструкцией по применению лекарственного средства. Нет никаких оснований для того, чтобы назначать НПВП с профилактической целью (для предупреждения возможного обострения ПБ), так как показано отсутствие превентивного эффекта такого рода терапии в отношении риска развития последующих обострений [13].

Исходя из сказанного, представляется очевидным, что с целью повышения эффективности терапии по поводу ПБ и снижения риска развития нежелательных побочных эффектов изыскиваются новые терапевтические подходы, в частности, проведение комбинированного лечения. При остром болевом синдроме в комбинации с анальгетиками и НПВП широко применяются миорелаксанты, витамины группы В, некоторые другие препараты [14, 15]. Проведение такого рода терапии, помимо ряда положительных эффектов, обеспечивает сокращение сроков лечения и, соответственно, уменьшение лекарственной нагрузки на организм. Обязательным является широкое применение немедикаментозных методов терапии, включая физиотерапевтические процедуры, массаж, мануальную терапию, рефлексотерапию, разные виды лечебной гимнастики, направленные на нормализацию и перераспределение мышечного тонуса, восстановление правильного двигательного стереотипа, в итоге – предупреждение повторных обострений [2]. При подострых и хронических болевых синдромах положительный эффект может быть достигнут не только при назначении противоэпилептических препаратов и антидепрессантов, но и при проведении мультимодальной реабилитации пациентов, включая как двигательные, так и психотерапевтические мероприятия.

Местная терапия

Одним из путей повышения эффективности проводимого лечения при снижении лекарственной нагрузки на организм пациента является применение лекарственных форм для местного введения – гелей, кремов, мазей, аппликаций. Принципиально важной особенностью их применения является преимущественно локальное действие, притом что в кровоток возможно попадание лишь незначительного количества лекарственного препарата. Соответственно, системные эффекты их применения, в том числе негативные, оказы-

ваются минимальными. Эффективность применения локальных форм НПВП хорошо известна, к ней относятся противоболевой эффект, отсутствие системного действия, низкий риск развития нежелательных побочных эффектов [16]. Наибольший эффект от применения таких лекарственных форм достигается при их использовании у пациентов с умеренно выраженным болевым синдромом, при наличии локальной ПБ без корешкового синдрома, у больных, которые продолжают вести активный образ жизни, продолжают трудовую деятельность.

Одним из представителей группы НПВП, убедительно зарекомендовавших себя в клинической практике в качестве эффективного препарата, является кетопрофен. Эффективность и безопасность его применения были неоднократно продемонстрированы в ходе рандомизированных клинических исследований. Препарат широко применяется у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности, с ПБ [17]. Кетопрофен блокирует высвобождение аллогенов в области поражения, вследствие чего реализуется его противоболевое действие. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, благодаря чему оказывает не только периферическое, но и центральное анальгетическое действие [18]. Среди ценных фармакологических свойств кетопрофена следует отметить отсутствие повреждающего действия на хрящевую ткань и относительно низкий ulcerогенный эффект. Кетопрофен назначается в разных лекарственных формах для перорального и парентерального применения, что обеспечивает быстрое наступление эффекта. В настоящее время имеются трансдермальные лекарственные формы кетопрофена, в частности Быструмгель®.

Необходимо отметить, что скорость наступления и выраженность противоболевого действия лекарственных форм НПВП для местного применения в значительной степени определяются характером основного действующего вещества. Способность преодолевать неизменные кожные покровы в значительной степени определяется размерами молекулы действующего вещества, при этом не вызывает сомнения тот факт, что, чем меньше масса молекулы и, соответственно, ее размер, тем успешнее преодоление ею кожного барьера. Установлено, что при молекулярной массе, превышающей 400 г/моль, активное вещество не проникает через кожный барьер и действие его реа-

лизуется только на кожных покровах [19]. В этой связи следует отметить, что молекула кетопрофена имеет маленькие размеры и низкую молекулярную массу (254,3 г/моль), в связи с чем она легко проникает через все слои кожи и поступает в подлежащие ткани. Важной является способность препарата проникать через плотные глубокие слои дермы, представляющей собой мощный барьер для многих химических веществ. Далее препарат проникает в еще более глубоко расположенные ткани, достигая мышц и сухожилий.

Доказательная база

Результаты лабораторных исследований подтвердили высокую проникающую способность кетопрофена, превышающую таковую у многих других лекарственных препаратов. При сравнении гелевых форм нескольких НПВП оказалось,

что кетопрофен обладает максимальной проникающей способностью (22%) по сравнению с диклофенаком (в 2 раза меньше – 11,2%) и пироксикамом (в 44 раза меньше – 0,5%) [20]. В последующем подобные данные были подтверждены в ряде других исследований. Накопленные сведения проанализированы в метаанализе, который показал, что лекарственные формы кетопрофена для местного применения обладают более высокой эффективностью в отношении устранения локальной скелетно-мышечной боли по сравнению с другими широко назначаемыми НПВП [19].

Серия исследований была посвящена изучению проблемы распределения препарата в области источника боли (сустав, мышца) и плазме крови. Оказалось, что при нанесении на неизменные кожные покровы в области коленного

сустава 30 мг кетопрофена его концентрация в хрящевой ткани, синовиальной жидкости, синовии и ткани мениска оказалась существенно выше, чем при пероральном приеме 50 мг препарата [21]. Экспериментальные исследования, проведенные на животных, показали, что локальное трансдермальное введение кетопрофена не только обеспечивает максимальное поступление препарата в требуемую область, но и позволяет в более короткие сроки создать в области нанесения и под ней достаточную концентрацию препарата, позволяющую добиться клинического эффекта.

Обезболивающий и противовоспалительный эффект местных лекарственных форм в значительной степени определяется не только физико-химическими свойствами самого препарата, но и характером веществ, входящих в их состав. Так, мази, созданные на основе жировых компонентов, впитываются недостаточно хорошо, в связи с чем действующее вещество не в полном объеме проникает через кожные покровы. Результаты экспериментального исследования, целью которого было сравнительное изучение способности кетопрофена, применяемого в форме мази и геля, проникать через неповрежденные кожные покровы, показали несомненное преимущество геля [22]. Авторы исследования установили, что применение кетопрофена в составе мази на жирной основе (белый вазелин), в отличие от крема или геля, характеризуется относительно низким поступлением препарата под кожу, при этом необходимость повышения концентрации препарата в месте введения требовала увеличения его концентрации в составе мази. Значительно лучше проникал через кожные покровы кетопрофен, применявшийся в виде геля или крема. Повышение поступления действующего лекарственного препарата под кожные покровы может быть обеспечено как за счет повышения его концентрации в трансдермальной форме, так и за счет особенностей состава лекарственной формы.

В данной связи представляют несомненный интерес результаты открытого неслепотного исследования, в которое были включены 32 пациента с ПБ, целью которого явилось изучение скорости наступления обезболивающего эффекта трансдермальной формы кетопрофена. В исследование были включены пациенты с ПБ давностью не более 12 нед с интенсивностью болевого синдрома от 30 до 60 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Выраженность динамики болевого синдрома оценивалась перед нанесением препарата на область максимальной болезненности в пояснице, на основании ВАШ и результатов тензоалгометрии, а также через 15, 30, 45, 90 и 120 мин после его нанесения. Также регистрировалась переносимость терапии – характер субъективных ощущений и возникновение побочных эффектов в виде местных реакций (гиперемия, отечность, зуд и пр.) или других нежелательных эффектов терапии.

Большинству из обследованных пациентов ($n=30$; 93,8%) на протяжении 12 мес до включения в исследование были проведены компьютерная или магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника. У всех больных были выявлены признаки унковертебрального артроза, остеохондроза, протрузии межпозвонковых дисков, их сочетание, наличием которых представлялось возможным объяснить существование болевого синдрома. Ни у одного из пациентов не было обнаружено травматических или воспалительных изменений, деструкции позвонков вследствие новообразования. Также отсутствовали значимых размеров грыжи межпозвонковых дисков, вызывающие компрессию спинальных корешков и являющиеся источником болевого синдрома.

Как было установлено при сборе анамнестических сведений, к моменту начала исследования 29 (90,6%) больных получали терапию по поводу ПБ, из них 25

(78,1%) с разной периодичностью принимали НПВП (кетопрофен, диклофенак, мелоксикам), 12 (37,5%) – миорелаксанты (tizанидин), физиотерапевтическое лечение, включая ультразвуковое и токовое воздействие, массаж, мануальную терапию. Все пациенты получали указанную терапию в амбулаторных условиях, никто из них на протяжении последних 6 мес не находился на стационарном лечении. Персистирование имевшегося болевого синдрома, вероятно, было связано с нерегулярностью проводимого лечения, несоблюдением рекомендаций по обеспечению оптимального двигательного режима, поддержанию адекватного объема физических нагрузок.

При оценке динамики интенсивности болевого синдрома было установлено, что через 15 мин после нанесения препарата имела место тенденция к уменьшению интенсивности болевых ощущений, однако отличия не носили достоверного характера по сравнению с исходным уровнем. Через 30 мин было отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в соответствии с ВАШ, а также по результатам тензоалгометрии, как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с результатами предыдущего исследования. Дальнейшее уменьшение изучавшихся показателей регистрировалось и при исследовании через 45 мин, когда регистрировалось дальнейшее достоверное снижение значений по ВАШ и результатов тензоалгометрии по сравнению с исследованиями на 15 и 30 мин, что свидетельствует о нарастании терапевтического эффекта к указанному периоду времени. При исследовании на 45 мин отличия также носили достоверный характер по сравнению с исходными значениями.

При исследовании на 90 и 120 мин дальнейшего снижения значений рассматриваемых показателей не наблюдалось, они оставались на относительно стабильном уровне, существенно не отличаясь от результатов, полученных при исследовании на 45 мин, достоверно отличаясь от исходных показателей.

В результате проведенного наблюдения была установлена зависимость выраженности противоболевого эффекта препарата и исходной выраженности болевого синдрома в соответствии с ВАШ: минимальные показатели его интенсивности на 30 и 120 мин были зарегистрированы у пациентов с наиболее низкими исходными значениями ($r=0,672$; $p<0,05$ и $r=0,588$; $p<0,05$ соответственно для двух периодов наблюдения). Не было выявлено значимых отличий обезболивающего эффекта в зависимости от пола и возраста пациентов. Также отсутствовала зависимость проводимой терапии от наличия сопутствующих соматических заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, заболевания органов пищеварительного тракта и пр.). Ни у одного из наблюдавшихся больных не было зарегистрировано нежелательных побочных эффектов терапии, у них отсутствовали как локальные, так и генерализованные побочные эффекты. Следует подчеркнуть, что у больных отсутствовали даже минимальные субъективные проявления терапии со стороны желудочно-кишечного тракта в виде появления неприятного привкуса, горечи во рту, изжоги, тошноты. Ни один из пациентов не отказался от участия в исследовании вследствие плохой переносимости препарата или возникновения нежелательных побочных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать Быструмгель® в качестве лекарственного средства для лечения пациентов с ПБ. Его применение показано у пациентов с болевым синдромом умеренной интенсивности, при отсутствии болевого корешкового синдрома, в частности, в амбулаторных условиях.

Литература

1. Mafi J, McCarthy E, Davis R, Landon B. Worsening Trends in the Management and Treatment of Back Pain. *JAMA Intern Med* 2013; 2. doi:10.1001/jamainternmed.2013.8992.
2. Carnes D, Homer K, Underwood M et al. Pain management for chronic musculoskeletal conditions: the development of an evidence-based and theory-informed pain self-management course. *BMJ Open* 2013; 3: e003534. doi:10.1136/bmjopen-2013-003534.
3. Kennedy A, Reeves D, Bower P. The effectiveness and cost effectiveness of a national lay-led self care support programme for patients with long-term conditions: a pragmatic randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 254–61.
4. Garcia-Rodriguez L, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570–6.
5. Schaffer D, Florin T, Eagle C et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *MJA* 2006; 185 (9): 501–6.
6. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010.
7. Карамеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия. *Научно-практическая ревматология*. 2003; 4: 87–91.
8. McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLoS Med* 2013; 10 (2): e1001388. doi:10.1371/journal.pmed.1001388.
9. Fosbol E, Folke F, Jacobsen S et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (4): 395–405.
10. Kobli P, Steg P, Cannon C. NSAID Use and Association with Cardiovascular Outcomes in Outpatients with Stable Atherothrombotic Disease. *Am J Med* 2014; 127 (1): 53–60.
11. Bavy A, Kbalig A, Gong Y, Handberg E. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011; 124 (7): 614–20.
12. Grosser T, Fries S, FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4–15.
13. Brattvall M, Turan I, Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004–2008 – a retrospective patient record review. *J Pain Res* 2010; 3: 131–5.
14. Batysheva TT, Otchetskaya OV, Kamchatnov PR et al. Efficacy of the Combination of Artrosan and Combipen in Patients with Acute Lower Spinal Pain. *Neurosci and Behavioral Physiology* 2013; 43 (2): 240–3.
15. Scott N, Moga C, Harstall C. Managing low back pain in the primary care setting: The know-do gap. *Pain Res Manage* 2010; 15 (6): 392–400.
16. Smeets L, Moore R, Edwards J et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 10–6.
17. Камчатнов П.Р., Чузунов А.В., Трубецкая Е.А. Пациент с болью в спине: возможности терапии. *Нервно-мышечные болезни*. 2013; 2: 20–7.
18. Spofford C, Ashmawi H, Subieta A et al. Ketoprofen produces modality-specific inhibition of pain behaviors in rats after plantar incision. *Anesth Analg* 2009; 109 (6): 1992–9.
19. Mason L, Moore R, Edwards J et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 10–6.
20. Montastier P. Etude de la cinétique de diffusion in vitro de quatre AINS destinés à la voie percutanée. *Médecine du sport* 1994; 68 (1): 40–4.
21. Mazieres B. Topical ketoprofen patch. *Drugs R D* 2005; 6: 337–44.
22. Gürol Z, Hekimo lu S, Demirdamar R, Sumnu M. Percutaneous absorption of ketoprofen. I. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases. *Pharm Acta Helv* 1996; 71 (3): 205–12.

Перспективы использования оксид азота-ассоциированного нестероидного противовоспалительного препарата – амтолметин гуацила

И.Г.Пахомова¹; Б.С.Апэрече²

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург;

²ГБУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе

Группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) остается одним из важных и незаменимых компонентов комплексного лечения во многих областях медицины: начиная от классической ревматологической практики с экспансией в такие области, как неврология, кардиология, гинекология и даже онкология. Широкому распространению приема НПВП в значительной мере способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве индустриально развитых стран мира. Хорошо известно, что с возрастом увеличиваются не только распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и патология опорно-двигательного аппарата. В этой связи важно подчеркнуть, что в популяции именно больные с хронической патологией суставов и позвоночника составляют основной круг потребителей НПВП.

Исторический ракурс

НПВП (разумеется, не в современной форме таблеток, капсул или саше, а в виде вытяжек или отваров из растений) известны не одно тысячелетие. Первые упоминания об использовании салицилатсодержащих растений (отвар из сушеных листьев мирта) для купирования болей в костях и мышцах встречаются в египетских папирусах, возраст которых составляет около 3500 лет. В другом древнейшем центре цивилизации шумеров Месопотамии для облегчения болевого синдрома при патологии опорно-двигательного аппарата использовали вытяжки из коры и листьев ивы [1]. Однако официально история НПВП начинается с 1874 г., когда в Германии Г.Кольбе нашел способ синтезировать салициловую кислоту. С конца XIX в. НПВП стали широко использоваться в клинической практике, включая не только острую ревматическую лихорадку,

но и большинство патологических состояний, сопровождающихся болями и повышением температуры тела [2]. В российской аптечной сети того времени помимо салициловой кислоты и ее натриевой соли имелись салициламид, антипирин (производное пиразолона), салипирин (комплексный препарат салицилата и антипирина).

Нельзя не отметить тот факт, что начало клинического изучения эффективности нового препарата совпало и с первыми упоминаниями о его неблагоприятном влиянии на органы пищеварительного тракта в виде гастродуоденальных побочных эффектов, включающих гастралгии и диспептические явления, а также развитие желудочных кровотечений. Их появление связывалось в большей степени с местным раздражающим эффектом салицилатов, для уменьшения которого первые НПВП использовались в виде облаток и капсул, а чуть позднее (в 1898 г.) была разработана методика промышленного синтеза ацетилсалициловой кислоты (АСК). При этом для улучшения переносимости салицилатов еще в 1930-е годы рекомендовалось добавлять к терапии гидрокарбонат натрия [3].

Вместе с тем поиск путей снижения частоты неблагоприятных эффектов салицилатов, а также повышения их эффективности и удобства для применения привел к разработке новых лекарственных препаратов: в 1950 г. были открыты «неаспириновые» неселективные НПВП, такие как индометацин, чуть позже – ибупрофен, диклофенак. Однако частота использования АСК превзошла все ожидания. При этом даже в начале 1990-х годов АСК считалась препаратом 1-й линии для проведения обезболивающей и противовоспалительной терапии при суставной патологии, причем рекомендуемая начальная доза составляла 3–4 г/сут, достигая своего максимума при острой ревматической лихорадке до 12 г. Вместе с тем именно чрезвычайно широкое повсеместное использование «удобной и надежной» АСК, а также ряд некоторых других препаратов данной лекарственной группы породили проблему НПВП-гастропатии в ее нынешнем популяционном масштабе, которая в начале 1990-х годов расценивалась некоторыми исследователями как настоящая эпидемия.

Начало серьезного повсеместного изучения НПВП-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) пришлось на 1970–80-е годы, когда организаторы здравоохранения отметили угрожающее увеличение популяционной частоты опасных гастродуоденальных осложнений, что четко совпадало с ростом продаж НПВП. Было отмечено, что больные с ревматическими заболеваниями, получавшие НПВП, гибнут от желудочно-кишечных кровотечений и перфорации язв в 2 раза чаще, чем люди, не принимавшие эти лекарства, и в первую очередь ввиду зачастую бессимптомного течения НПВП-ассоциированных повреждений, манифестирующих сразу кровотечением. Например, в 1997 г. в США от НПВП-индуцированных гастропатий погибли 16 500 больных (данные Национального центра статистики здоровья, 1998), что превышало число погибших от таких социально значимых заболеваний, как астма и лимфогранулематоз, а затраты на лечение этой патологии достигали миллиардов долларов [4]. Российская статистика на рубеже тысячелетия была также неутешительна: 34,9% лиц госпитализировались с острым желудочно-кишечным кровотечением, а показатель смертности от НПВП-ассоциированных осложнений приближался к 10% [5].

Поворотным моментом в изучении НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ стало открытие еще в 1971 г. J.Vane основного механизма действия этих препаратов: блокады циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2 [6]. При этом анальгетический и противовоспалительный эффекты обеспечиваются блокадой индуцированной

изоформы ЦОГ-2, уровень которой существенно увеличивается при повреждении тканей или воспалении. Негативное же влияние НПВП на ЖКТ определяется их неселективностью в отношении ЦОГ-2, т.е. способностью подавлять конститутивную (физиологическую) ЦОГ-1, столь важного фермента для поддержания защитного потенциала слизистой оболочки.

Данные обстоятельства послужили толчком в создании и внедрении в медицинскую практику НПВП нового поколения: вначале – препаратов с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 (оксикамы, сульфонамиды, производные индолуксусной кислоты), а чуть позже – нового класса НПВП, обладающих способностью селективно ингибировать ЦОГ-2 (коксибы), которые были синтезированы в 1992 г. и одобрены к использованию в 1998 г. Применение последних должно было сделать лечение НПВП более безопасным. Несмотря на то что ЦОГ-2-селективные препараты в общем снижают риск язвообразования по сравнению с неселективными, при наличии двух и более факторов риска развития повреждений слизистой гастродуоденальной зоны уровень повреждений практически сопоставим с неселективными НПВП. Кроме того, по данным британских исследователей, у 9407 пациентов с язвами желудка, принимающих НПВП, сохранялся достаточно высокий риск развития кровотечений независимо от селективности применяемого НПВП [7]. Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о том, что гастротоксические эффекты могут вызывать практически все НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Кроме того, появившиеся сообщения о нежелательных побочных эффектах селективных ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему привели к ограниченному применению данного класса НПВП.

Снижение рисков НПВП-осложнений

Нельзя не отметить и тот факт, что за последние годы благодаря более частому применению наименее ulcerогенных НПВП, а также использованию гастропротекторов, отчетливо прослеживается тенденция к снижению риска развития НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ. Так, согласно проведенному анализу A.Lanas и соавт., с 1996 по 2005 г. частота серьезных осложнений снизилась почти в 2 раза – с 87 до 47 на 100 тыс. жителей [8]. Данные, полученные итальянскими учеными, также демонстрируют снижение частоты развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. Исследуемая группа включала 588 827 пациентов, которым было сделано 3 623 341 назначение разных НПВП в период между 2001 и 2008 г. Согласно полученным результатам, коэффициент частоты госпитализаций по причине «гастроинтестинальных катастроф» за указанный период времени уменьшился приблизительно на 50% [9].

Вместе с тем клинические исследования и опыт реальной клинической практики со всей очевидностью показывают, что проблема НПВП-ассоциированных ЖКТ-осложнений еще далека от своего решения. Данное обстоятельство обуславливает активный научный поиск по созданию новых лекарственных веществ, способных минимизировать риск развития НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ с учетом факторов и механизмов негативного воздействия препаратов на слизистую оболочку.

Общезвестно, что помимо ингибирования ЦОГ-1 немаловажными факторами негативного воздействия НПВП являются: уменьшение агрегации тромбоцитов, микроциркуляторные нарушения, блокада ферментных систем митохондрий клеток слизистой оболочки, **блокада NO-синтазы**, усиление клеточного апоптоза, нарушение репаративных процессов вследствие

блокады ЦОГ-2 и др. Кроме того, блокада ЦОГ вызывает повышение уровня предшественников простагландинов, которые являются субстратом для 5-липоксигеназы. Данный фермент катализирует образование лейкотриенов – потенциальных медиаторов воспаления. Лейкотриены вызывают активацию лейкоцитов, способствуют их проникновению через сосудистый эндотелий и стимулируют синтез провоспалительных цитокинов. На фоне приема НПВП отмечается ухудшение капиллярного кровотока в подслизистом слое стенки желудка, что, по всей видимости, связано с нарушением тканевой регуляции кровотока не только из-за уменьшения концентрации простагландинов, но и вследствие **блокады NO-синтетазы**, что потенцирует повреждение слизистой оболочки желудка. Имеются данные, что снижение кровотока в слизистой оболочке желудка на фоне приема НПВП коррелирует с выраженностью ее повреждения [10].

В настоящее время благодаря успехам современной науки синтезируется много высокоэффективных лекарственных средств, обладающих минимальным количеством нежелательных эффектов. В качестве примера подобных лекарственных препаратов можно назвать «оксид азота-ассоциированные НПВП (NO-НПВП)», представляющие собой новый класс соединений.

Физиологические эффекты NO хорошо изучены. Так, NO принимает участие в механизмах функционирования гладкомышечной клетки, вызывая вазодилатацию, что особенно актуально у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. При вдыхании NO расслабляются гладкие мышцы бронхов. Важную роль NO играет в поддержании мозгового кровотока. NO участвует в поддержании целостности сосудистой стенки, снижает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Немаловажное значение NO эндотелиального происхождения имеет и в регуляции гемостаза: подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов. Образование NO с участием индуцируемой NO-синтазы в макрофагах, лимфоцитах и нейтрофилах играет значимую роль в воспалении и иммунных реакциях, что, возможно, проявляется в бактерицидной, противовирусной и противоопухолевой активности макрофагов. В то же время NO тормозит пролиферацию лимфоцитов и ослабляет иммунный ответ на чужеродные антигены. Кроме того, индуцируемая NO-синтетаза может играть роль в процессах апоптоза [11].

Известно, что NO является важным фактором защиты слизистой оболочки желудка наряду с простагландинами. К основным защитным эффектам относятся стимуляция секреции слизи, регуляция кровотока в слизистой оболочке и подавление адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Кроме того, немаловажное значение имеет обеспечение моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник, в частности, NO вызывает снижение моторики ЖКТ, расслабление сфинктера Одди и нижнего пищеводного сфинктера.

Нельзя не отметить и тот факт, что NO наряду с подавлением синтеза простагландинов играет важную роль и в нарушении микроциркуляции в слизистой оболочке кишечника, что может индуцировать на фоне приема НПВП и поражения тонкой кишки. И, несмотря на внедрение в практику метода капсульной энтероскопии, проблема НПВП-ассоциированных поражений тонкой кишки продолжает оставаться актуальной, особенно при использовании кишечнорастворимых форм препаратов.

Общезвестен и тот факт, что ЖКТ имеет обширную афферентную иннервацию. При этом чувствительные терминалы выполняют не только афферентную, но и местную эффекторную функцию. За последние годы накоплено много дополнительных доказательств в

поддержку местной эффекторной функции чувствительных нервных окончаний в регуляции кровотока, проницаемости сосудов, трофических и иммунных процессов, активности вегетативных ганглиев и гладких мышц ЖКТ [12]. Кроме того, иммуногистохимическими методами в составе первичных афферентов было обнаружено большое количество нейропептидов, которые транспортируются не только в центральном, но и в периферическом направлении (антидромно), а также способны накапливаться и храниться в везикулах в чувствительных нервных терминалах и локально выделяться экзоцитозом при стимуляции чувствительных терминалов разными химическими и физическими факторами [13]. Важным элементом в этих исследованиях оказался капсаицин – жгучий ингредиент острого красного перца, впервые примененный в экспериментальных исследованиях венгерским ученым N.Jancso более 55 лет назад. Важное значение в его действии на первичные афференты придается ванилиновой группе, представляющей по сути хорошо известный в кулинарии ванилин, не обладающий, как известно, жгучим действием. В 1997 г. капсаициновые (ванилоидные) рецепторы впервые были клонированы.

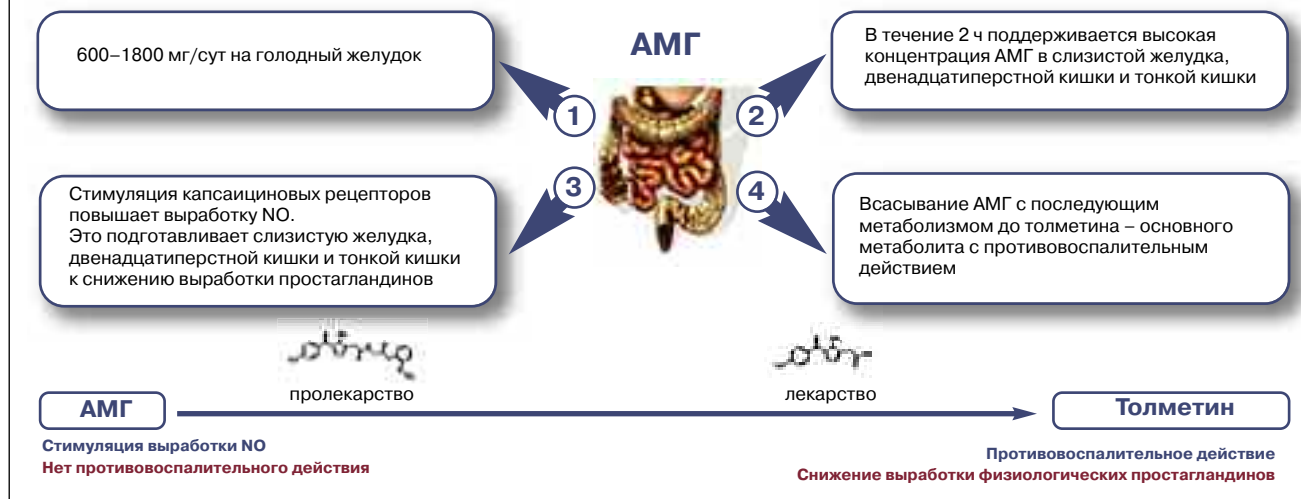
Следует особо подчеркнуть селективность действия капсаицина, который оказывает избирательное влияние на большинство чувствительных тонких немиелинизированных С-волокон и частично на тонкие миелинизированные ноцицептивные Aδ-волокна. При этом он не влияет на энтеральные и автономные нервы (хотя в высоких концентрациях может оказывать на них неспецифическое действие). Кроме того, ванилоидные (капсаициновые) рецепторы рассматриваются сейчас как интеграторы болевых и ион-водородных стимулов. При этом важно подчеркнуть, что действие капсаицина зависит от дозы и длительности экспозиции. Так, низкие дозы капсаицина активируют чувствительные терминалы, что приводит к релингу нейротрансмиттеров, часть из которых способна резко увеличивать локальный кровоток и оказывать трофическое действие. Данное обстоятельство объясняет, почему у некоторых пациентов, страдающих язвенной болезнью, нарушающих щадящую диету и употребляющих острый красный перец, отмечаются улучшение состояния и ускоренное заживление язв. Увеличение дозы и/или длительности экспозиции капсаицина сопровождается анальгезирующим эффектом.

Физиологические эффекты активации капсаициновых чувствительных нервных окончаний определяются релингом нейротрансмиттеров, которые в них локализованы. Докладано, что постоянными компонентами данных волокон являются тахикинины и кальцитонин – ген родственного пептида. Последний – один из самых мощных вазодилататоров, оказывает прямое действие на гладкие мышцы сосудов (хотя имеются данные о реализации его эффекта через релинг NO в ряде крупных органных артериальных сосудов) [14]. Субстанция P расслабляет сосуды через эндотелийзависимый релинг NO, увеличивая проницаемость сосудов (главным образом посткапиллярных венул), что лежит в основе как гидратации, так и иммунзащиты тканей (через экстравазацию лимфоцитов). Именно релингом вазодилаторных нейропептидов и увеличением кровоснабжения тканей можно объяснить защиту слизистой ЖКТ от повреждающих факторов при применении капсаицина, что доказано экспериментально.

Амтолметин гуацил

Описанные эффекты NO и механизм действия капсаициновых (ванилоидных) рецепторов легли в основу создания нового НПВП – амтолметин гуацила (АМГ). Данный препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате вос-

Механизм гастропротекторного действия АМГ.



становления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом. Согласно результатам экспериментальных исследований, АМГ ингибирует биосинтез простагландинов, но одновременно с этим оказывает прямое защитное воздействие на стенку желудка за счет стимуляции высвобождения желудочно-кишечных пептидов, в том числе кальцитонин-генсвязанного пептида, а также стимуляции рецепторов капсаицина (ванилоидные рецепторы), что приводит к увеличению продукции NO, защищающего стенку желудка от разрушения [15]. Активация рецепторов капсаицина происходит при прямом контакте молекул этого лекарственного вещества со слизистой оболочкой желудка, и максимальное проявление данного эффекта наблюдается при приеме пищи натощак.

Согласно результатам экспериментальных исследований на крысах АМГ в отличие от неселективных НПВП не вызывает геморрагических или некротических повреждений даже при внутрижелудочном введении в дозах, в 6 раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления [16]. В другом исследовании было продемонстрировано, что АМГ снижает секрецию кислоты желудочного сока и уменьшает поражения желудка, вызванные индометацином, у крыс [15]. Кроме того, АМГ значительно повышает активность NO-синтазы и ее образование в ЖКТ, в то время как его метаболиты (толметин, MED5 и гваякол) не обладали такой активностью [17]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с таковыми для неселективных НПВП.

Данные метаанализа [18] указывают на то, что при приеме АМГ наблюдается значительно меньше нежелательных явлений со стороны желудка по сравнению с традиционными НПВП (7,2 и 28,3% соответственно). Частота и степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка по результатам эндоскопии была меньшей при приеме АМГ по сравнению с другими НПВП, отношение шансов составляет 0,3 (95% доверительный интервал – ДИ 0,1–0,7) для тяжелого поражения и 0,1 (95% ДИ 0,1–0,4) для среднего и тяжелого поражения соответственно. В дополнение можно отметить, что для АМГ были продемонстрированы гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия не только НПВП, но и этанола.

Интересными представляются результаты 24-недельного рандомизированного клинического многоцентрового исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности для ЖКТ АМГ по сравнению с целекоксибом у пациентов с ревматоид-

ным артритом [19]. Были включены 235 пациентов, из них 180 пациентов (85 в группе приема АМГ и 95 в группе приема целекоксиба) завершили исследование. Каждый пациент принимал ежедневно 2 раза в сутки АМГ в дозе 600 мг или целекоксиб в дозе 200 мг. Была продемонстрирована эквивалентность АМГ и целекоксиба со сравнимой терапевтической эффективностью и безопасностью для ЖКТ.

Учитывая кардиоваскулярный риск применения селективных ингибиторов ЦОГ-2, авторы в данном исследовании оценивали и возможные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне терапии АМГ и целебрексом. Согласно результатам электрокардиографии, статистически значимых различий не наблюдалось ни при межгрупповом сравнении (точный тест Фишера на исходном уровне; $p=0,6004$ и при последнем обследовании; точный тест Фишера; $p=1,0000$), ни при внутргрупповом сравнении (тест МакНемар: $p=0,5637$ АМГ и $p=0,797$ для группы приема целекоксиба).

На российском фармацевтическом рынке АМГ (**Найзилат**) появился относительно недавно. Особенно важно подчеркнуть, что для реализации защитного потенциала Найзилата препарат необходимо **принимать на голодный желудок**, что обусловлено его механизмом действия (см. рисунок).

После приема АМГ внутрь в слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки в течение первых 2 ч поддерживается высокая концентрация АМГ, что способствует стимуляции капсаициновых рецепторов, повышает выработку NO и подготавливает слизистую оболочку к возможному повреждению по причине снижения выработки простагландинов. В дальнейшем происходит всасывание АМГ с последующим метаболизмом до толметина – основного метаболита с противовоспалительным и обезболивающим действием.

Таким образом, АМГ (**Найзилат**) является достаточно перспективным лекарственным препаратом, обладая не только сопоставимыми с традиционными НПВП противовоспалительными, анальгетическими и антипиретическими эффектами, но и хорошим профилем безопасности для ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, что особенно актуально у полиморбидных пациентов.

Литература

- Brune K. The early history of non-opioid analgesics. *Acute Pain* 1997; 1: 33–40.
- Hebbes C, Lambert D. Non-opioid analgesics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2011; 12 (Issue 2): 69–72.
- Schrör K. 100 years of successful drug discovery. The history of aspirin. *Pharm Unserer Zeit* 2009; 38 (4): 306–13.

4. Singh G. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105: 31–8.
5. Шостак НА, Рябкова АА, Савельев В.С. и др. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевт. арх.* 2003; 5: 70–4.
6. Vane J. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51 (4 Pt. 1): 573–86.
7. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005; 13 (4): 343–70.
8. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (7): 1633–41.
9. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (4): 365–75. Doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11
10. Taba A, Angerson W, Nakshabendi I. Gastric and duodenal mucosal blood flow in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: influence of age, smoking, ulceration and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 41–5.
11. Журавлева ИА, Мелентьев ИА, Виноградов НА. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии. *Клин. медицина.* 1997; 4 (75): 18–21.
12. Holzer P, Maggi CA. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. *Neuroscience* 1998; 86 (2): 389–98.
13. Золотарев ВА, Ноздрачев АД. Капсаицин-чувствительные афференты блуждающего нерва. *Рос. физиол. журн.* 2001; 2 (87): 182–204.
14. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Regulatory Peptide Lett* 1991; 43 (2): 143–201.
15. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM et al. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol* 2000; 387: 233–44.
16. Bertaccini G, Coruzzi G. Amtolmetin guacyl: a new antiinflammatory drug devoid of gastrolesive properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998; 358 (Suppl. 1): R366.
17. Pisano C, Grandi D, Morini G et al. Gastrosparing effect of new anti-inflammatory drugs amtolmetin guacyl in the rat involvement of nitric oxide. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 713–24.
18. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G et al. Metanalysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 89–6.
19. Jajic Z, Malaise M, Nekam K et al. Scarpignato Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Expert Rheumat* 2005; 23: 809–18.

Современные принципы лечения боли: 10 постулатов, или Как избежать ошибок

Р.Г.Есин

ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия Минздрава России

Боль является основной причиной обращения пациентов в систему первичной медицинской помощи. Острота проблемы со временем не только не снижается, но и приобретает все большую значимость ввиду старения населения, снижения двигательной активности, увеличения частоты травм скелета и нервной системы, роста частоты метаболических расстройств и накопления генетических аномалий [1–3]. К сожалению, несмотря на рост числа пациентов, ошибки в лечении боли не имеют тенденции к снижению [4].

В свете изложенного весьма и весьма остро встает вопрос: что можно сделать для снижения числа ошибок при оказании медицинской помощи пациентам, страдающим от боли? Где слабые звенья коммуникативной цепочки «врач–пациент»? Анализ медицинской документации, общение с коллегами в разных регионах Российской Федерации позволили выявить типичные ошибки врачебной тактики, устранение которых поможет качественно повысить медицинскую помощь и снизить число пациентов, не достигающих адекватного контроля боли. Постараемся уложить эту проблему в 10 пунктов.

1. Формулировка диагноза

Влияние мануальной медицины (некорректно именуемой в РФ вертеброневрологией), ее ареол таинственности, многовековая история, умноженная на интенсивно эксплуатируемый постулат «все болезни от позвоночника», привели к тому, что и врачи искренне поверили, что главным источником боли является позвоночник. Но это одна сторона проблемы, другая заключается в том, что в практику отечественной медицины очень эффективно, но неожиданно эффективно для его отцов-основателей, был внедрен термин «остеохондроз». Следует признать, что введение этого термина было искусным тактическим ходом, когда неврологи

(а именно они продвигали мануальную медицину в СССР) «вторглись» в группу заболеваний «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», весьма далеко отстоящих от раздела «Болезни нервной системы». Препятствием для «вторжения» являлись медицинские статистики, задача которых заключается в том, чтобы соблюдать принцип «врач лечит заболевание только в рамках своего кода, и ни шага в сторону». Можно оспорить целесообразность этого подхода, но суть не в этом, а в том, что неврологи, проявив чудеса политической изворотливости, добились разрешения лечить заболевание (т.е. остеохондроз), внятного определения которому в отечественной литературе до настоящего времени нет. Да, это была важная победа – неврологам разрешили лечить мышечно-скелетную боль. Но очень скоро вся страна поверила, что единственной проблемой, которую необходимо решать у пациентов с болью, является остеохондроз. Кроме того, в эту эпоху формулировка диагноза была перевернута: во главу угла начали ставить симптом (боль в зависимости от ее локализации – люмбалгия, цервикалгия и т.д.), дополняя ее разными синдромами и формами, и на последнем месте указывали причинный фактор, т.е. остеохондроз.

Это имело два весьма серьезные последствия: первое – симптом (люмбалгия, цервикалгия и т.п.) врачи стали воспринимать как нозологическую форму, дополняя ее архаичными на сегодняшний день уточнениями «мышечно-тоническая форма», «нейродистрофическая форма», что недопустимо. Второе – определяя причинным фактором остеохондроз, который трактовался как дегенеративно-дистрофическое заболевание (совершенно не дифференцируемое от нормального старения), вертеброневрологи открывали путь для полипрагмазии, так как препаратов с мифической «трофической» направленностью можно насчитать не один десяток.

Наконец, третье – врачам очень быстро понравилось это диагностическое клише, так как дальнейший диаг-

ностический поиск прекращался, благо специалисты по лучевой диагностике горячо поддерживали этот термин в своих заключениях.

Согласно словарю медицинских терминов Stedman «остеохондроз – одно из группы заболеваний центров оссификации у детей, характеризующееся дегенерацией или асептическим некрозом с последующей реоссификацией, включающее различные группы асептических некрозов эпифизов».

Словарь медицинских терминов Webster трактует osteochondrosis как «заболевания, которые нарушают рост развивающейся кости, вызывая гибель костной ткани. Остеохондроз встречается только у детей и подростков, чьи кости еще растут». Согласно руководству Merck Manual (18-й выпуск) «остеохондроз – невоспалительное неинфекционное нарушение роста кости и различных центров оссификации, происходящее в момент их максимальной активности и поражающее эпифизы. Этиология неизвестна, наследование сложное». К позвоночным остеохондрозам относится болезнь Шейерманна.

Постулат I. Для целенаправленной терапии причины боли диагноз должен формулироваться в соответствии с кодами Международной классификации болезней и современными данными, например: «посттравматическая невралгия», «миогенная поясничная боль», «стеноз позвоночного канала», «фасеточный синдром», «остеопороз, компрессионная деформация позвонка», «головная боль напряжения» и т.д. Симптомная диагностика («цервикалгия», «люмбоишиалгия», «краниалгия» и т.п.) допустима в том случае, если у врача недостаточно данных для нозологической диагностики и она указывает на необходимость дальнейшего обследования.

II. Полипрагмазия и опасные сочетания лекарств

Полипрагмазия при лечении боли, особенно боли в спине и головной боли, – явление более частое, чем оптимальное лечение, соответствующее современным принципам доказательной медицины. Это следствие как неверной диагностики (в том числе гиперболизация роли вертебрального фактора, т.е. остеохондроза), игнорирования коморбидных расстройств, о которых будет сказано далее, так и недостаточного знакомства с рекомендациями производителей лекарств о побочных эффектах и нежелательных взаимодействиях.

Наиболее типичные ошибки:

- Комбинация двух нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) повышает относительный риск гастроосложнений до 6,23 [5].
- Замена одного НПВП на другой. Нередко, не достигая хорошего эффекта от одного НПВП, врач считает целесообразным замену его на другой, при этом относительный риск гастроосложнений возрастает до 4,95 (причина остается неясной). Оптимальным решением в данной ситуации является выяснение причины недостаточной эффективности НПВП (наличие нейропатического компонента боли, дисфункциональной боли, необходимость назначения адъювантов, наличие тревоги) и соответствующие коррективы [5].
- Сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) с НПВП. АСК в настоящее время широко используется для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта. При этом, если у пациента, принимающего АСК, возникает ноцицептивный болевой синдром, врач может назначить НПВП, не принимая во внимание, что АСК также относится к классу НПВП, и пациент, таким образом, будет принимать два НПВП, что повышает относительный риск гастроосложнений до 5,19 [5].
- Сочетание НПВП с глюкокортикостероидами является весьма опасным, так как повышает относительный риск гастроосложнений до 7,8 [5].

- Опиоидофобия является одной из причин недостаточной эффективности анальгетической терапии в общемедицинской практике. Нередко врачи испытывают затруднение при обосновании назначения опиоидных анальгетиков пациентам с неонкологической болью. Оптимальным для данной ситуации можно признать назначение трамадола – опиоидного ненаркотического анальгетика либо его эффективной комбинации с ацетаминофеном. Основанием для назначения трамадола или трамадола/ацетаминофена могут быть: неэффективность или недостаточная эффективность НПВП в сочетании с адьювантами (см. далее), побочные эффекты от указанных препаратов, противопоказания к их назначению, наличие нейропатической боли, не купируемой антиконвульсантами или антидепрессантами.
- Отголоски «эпохи остеохондроза»: назначение препаратов «трофической» направленности, «сосудистая терапия» (чисто отечественный термин, не имеющий сколь-нибудь ясного определения), злоупотребление витаминами (подчас имеющими фармацевтически несовместимые комбинации). Особая тема в аспекте лечения боли в спине – использование группы препаратов, именуемых хондропротекторами. Некоторые из популярных препаратов этой группы не имеют ни установленной фармакокинетики, ни стандартизированных ингредиентов. Доказательная база этих препаратов также весьма слаба. Кроме того, нет ответа на вопрос: где точка приложения этих препаратов при боли в спине? Если это межпозвоночный диск, то каков установленный механизм действия препарата? Если это межпозвоночный сустав, то проводилось ли сравнение эффективности препарата с блокадой медиальной ветви возвратного нерва? И вообще, при исследовании эффективности препарата как диагностировалась причина боли в спине? Несмотря на отсутствие ответов на эти вопросы, попытки возродить хрящи позвоночника продолжают, истощая бюджет пациента, а нередко и в ущерб анальгетической терапии.

Постулат II. При лечении боли использовать препараты, имеющие установленный состав, фармакокинетику, в безопасных сочетаниях и в соответствии с данными доказательной медицины. Руководствоваться принципом эскалации анальгетического лечения (Всемирная организация здравоохранения, 1998).

III. Учет патофизиологии боли

В настоящее время большинство специалистов по лечению боли предлагают подразделять боль на три категории в соответствии с патофизиологией алгического процесса: ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную [6].

При лечении ноцицептивной боли рекомендовано использовать НПВП, метамизол, ацетаминофен, местные анестетики, опиоиды. При лечении нейропатической боли не используются НПВП, но применяются антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики и опиоиды. Самой трудной ситуацией для практикующих врачей является дисфункциональная боль, при которой имеют место жалобы пациента на наличие боли, а сколь-нибудь значимой патологии инструментальными методами не выявляется. Наиболее ярким примером дисфункциональной боли могут служить синдромы центральной сенситизации (фибромиалгия, хроническая головная боль напряжения, женский уретральный синдром и др.). В лечении этого варианта боли используются препараты «центрального» действия (антидепрессанты, тизанидин).

Постулат III. Учитывать патофизиологию боли. Отсутствие объясняющих боль структурных изменений и лабораторных данных скорее свидетельствует о дисфункциональной боли, нежели об аггравации или рентных установках пациента.

IV. Эффект плацебо

Плацебо определяется как «фармакологически инертный субстрат, предписываемый в большей степени для психической релаксации пациента, чем для истинного воздействия на заболевание» [7]. Эффект плацебо определяется как «улучшение состояния пациента в ответ на лечение, но которое не может рассматриваться как следствие специфической терапии» [8].

Нередко, обнаружив эффект плацебо, врачи предполагают наличие симуляции, аггравации или рентного поведения пациента. На самом деле эффект плацебо материален. В настоящее время установлено, что его реализация обеспечивается увеличением синтеза и секреции моноаминов (дофамин, серотонин) и опиоидов в головном мозге, что обеспечивает анальгезию и уменьшение симптомов депрессии.

Постулат IV. Наличие эффекта плацебо свидетельствует о том, что у пациента существуют сохраненные эндогенные механизмы саногенеза, которые он не может активировать без внешней помощи.

V. Эффект ноцебо

Ноцебо – безопасное вещество, которое вызывает ухудшение состояния пациента вследствие негативных ожиданий или физиологического состояния пациента [9]. Противоположно эффекту плацебо.

В клинической практике врачи сталкиваются с пациентами, которым «что ни назначай – от всего плохо». Нередко к таким пациентам возникает негативное отношение, как к не желающим сотрудничать с врачом и преследующим какие-то свои цели. На самом деле подобная ситуация может быть проявлением эффекта ноцебо, в основе которого лежит тревога. Медиатором, опосредующим эффект ноцебо, является холецистокинин. Данным пациентам следует назначать в первую очередь препараты для снижения тревожности.

Постулат V. Эффект ноцебо свидетельствует о наличии тревоги у пациента. Для кратковременного лечения тревоги возможно использовать диазепам, для длительной терапии – тофизопам или антидепрессанты.

VI. Сенситизация нейронов

Факторы, повреждающие ткани, за счет инициации ноцицептивного потока могут изменять функциональное состояние как периферических, так и центральных ноцицептивных нейронов. Этот процесс называется сенситизацией, которая определяется как возрастание чувствительности ноцицептивных нейронов к нормальным входным импульсам и/или усиленный ответ на нормальный подпороговый стимул [10].

Периферическая сенситизация – это возрастание чувствительности и снижение порогов периферических ноцицептивных нейронов при стимуляции их рецептивных полей. Периферическая сенситизация не выходит за пределы поврежденных тканей, примером может служить снижение порогов и аллодиния при избыточной инсоляции (солнечный ожог). Как правило, феномен периферической сенситизации хорошо распознается в клинической практике, чего нельзя сказать о центральной сенситизации.

Центральная сенситизация – возрастание чувствительности (ответной реакции) ноцицептивных нейронов центральной нервной системы (ЦНС) на нормальные или подпороговые афферентные стимулы. Центральная сенситизация может возникать как следствие слабости эндогенной системы контроля боли (антиноцицептивной системы). При этом функциональное состояние периферических ноцицептивных нейронов может быть нормальным и функциональные изменения могут касаться только центральных нейронов.

Врачу важно уметь распознать клинические признаки центральной сенситизации:

- **Аллодиния** (неверно зачастую называемая гипералгией) – восприятие неболевых стимулов (легкие прикосновение, давление, растяжение) как болевых. При мигрени центральная сенситизация может проявляться усилением боли в ответ на свет, запахи.
- **Итералгезия** (чрезмерная боль, реакция на боль в ответ на болевой стимул).
- **Распространение боли в стороны от места стимуляции** (например, при прессуре миогенной триггерной зоны, тригеминальной и постгерпетической невралгии).
- **Постстимульная боль.** Нередко пациенты после диагностической пальпации жалуются на то, что продолжают испытывать боль в месте исследования. Иногда после некорректно проведенного массажа пациенты отмечают значительное усиление боли и сохранение ее в течение некоторого времени.
- **Наличие в описании боли дескрипторов, характерных для нейропатической боли** (пощипывающая, жгущая, колющая, пульсирующая).

Постулат VI. Наличие центральной сенситизации должно быть своевременно диагностировано, препараты для снижения центральной сенситизации должны быть вовремя назначены (например, тизанидин, бензодиазепины, антидепрессанты). Для предотвращения центральной сенситизации пациент должен получать соответствующую терапию так скоро, как это возможно!

VII. Миорелаксанты или анальгетики центрального действия

В современной практике лечения боли используются препараты, именуемые миорелаксантами, к ним относят тизанидин, баклофен, флупиртин и толперизон. Следует признать, что термин «миорелаксанты» не совсем верен в данном случае, так как эти препараты не действуют в области нервно-мышечного синапса и не вызывают релаксации мышц, как истинные миорелаксанты, используемые в анестезиологии. Точкой приложения этих препаратов являются нейроны ЦНС, а «миорелаксирующий» эффект проявляется снижением рефлекторного напряжения мышц, возникающего в ответ на боль. Таким образом, по своей сути перечисленные препараты являются анальгетиками центрального действия.

Выбор препарата остается за врачами, обосновывается эффективностью, доступностью, безопасностью, а также наличием рекомендаций профессиональных сообществ. Из перечисленных препаратов тизанидин и баклофен рекомендуются для лечения боли в спине Европейскими медицинскими сообществами и одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) [11–14].

Тизанидин в РФ известен под торговыми наименованиями Сирдалуд и Сирдалуд МР. Механизм действия Сирдалуда заключается в подавлении болевой (ноцицептивной) трансмиссии на уровне спинного и головного мозга. Важной особенностью препарата является то, что механизм его действия хорошо изучен. Сирдалуд, являясь агонистом пресинаптических α_2 -рецепторов, подавляет секрецию возбуждающих аминокислот (глутамат и аспартат) – медиаторов проведения ноцицептивных сигналов. Кроме того, Сирдалуд оказывает выраженное влияние на спастичность за счет угнетения расторможенных спинальных полисинаптических рефлексов и торможения нисходящих путей, в частности от голубоватого пятна к спинальным нейронам [15].

Хорошо известными клиническими эффектами Сирдалуда являются:

- **Анальгетический.** Тизанидин всасывается быстро и почти полностью. Время наступления максимальной концентрации в плазме – 1 ч после приема препарата. Среднее значение периода полувыведения тиза-

нидина из системного кровотока составляет 2–4 ч. Прием Сирдалуда быстро и эффективно приводит к снижению боли.

- **Седативный.** Снижение секреции возбуждающих аминокислот в ЦНС сопровождается развитием седативного эффекта, который у большинства пациентов, особенно с хронической болью, является весьма желательным (улучшение сна, снижение эмоционального напряжения, тревожности).
- **Гастропротективный.** Показано, что одновременный прием НПВП и Сирдалуда лучше переносится и имеет меньшее число гастроосложнений, чем монотерапия только НПВП [16].

Кроме обычной формы Сирдалуда доступна форма длительного высвобождения – Сирдалуд МР (капсулы с модифицированным высвобождением 6 мг). Эта форма препарата имеет иную фармакокинетику: среднее значение максимальной концентрации достигается в течение 8,5 ч. Длительное высвобождение тизанидина из лекарственной формы капсулы с модифицированным высвобождением обуславливает «смягченный» фармакокинетический профиль, что обеспечивает поддержание стабильной терапевтической концентрации тизанидина в плазме крови на протяжении 24 ч [17].

Когда и как назначать Сирдалуд? Сирдалуд следует назначать сразу же, как врач примет решение о возможности анальгетической терапии (т.е. лечение не помешает диагностическому поиску). Если используется Сирдалуд, то титрование дозы целесообразно начинать с 1 мг в вечернее время, увеличивая дозировку по 1 мг каждые 2–3 дня до достижения оптимального терапевтического эффекта.

Назначать Сирдалуд совместно с НПВП или отдельно? Целесообразно одновременное назначение НПВП (например, Найз или Найзилат) и Сирдалуда, при этом возникает блокирование ноцицептивного потока как на периферии в области повреждения (сустав, мышца, межпозвонковый диск и т.д.) за счет подавления синтеза и секреции альгогенов, так и в ЦНС за счет снижения возбудимости ноцицептивных нейронов. Кроме того, гастропротективный эффект Сирдалуда позволит снизить возможные нежелательные эффекты НПВП.

В каком порядке отменять препараты? При достижении стойкого анальгетического эффекта в первую очередь следует отменить НПВП, а прием Сирдалуда продолжить в течение того периода времени, которое определит лечащий врач.

Когда назначать Сирдалуд МР? Согласно зарегистрированным показаниям Сирдалуд МР назначается при спастичности скелетных мышц при неврологических заболеваниях. В нашей практике он показал себя весьма эффективным препаратом при лечении боли, ассоциированной со спастичностью у пациентов, которые перенесли инсульт [18]. Таким образом, Сирдалуд МР целесообразно включать в программу лечения спастичности, особенно ассоциированной с болью (постинсультная реабилитация, последствия травм ЦНС, операций на спинном и головном мозге). Следует помнить, что в раннем восстановительном периоде инсульта НПВП имеют невысокую эффективность, которая снижается по мере увеличения срока от события, повредившего ЦНС. Чем более длительный срок прошел от повреждающего события (инсульт, травма и т.п.), тем большее значение имеет Сирдалуд (Сирдалуд МР) и меньшее – НПВП.

Постулат VII. Для повышения эффективности анальгетической терапии при ноцицептивной боли целесообразно одновременное воздействие на периферические механизмы боли (НПВП) и центральную модуляцию (Сирдалуд). Такая мультимодальная анальгезия позволяет более быстро и эффективно устранить боль, минимизировать ее последствия.

VIII. Соблюдение зарегистрированных показаний

Выводя на рынок препарат, производитель регистрирует показания (заболевания или синдромы), при которых его возможно использовать. Также производителем определяются пути введения, дозировка и другие ограничения в применении. Однако нередко в дальнейшем либо сам производитель, либо медицинские сообщества, либо отдельные специалисты предлагают врачам выходить за пределы зарегистрированных показаний, так как препарат может быть эффективен и при лечении иных состояний и заболеваний. Это называется назначением препарата за пределами зарегистрированных показаний, или «off label use» (в зарубежных странах). К нему относится [19]:

- назначение препарата по незарегистрированным показаниям;
- незарегистрированным способом введения;
- в незарегистрированной дозировке;
- в незарегистрированной возрастной группе.

В разных странах надзор за соблюдением зарегистрированных показаний и ограничительные меры имеют свои особенности. Следует отметить один важный факт: при ухудшении здоровья пациента возможно рассмотрение вопроса о причинах, в том числе и возможного вреда, причиненного лекарственным препаратом. Руководствоваться в данной ситуации следует законодательством РФ.

Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», глава 13, статья 98: «Медицинские организации, медицинские работники и фармацевтические работники несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации за нарушение прав в сфере охраны здоровья, причинение вреда жизни и/или здоровью при оказании гражданам медицинской помощи».

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 12.03.2014) «Об обращении лекарственных средств», глава 15, статья 68: «Нарушение законодательства Российской Федерации при обращении лекарственных средств влечет за собой ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации».

Статья 69: «Производитель лекарственного препарата обязан возместить вред, причиненный здоровью граждан вследствие применения лекарственного препарата, если доказано, что: 1) *лекарственный препарат применялся по назначению в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата* и причиной вреда явился ввод в гражданский оборот недоброкачественного лекарственного препарата». (Прим. – курсив автора.)

Таким образом, если медицинский работник назначил лекарственный препарат не в соответствии с инструкцией по его применению, ответственность производитель препарата не несет. Кому в этой ситуации будет адресован иск? Во избежание юридических коллизий врачам следует руководствоваться Государственным реестром лекарственных средств, который «содержит перечень лекарственных препаратов, прошедших государственную регистрацию, перечень фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных препаратов, и следующую информацию: <...> е) показания и противопоказания к применению лекарственного препарата».

В контексте обсуждаемой темы (лечения боли) врачам следует помнить, что не все НПВП имеют равнозначные зарегистрированные показания. Например, любой вид ноцицептивной боли зарегистрирован для таких препаратов, как Кеторол, Найз, Найзилат. Иные НПВП могут иметь другие зарегистрированные показания.

Постулат VIII. Строгое соблюдение зарегистриро-

ванных показаний для назначаемого препарата согласно информации в Государственном реестре лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Иными словами, в сформулированном врачом диагнозе должны быть зарегистрированные для рекомендуемого/назначаемого препарата показания.

IX. Оценка возможных нежелательных явлений и их минимизация

К сожалению, лекарственные препараты в некоторых случаях оказывают побочные эффекты, которые связаны с механизмом их лечебного воздействия. НПВП являются одними из самых широко используемых рецептурных и безрецептурных препаратов. Следует помнить, что в зависимости от селективности к циклооксигеназе-2 они могут иметь разный профиль побочных эффектов: селективные НПВП имеют больший риск кардиоваскулярных осложнений (тромбозы, инфаркт миокарда), неселективные – больший риск желудочно-кишечных осложнений (язвы, кровотечения) [20].

Одним из вариантов повышения безопасности неселективных НПВП является снижение гастроинтестинальных побочных эффектов, так как их кардиальные осложнения невелики. Одним из вариантов такого препарата является амтолмитин гуацил – Найзилат. Он относится к классу НПВП, высвобождающих оксид азота (NO-НПВП). Особенностью действия препарата является то, что он стимулирует увеличение синтеза NO в стенке желудка. NO является атипичным мессенджером межклеточных взаимодействий, свободно проходящим через синапсы в обоих направлениях (в отличие от обычных нейромедиаторов). В стенке желудка амтолмитин гуацил индуцирует увеличение синтеза NO, что влечет за собой вазодилатирующий эффект, стимуляцию выработки слизи и бикарбонатов, снижение адгезии нейтрофилов и лейкоцитов к эндотелию сосудов. Эти процессы и обеспечивают гастропротективный эффект Найзилата.

Постулат IX. Для минимизации риска побочных эффектов следует: строго следовать инструкции производителя; назначать НПВП в минимально эффективной дозе, минимально необходимый период времени; при высоком риске кардио- и гастроосложнений использовать опиоидные анальгетики.

X. Количественная оценка боли

Все медицинские параметры врачи стараются определить в цифровом формате (артериальное давление, объем легких, рост, масса тела, биохимические компоненты крови, когнитивные функции и т.д.). Без количественного определения того или иного параметра невозможно оценивать динамику состояния пациента и эффективность проводимой терапии. Для оценки боли существуют специальные шкалы и опросники [21], используя которые врач может документировать динамику боли, ее уменьшение или ослабление в цифровом выражении. Общепринятых критериев эффективности лечения боли нет, но можно сослаться на Европейские рекомендации по лечению нейропатической боли, согласно которым эффективным считается лечение, если боль уменьшилась на 30% и более.

Постулат X. Для мониторинга состояния пациента и эффективности лечения необходима количественная оценка боли с помощью шкал и/или опросников.

Литература

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль*. 2008; 3: 24–32.

2. Landmark T, Romundstad P, Dale O et al. Estimating the prevalence of chronic pain: validation of recall against longitudinal reporting (the HUNT painstudy). *Pain* 2012; 153 (7): 1368–73.
3. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011; 11: 770 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/770>).
4. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ситнова М.А. Анализ ошибок лечения боли в общепедиатрической практике. X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. Материалы съезда. Нижний Новгород, 2012; с. 650–1.
5. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (4): 365–75.
6. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. Клин. рекомендации. Под ред. Н.Н.Яхно. 2-е изд., испр. и доп. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014.
7. <http://www.merriam-webster.com/medlineplus/placebo>.
8. <http://www.merriam-webster.com/medlineplus/placebo%20effect>.
9. <http://www.merriam-webster.com/medlineplus/nocebo>.
10. IASP Taxonomy. <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber>
11. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Боль: патогенез и методы лечения. *Рос. журн. боли*. 2010; 2: 35–9.
12. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3 European guidelines for the management of

- acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): s169–s191.
13. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C et al. COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Chapter 4 European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): s192–s300.
14. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>).
15. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=cupdalud>
16. Sirdalud Ternel in Asia-Pacific Study Group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms. *Current Therapeutic Research* 1998; 59 (Issue 1): 13–22.
17. <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=1649&t=&isOld=1>
18. Есин Р.Г., Ситнова М.А., Есин О.Р. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения. *Практич. медицина*. 2014; 2 (78): 48–51.
19. Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use – Rethinking the Role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358: 1427–9.
20. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–42.
21. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ломфуллина Н.З., Васягина А.С. Постулаты диагностики и лечения боли. Руководство для врачей. Изд. 3-е, доп. Казань: ИИЦУДП РТ, 2014.

Мультимодальная терапия рецидивирующей боли в спине (описание клинического случая)

О.В.Воробьева
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Боли в спине (БС) – одна из самых дорогостоящих для общества проблем в индустриальных странах. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудовой возраст 35–55 лет. У 60% болевой эпизод регрессирует спустя 6 нед, у 80% – спустя 12 нед, у оставшейся части пациентов прогноз менее благоприятный [1]. Именно на эту меньшую часть пациентов (20%) приходится большая часть (60–75%) ресурсов здравоохранения, затрачиваемых на ведение пациентов с БС. БС – самая частая причина потери трудоспособности у лиц старше 45 лет [2]. Например, в США ежегодно у 3–4% людей в популяции периодически нарушается трудоспособность из-за БС, а 1% лиц трудоспособного возраста полностью прекращают профессиональную деятельность [3]. Более того, хроническая БС – третья по частоте причина проведения дорогостоящих интервенционных манипуляций [3].

Обычно острая БС рассматривается под диагностической рубрикой «неспецифическая боль» в связи с трудностью идентификации первичного источника боли в обыденной клинической практике. Чаще всего острая боль связана с травматизацией разных сенситивных к боли структур позвоночника и окружающих его тканей, включая межпозвонковый диск, фасеточные суставы, спинальную мускулатуру и поддерживающий связочный аппарат. В качестве источника хронической боли часто априори предполагается дегенеративный процесс позвоночного столба, но контролируемые исследования демонстрируют отсутствие связи или минимальную связь между клиническими симптомами и патоморфологическими находками, свидетельствующими о дегенеративном процессе [4, 5]. Например, грыжа диска рассматривается как в высшей степени популярная причина хронической боли, но в

то же время обычным явлением становятся асимптомные грыжи, диагностируемые при компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5, 6]. Безусловно, роль участия механического фактора в формировании хронической боли завышается, в то время как роль психосоциальных факторов игнорируется. Неверная интерпретация патологических механизмов формирования хронической боли лежит в основе неадекватной терапевтической тактики и низкого терапевтического эффекта.

Факторы риска развития хронической БС

БС значительно чаще страдают лица, проживающие в индустриальных странах. В то же время не обнаружено каких-либо генетических факторов, которые способствовали бы этническим или расовым различиям в развитии дегенеративного процесса позвоночника. Заболеваемость среди мужчин и женщин приблизительно одинаковая, но в популяции старше 60 лет женщины чаще предъявляют жалобы на БС. Пик заболеваемости приходится на средний возраст и снижается в более старших возрастных группах, когда дегенеративные изменения в позвоночном столбе становятся универсальными. Согласно эпидемиологическим исследованиям ряд факторов, включая очень высокий рост, курение и ожирение, может способствовать развитию БС у индивидуума. Однако исследовательские работы не подтверждают, что рост, масса тела или особенности строения тела напрямую связаны с риском микротравматизации позвоночного столба и окружающих его структур. Слабость мышц, разгибающих торс, по сравнению со сгибателями является фактором риска люмбаго. Фитнес способствует более быстрому регрессу боли и возвращению к профессиональной

деятельности, но не влияет на уровень заболеваемости. Одним из возможных объяснений значительного преувеличения БС среди лиц, проживающих в индустриальных странах, может служить профессиональный фактор. Безусловно, факторы риска, связанные с профессиональной занятостью, трудно определяемы, потому что включают как физическое воздействие на позвоночный столб, так и психосоциальное воздействие на индивидуума.

Если биомеханический фактор, связанный с тяжелой физической работой, постоянно находится в фокусе внимания врача и самого пациента, то психосоциальные факторы часто игнорируются как врачом, так и пациентом. Это приводит к недооценке рисков пролонгирования боли у этой категории больных и снижает качество лечения. Хронические профессиональные стрессоры способствуют развитию тревоги и/или депрессии, которые являются важнейшими факторами хронизации боли. Связанные со стрессом симптомы включают мышечное напряжение, которое в свою очередь может стать причиной БС [7]. Кроме того, профессиональный стрессор может препятствовать восстановлению мышечно-скелетного баланса в первую очередь из-за физической инертности. Снижение физической активности является независимым фактором, ассоциированным с БС и ее хронизацией [8].

Негативные мысли, ожидания, убеждения оказывают влияние на настроение и стимулируют так называемое неадаптивное болевое поведение. Основные черты такого типа поведения – чрезмерная зависимость от приема анальгетиков, малоподвижный образ жизни (больной может большую часть времени проводить в постели), ограничение социальных контактов. Медицинская помощь часто играет ключевую роль в развитии болевого поведения. Врачи нередко рекомендуют пациентам ограничить физическую активность, использовать опору при ходьбе, а родственники пациента поощряют и поддерживают такое поведение. Среди больных, пользующихся безусловной поддержкой родных и сталкивающихся с гиперопекой, интенсивность боли выше, а болевое поведение встречается чаще, чем в группе, лишенной этой поддержки. Болевое поведение становится не только следствием хронической боли и инвалидизации, но и может появляться значительно раньше, отражая процесс хронизации боли. Таким образом, эмоциональный статус пациента, страдающего от боли, требует непосредственного внимания со стороны врача.

Значимое влияние профессионального фактора на развитие хронической БС предполагает необходимость учета этого фактора в терапевтической тактике.

Идентифицированные факторы риска развития хронической БС неспецифичны и характерны для большинства психосоматических заболеваний, индустриальных стран, в частности заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это является одной из причин высокой коморбидности между хронической БС, гиперто-

нической болезнью, сахарным диабетом. Среди сопутствующих болезней у лиц, страдающих БС, устойчиво тройку первенства держат гипертоническая болезнь, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца. Более того, у 2/3 пациентов имеется не одно, а как минимум два и более хронических заболевания, у 43% больных – три и более хронических болезни. Безусловно, эти эпидемиологические данные должны учитываться клиницистами при назначении терапии. Также фокус внимания должен быть направлен на возможное негативное влияние анальгетического лечения на коморбидные состояния.

Клинический случай

Иллюстрацией изложенных положений служит наблюдаемый нами клинический случай. Пациентка К., 49 лет, служащая, на протяжении последних 2 лет страдает рецидивирующей БС. Боль локализуется билатерально в области поясницы, иногда иррадирует по задней поверхности правого бедра. Интенсивность боли варьирует от 2 до 7 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале в зависимости от уровня физической активности. Пациентка сообщила, что впервые боль в пояснице появилась у нее 2 года назад во время прогулки в парке, когда случайно оступилась. Лечилась амбулаторно, боли сохранялись около месяца. В дальнейшем периодически возникала боль в пояснице обычно после физической нагрузки, в результате чего начала ограничивать двигательную активность. Лечилась самостоятельно, принимала препараты и использовала аппликации гелей по рекомендации фармацевта, однако даже в периоды, свободные от боли, ощущала напряжение в пояснице. По мнению пациентки, интенсивность проявляющихся симптомов постепенно возрастала, особенно в последние 6 мес, предполагает, что из-за боязни потерять работу недостаточно уделяла внимание лечению спины.

Пациентка страдает гипертонической болезнью на протяжении последних 5 лет, дислипидемией, которая выявлена около 3 лет назад, индекс массы тела – 29. Получает эналаприл в течение 2 лет, тромбо асс и аторвастатин около года. Курит с 25 лет. Наследственность со стороны матери отягощена сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Настоящий эпизод боли развился около 2 нед вне связи с физической нагрузкой. Пациентка жалуется на усиление боли до 7 баллов в положении сидя свыше 30 мин, что мешает ей управлять автомобилем. Боль уменьшается до 3–4 баллов через несколько минут в положении лежа. Она испытывает трудности при ходьбе, боль достигает 5–6 баллов при прохождении 100–150 м, из-за чего ограничила двигательную активность. Описывает болевые ощущения как тупую, глубокую, ноющую боль, похожую на усиливающееся давление. Сон пациентки не нарушен, ее состояние утром лучше, чем в вечернее время, и зависит от объема физической нагрузки в течение дня. Пациентка

Таблица 1. Данные неврологического/ортопедического осмотра пациентки К.

- Боль и ограничение размаха движения при выпрямлении позвоночника
- Боль и ограничение размаха движения при латеральной флексии
- Симптом Ласега справа – позитивный 40° (боль по задней поверхности бедра до подколенной ямки)
- Симптом Ласега слева – негативный
- Неврологических знаков нет
- Болезненность при пальпации паравerteбральной зоны больше справа в области поясницы
- Повышенный тонус квадратных мышц поясницы (D>S), длинных мышц спины

Таблица 2. Механизмы, обеспечивающие хроническую БС

Нейрофизиологические	Психологические	Барьеры к выздоровлению
• Периферические • Центральные	• Поведенческие • Когнитивно-аффективные	• Медицинские • Психологические • Социальные

оценивает свое состояние как тяжелое, высказывает пессимистические мысли о прогнозе заболевания.

Результаты неврологического/ортопедического осмотра пациентки суммированы в табл. 1.

MPT поясничного отдела позвоночника демонстрирует картину дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника; дорзальных протрузий Т12/L1; L3/L4 дисков. МР-признаки деформирующего спондилеза на уровне сегментов L4–S1, деформирующего спондилоартроза на уровне сегментов L1–S1.

Клинически и на основании осмотра у пациентки можно предполагать поражение заднего сегмента позвоночника и связанных с ним структур. Клинические симптомы указывают на поражение фасеточных суставов и, по-видимому, вторичное вовлечение мышц поясницы. МРТ-данные не противоречат клиническому диагнозу. Имеющаяся у пациентки боль следует отнести к ноцицептивному типу боли. Волнообразное течение болевого синдрома на протяжении 2 лет свидетельствует о тенденции к хронизации боли. Обращает на себя внимание неадаптивное болевое поведение пациентки.

Терапия

Наиболее успешная тактика ведения пациентов, страдающих хронической болью, базируется на оценке патофизиологических составляющих, которые участвуют в формировании боли. В развитии хронической БС участвуют физиологические, психологические и психосоциальные механизмы, которые в свою очередь включают разные субкатегории (табл. 2).

Длительное воздействие повреждающего фактора приводит к усилению периферической ноцицепции (сенситизация болевых рецепторов и нервных волокон). Благодаря этой периферической сенситизации минимальные болевые или даже нормальные сенсорные стимулы воспринимаются обостренно. Более того, высвобождение альгогенных субстанций из поврежденной ткани может индуцировать нейрогенные, биохимические, воспалительные и вазальные эффекты, которые активируют или повышают чувствительность болевых рецепторов. Периферическая ингибция, механизм редукции интенсивности афферентного болевого сигнала также могут нарушаться.

Основная цель рациональной фармакотерапии хронической БС – воздействие на периферические и центральные генераторы боли. Первой ступенью лечения является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9]. НПВП обладают анальгетическим и противовоспалительным эффектами, которые реализуются благодаря редукции провоспалительных медиаторов, участвующих в патологической сенситизации. Многочисленные контролируемые исследования подтверждают эффективность НПВП в редукции симптомов при острой БС. В отношении хронической БС доказательная база ограниченная, тем не менее полезность этих препаратов в комплексном лечении хронической боли признается большинством исследователей.

Как правило, при хронической БС используются более продолжительные курсы НПВП, чем при острой боли, что в первую очередь обусловлено длительным воздействием повреждающего фактора и персистированием альгогенных субстанций (провоспалительные простагландины). При планировании относительно продолжительных курсов НПВП для лечения хронической боли в первую очередь в фокусе внимания клинициста должен быть спектр безопасности препарата [10]. Также на выбор препарата оказывает влияние коморбидная соматическая патология.

В представленном клиническом случае пациентке показано назначение НПВП. Однако у больной

имеются ограничения (прием ацетилсалициловой кислоты, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, наличие васкулярных факторов риска), требующие осторожного использования НПВП. Пациентке был назначен Нимесил® (нимесулид) 200 мг/сут в два приема на 14 дней в сочетании с омепразолом 20 мг/сут. Также для больной была разработана индивидуальная нелекарственная программа, включающая лечебную гимнастику, модификацию посадки в период вождения, релаксирующий массаж мышц спины. Дополнительно рекомендована когнитивно-поведенческая терапия.

Наилучшим спектром безопасности в отношении токсического влияния НПВП на желудочно-кишечный тракт обладают селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Среди этих препаратов широкое использование в России получил нимесулид. Препарат был разработан компанией Helsinn Healthcare в 1980 г. Нимесулид введен в клиническую практику в 1985 г. и в настоящее время зарегистрирован более чем в 50 странах. В 1994 г. окончательно была доказана селективность нимесулида в отношении преимущественного ингибирования ЦОГ-2 при значительно меньшем влиянии на ЦОГ-1, что обеспечивает низкую гастротоксичность препарата. Эта отличительная особенность нимесулида позволила рассматривать его как первый препарат нового класса НПВП-селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Согласно сравнительным исследованиям нимесулид превосходит или как минимум столь же эффективен, как и классические НПВП в отношении большинства болевых синдромов, включая мышечно-скелетные БС, миофасциальные болевые синдромы, ревматоидный артрит, остеоартроз, послеоперационные боли, дисменорею, зубную боль и воспалительные состояния. Вероятно, мощный анальгетический эффект нимесулида частично обусловлен дополнительными ЦОГ-независимыми эффектами. Например, нимесулид влияет на продукцию/действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, что может усилить противовоспалительный и анальгетический эффект и потенциально редуцировать вероятность гастроинтестинальной язвенности [11]. Уникальное свойство, выделяющее нимесулид из всех НПВП, – это его ингибирующее влияние на цитокины. В частности, показано, что нимесулид ингибирует фактор некроза опухоли α , который участвует в поддержании гипералгезии. Дополнительным преимуществом нимесулида является быстрое развитие анальгетического действия [12]. Кроме того, нимесулид в спектре своего механизма действия имеет ингибицию интерлейкина-1 β , ингибицию апоптоза хондроцитов, подавление активности металлопротеаз, что позволяет обсуждать антиоксидантные свойства препарата. Эти дополнительные механизмы действия нимесулида обуславливают его высокое протективное действие в отношении хряща, что особенно важно для больных с поражением суставного аппарата позвоночника.

Эндоскопические исследования демонстрируют, что нимесулид значительно менее гастротоксичен, чем традиционные НПВП у здоровых лиц [13]. Большинство традиционных НПВП по химической структуре представляет собой кислоты, которые повышают проницаемость тонкого кишечника. Это является дополнительным, не связанным с подавлением синтеза простагландинов механизмом гастропатии [14]. Преимущества ЦОГ-2-селективных препаратов заключаются не только в сохранности эффектов ЦОГ-1, но также и в том, что ЦОГ-2-селективные агенты обладают слабыми кислотными свойствами, поэтому они не аккумулируются в слизистой оболочке желудка и кишечника. Нимесулид обладает чрезвычайно слабыми кислотными свойствами, благодаря чему практически не вызы-

вает диспепсии. Оптимальная доза нимесулида 100 мг 2 раза в день, именно в этом терапевтическом диапазоне препарат демонстрирует высокую эффективность и толерантность.

Особое внимание в настоящее время привлечено к потенциальному кардиоваскулярному риску, связанному с НПВП, в особенности с селективными препаратами. Сразу оговоримся, что НПВП – как индуцированный кардиоваскулярный риск – имеет значение только для лиц, страдающих кардиоваскулярными заболеваниями, и по фатальным последствиям значительно ниже гастроинтестинального риска. Концепция кардиоваскулярного риска, связанного с селективными ингибиторами ЦОГ-2, базируется на блокаде эндотелиальных простагландинов без блокады тромбоцитарного тромбоксана A_2 . Эта гипотеза постулирует, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 блокируют синтез вазкулярных простагландинов, при этом не нарушая синтез тромбоксанов, в связи с отсутствием влияния на ЦОГ-1. Может ли нарушение баланса между уровнем простагландинов и тромбоксанов объяснить все аспекты кардиоваскулярного риска? Конечно, нет. Эта гипотеза предполагает, что все ЦОГ-2-селективные агенты обладают одинаковым уровнем кардиоваскулярного риска (эффект класса), а традиционные НПВП не увеличивают риск атеротромботических событий. Однако данное теоретическое предположение не получило абсолютно никаких практических подтверждений. Напротив, в настоящее время получены убедительные клинические данные о том, что умеренное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений является класс-специфическим эффектом НПВП, не зависящим от их селективности к ЦОГ-2.

Во время применения терапевтических доз нимесулида преимущественно ингибируется лейкоцитарная ЦОГ-2 при незначительном влиянии на тромбоцитарную ЦОГ-1, что является, по-видимому, обоснованием клинических наблюдений отсутствия значительного эффекта нимесулида на систему гомеостаза [15]. Важно помнить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не конкурируют с ацетилсалициловой кислотой за ингибирование тромбоксанов, что позволяет рассматривать эту комбинацию как оптимальную в отношении кардиоваскулярной и гастроинтестинальной безопасности.

Проведено несколько исследований, подтверждающих отсутствие гипертензивного эффекта при кратковременном приеме препарата, с соблюдением терапевтических доз (200 мг/сут). Нимесулид может снижать гипотензивный эффект ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Именно поэтому совместный прием этих препаратов следует назначать с осторожностью, особенно для пожилых пациентов. Больные должны получать достаточное количество жидкости и тщательно контролировать артериальное давление после начала совместной терапии.

Неадаптивное болевое поведение – основной барьер к выздоровлению. Также сопутствующая депрессия оказывает негативное влияние на результаты лечения. Когнитивно-поведенческая терапия используется для

модификации неадаптивного ответа на боль. Когнитивно-поведенческая терапия основана на том, что мышление и поведение человека могут влиять на симптомы боли, тем самым ускоряя восстановление организма. Терапия фокусируется на смене мыслей о болезни, помогает использовать позитивные способы борьбы с недугом. Проспективные рандомизированные исследования демонстрируют преимущества комплексной когнитивно-поведенческой терапии и лечебной гимнастики перед программой лечебной гимнастики без когнитивной поддержки. Пациенты, получающие когнитивно-поведенческую терапию, быстрее возвращаются к профессиональной деятельности, используют меньше медикаментозных средств и испытывают более редкие эпизоды боли в последующем [16].

Литература

1. Andersson GBJ. Epidemiologic features of chronic low back pain. *Lancet* 1999; 354: 581–5.
2. Nachemson AL, Waddell G, Norland AL et al. Epidemiology of Neck and Low Back Pain, in: *Neck and Back Pain: The scientific evidence of causes, diagnoses, and treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; p. 165–87.
3. Andersson GBJ, Frymoyer JW. The epidemiology of spinal disorders, in: *The Adult Spine: Principles and Practice*. New York: Raven Press; 1997; p. 93–141.
4. Mooney V. Presidential address. International Society for the Study of the Lumbar Spine. Dallas, 1986. Where is the pain coming from? *Spine (Phila Pa 1976)* 1987; 12 (8): 754–9.
5. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994; 331 (2): 69–73.
6. Powell MC, Wilson M, Szypryt P et al. Prevalence of lumbar disc degeneration observed by magnetic resonance in symptomless women. *Lancet* 1986; 2 (8520): 1366–7.
7. Lundberg U. Psychophysiology of Work: Stress, Gender, Endocrine Response, and Work-Related Upper Extremity Disorders. *Am J Ind Med* 2002; 41: 383–92.
8. Kbruakborn S, Sritipsukho P, Siripakarn Y, Vachalathiti R. Prevalence and risk factors of low back pain among the university staff. *J Med Assoc Thai* 2010; 93 (Suppl. 7): S142–8.
9. Mens JM. The use of medication in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19 (4): 609–21.
10. Van Tulder MW, Koes BW, Malmivaara A. Outcome of noninvasive treatment modalities on back pain: an evidence-based review. *Eur Spine J* 2006; 15: S64–S81.
11. Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (Suppl. 1): 4–10.
12. Rainsford KD. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (6): 1161–70.
13. Bjarnason I. Effects of nimesulide and naproxen on the human gastrointestinal tract: a double-blind, crossover study. *Rheumatology* 1999; 38 (Suppl. 1): 24–32.
14. Bjarnason I, Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (Suppl. 1): 24–32.
15. Marbet GA, Yasikoff Strub ML, Macciocchi A et al. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 383–7.
16. Mayer J, Mooney V, Dagenais S. Evidence-informed management of chronic low back pain with lumbar extensor strengthening exercises. *Spine J* 2008; 8 (1): 96–113.



Роль вальпроатов в терапии эпилепсии сегодня

П.Н.Власов

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Настоящая статья написана в помощь практикующему неврологу. Общеизвестно, что терапия любого заболевания начинается лишь после постановки диагноза. Итак, сомнений в диагнозе относительно того, что у пациента истинная эпилепсия, у врача нет. Решив положительно этот принципиальный вопрос, врач задает самому себе следующий: «лечить или не лечить?». В случае олигоэпилепсии (единичные приступы с частотой 1 раз в несколько лет, особенно развивающиеся во сне) назначение противоэпилептического препарата (ПЭП) может быть отсрочено до сколь угодно длительного времени либо до ситуации, когда заболевание начинает прогрессировать. Если же приступы наблюдаются с определенной частотой и регулярностью либо эпилептиформная активность нарушает деятельность головного мозга (даже без эпилептических приступов – эпилептическая энцефалопатия 2-го типа по В.А.Карлову, 2010), то требуются незамедлительное назначение и постоянный прием ПЭП. Появление в последние десятилетия целого ряда «новых» ПЭП, с одной стороны, существенно расширило возможности терапии эпилепсий и эпилептических синдромов, а с другой – появилась проблема выбора из широкого спектра имеющихся в наличии ПЭП. Основными критериями применения того или иного ПЭП являются показатели «эффективность» и «переносимость», причем основополагающим критерием остается качество жизни пациента [14]. Одной из общих характеристик «новых» ПЭП является то, что они были синтезированы в результате целенаправленного синтеза; также постулируется лучшая переносимость последних. В то же время ряд проведенных ранее исследований свидетельствует о сопоставимой эффективности так называемых «базовых» (вальпроат и карбамазепин – КБЗ) и «новых» ПЭП. В этой связи возникает необходимость пересмотра роли базовых ПЭП на современном этапе развития эпилептологии, например по такому базовому препарату, как вальпроевая кислота – ВК (вальпроат, препараты ВК).

Введение

В практической работе эпилептолог опирается на имеющиеся сведения относительно эффективности ПЭП касательно определенного типа припадков и

формы эпилепсии, переносимости и безопасности с учетом механизма действия ПЭП, фармакокинетики, фармакодинамики, сопутствующей соматической патологии и др. Немаловажными преимуществами при выборе терапии являются разнообразие лекарственных форм и их стоимость. Однако постоянно следует помнить о том, что исходно невысокая стоимость ПЭП может быть многократно превышена за счет не прямых затрат, которые возникают при декомпенсации заболевания и включают оплату листа нетрудоспособности, госпитализацию, проведение дополнительных методов обследования и т.п., так как известно, что затраты на приобретение самого ПЭП составляют менее 5% от общего объема затрат на лечение эпилепсии. В связи с этим возникает проблема применения генериков, стоимость которых обычно ниже оригинального препарата, и в погоне за экономией средств в рамках программы государственных гарантий приобретаются генерические ПЭП. В силу ограниченности бюджета полностью отказаться от применения генериков не удастся, так как конкуренция не позволяет необоснованно завышать стоимость бренда. С другой стороны, клиническая эффективность и переносимость генерического препарата могут существенно отличаться. Как исход такой замены – обострение заболевания и ухудшение переносимости лечения в виде появления побочных эффектов более чем у 25% пациентов [7]. Особенно это важно в случае медикаментозной ремиссии. Российская противоэпилептическая лига не рекомендует любую замену ПЭП, особенно в случае достижения медикаментозной ремиссии заболевания [18], а врачу и пациенту всеми силами следует оберегать это состояние. Тем более что в Российской Федерации уровень ремиссий в ведущих эпилептологических центрах сопоставим с показателями в развитых странах (60–75%), а эпидемиологические исследования в целом приводят крайне низкий их процент (менее 15%) [9]. Вероятно, это свидетельствует о неадекватном выборе ПЭП. Вместе с тем более широкое применение в терапии эпилепсии такого базового препарата, как ВК, повышает показатели ремиссии пропорционально объему его назначения в структуре терапии разных стран [12, 22].

Таблица 1. Выбор ПЭП в соответствии с типом эпилептического припадков (по NICE, 2012; в руководстве ПЭП указаны в алфавитном порядке)

Тип припадков	1-я группа выбора	Дополнительный ПЭП	Другие ПЭП	ПЭП противопоказан
Генерализованный тонико-клонический	ВК, КБЗ, ЛТД, ОКБЗ	ВК, КЛБЗ, ЛТД, ЛТЦ, ТПМ		Если наблюдаются также абсансы или миоклонические типы: ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКБЗ, ПГБ, ТГБ, ФТ
Тонический или атонический	ВК	ЛТД	РУФ, ТПМ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКБЗ, ПГБ, ТГБ
Абсанс	ВК, ЛТД, ЭСМ	ВК, ЛТД, ЭСМ	ЗНС, КЛБЗ, КЛЗП, ЛТЦ, ТПМ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКБЗ, ПГБ, ТГБ, ФТ
Миоклонический	ВК, ЛТЦ, ТПМ	ВК, ЛТЦ, ТПМ	КЛБЗ, КЛЗП, ЗНС, ПЦТ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКБЗ, ПГБ, ТГБ, ФТ
Фокальный	ВК, ЛТД, ЛТЦ, КБЗ, ОКБЗ	ВК, ГБП, КБЗ, КЛБЗ, ЛТД, ЛТЦ, ОКБЗ, ТПМ	ВГБ, ЗНС, ЛКСМ, ПГБ, ТГБ, ЭКБЗ, ФБ, ФТ	

Примечание. ВГБ – вигабатрин, ГБП – габапентин, ЗНС – зонисамид, КЛБЗ – клобазам, КЛЗП – клоназепам, ЛКСМ – лаксамид, ПГБ – прегабалин, ПЦТ – пиратацетам, РУФ – руфинамид, ТГБ – тиагабин, ФТ – фенитоин, ФБ – фенобарбитал, ЭКБЗ – эсикарбазепин, ЭСМ – этосуксимид.

Таблица 2. Рекомендации ILAE (2013 г.) к назначению первой монотерапии в соответствии с типом приступов или эпилептическим синдромом (препараты даны в алфавитном порядке)

Тип припадков или эпилептический синдром	Уровень эффективности и доказательности
Взрослые с фокальной эпилепсией	Уровень А: ЗНС, КБЗ, ЛТЦ, ФТ
	Уровень В: ВК
	Уровень С: ВГБ, ГБП, ЛТД, ОКБЗ, ТПМ, ФБ
	Уровень D: КЛЗП, ПРМ
Дети с фокальной эпилепсией	Уровень А: ОКБЗ
	Уровень В: нет
	Уровень С: ВГБ, ВК, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФТ
	Уровень D: ЗНС, КЛБЗ, КЛЗП, ЛТД
Пожилые с фокальной эпилепсией	Уровень А: ГБП, ЛТД
	Уровень В: нет
	Уровень С: КБЗ
	Уровень D: ВК, ТПМ
Взрослые с первичными генерализованными тонико-клоническими приступами	Уровень А: нет
	Уровень В: нет
	Уровень С: ВК, КБЗ, ЛТД, ОКБЗ, ТПМ, ФТ, ФБ
	Уровень D: ВГБ, ГБП, ЛТЦ
Дети с первичными генерализованными тонико-клоническими приступами	Уровень А: нет
	Уровень В: нет
	Уровень С: ВК, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФТ
	Уровень D: ОКБЗ
Дети с абсансами	Уровень А: ВК, ЭСМ
	Уровень В: нет
	Уровень С: ЛТД
	Уровень D: нет
Доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками	Уровень А: нет
	Уровень В: нет
	Уровень С: ВК, КБЗ
	Уровень D: ГБП, ЛТЦ, ОКБЗ, СТМ
ЮМЭ	Уровень А: нет
	Уровень В: нет
	Уровень С: нет
	Уровень D: ВК ТПМ

Примечание. ПРМ – примидон, СТМ – сультам.

Механизм действия

ВК является препаратом с множественным механизмом действия: посредством воздействия на γ -аминомасляную кислоту, Ca^{2+} , K^{+} , Na^{+} -каналы [14, 27].

Общая характеристика

Широкое применение ВК в эпилептологии объясняется прежде всего его высокой эффективностью при разных типах припадков и формах эпилепсии [2, 28], хорошей переносимостью [8], возможностью быстрого подбора эффективной дозы [14], благоприятным фармакокинетическим профилем и профилем взаимодействия с другими ПЭП, множеством форм выпуска (оригинальный препарат Депакин®, Депакин® сироп, Депакин® Энтерик, Депакин® Хроно, Депакин® Хроносфера и Депакин® для внутривенного введения). Также важным свойством ВК является минимальный риск фармакодинамической аггравации (синоним – парадоксальное, т.е. непредсказуемое, утяжеление заболевания, несмотря на то что ПЭП назначен адекватно в соответствии с типом приступа и формой эпилепсии) [8, 21]. В этой связи особый интерес представляют формы пролонгированного действия с контролируемым высвобождением активного вещества – Депакин® Хроно и Депакин® Хроносфера, обеспечивающие ста-

бильную терапевтическую концентрацию в крови. Применение данных форм ВК приводит к отсутствию пиков концентрации, что минимизирует риск развития побочных эффектов, а постоянное нахождение концентрации препарата в пределах границ терапевтического уровня обеспечивает его устойчивую терапевтическую эффективность. В гранулированной форме ВК с пролонгированными свойствами (Депакин® Хроносфера) обладает рядом дополнительных положительных свойств: отсутствие проблем с проглатыванием препарата, а также меньшим раздражающим действием на слизистую желудка. Гранулированная форма позволяет вводить препарат с пищей, это особенно важно для пациентов, у которых затруднен контроль приема ПЭП (дети, пожилые). Депакин® для внутривенного введения оказался первым ПЭП для внутривенного введения в России. Отличительные свойства Депакина для внутривенного введения – его высокая эффективность [29] и простота применения вследствие того, что ВК в отличие от бензодиазепинов и барбитуратов не снижает уровень бодрствования, не оказывает гемодинамического влияния, не вызывает депрессии дыхательного центра. Описанные у ВК многообразные свойства, такие как нейропротективные и нейрорегуляторные, а также обеспечивающие рост и развитие нейронов, позволяют обоснованно говорить о собственно противосудорожном лечебном эффекте препарата [12]. Эти же свойства объясняют эффективность применения ВК при эпилепсии у детей и, в частности, при эпилептических энцефалопатиях. ВК обладает еще целым рядом благоприятных свойств: препарат эффективен при мигрени, активно используется в психиатрической службе для лечения и профилактики биполярных аффективных расстройств вне зависимости от типа нарушения аффекта при последнем эпизоде (маниакальное, депрессивное или смешанное), имеет выраженный нормотимический эффект [26], описаны противоопухолевые свойства [12]. Ярким примером того, что препарат чрезвычайно востребован, несмотря на появление за последние годы целого ряда новых ПЭП, является включение его в самые современные руководства по лекарственной терапии эпилепсии [1, 20, 28]. В табл. 1 отражено применение ПЭП при разных типах припадков.

Согласно рекомендациям Национального института качества медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence – NICE) препараты ВК входят в 1-ю группу выбора при следующих синдромах: детская абсансная эпилепсия или другие абсансные синдромы; ювенильная абсансная эпилепсия или другие абсансные синдромы; ювенильная миоклоническая эпилепсия – ЮМЭ; эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами; идиопатические генерализованные эпилепсии – ИГЭ; доброкачественная фокальная эпилепсия с центротемпоральными спайками; синдром Панайотопулоса – детской затылочной эпилепсии с поздним началом (тип Гасто); синдром Драве; синдром Леннокса–Гастро. В табл. 2 даны рекомендации Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy – ILAE) при выборе первой монотерапии на основании метаанализа.

При проведении метаанализа авторы статьи подчеркивают крайне малое количество исследований высокого уровня достоверности [20].

На практике при назначении терапии врач ориентируется на эпилептический синдром (идиопатические/криптогенные/симптоматические, фокальные/генерализованные, эпилептические энцефалопатии), так как в настоящее время прогноз для большинства эпилептических синдромов всесторонне исследован. Также следует учитывать особенности назначения препарата для особых групп пациентов (дети, беременные, пожилые).

Вальпроат при недифференцированной эпилепсии

Постановка диагноза формы эпилепсии/эпилептического синдрома не всегда бывает достижима вследствие ограниченности наших возможностей обследования либо противоречивости полученных результатов. Кроме того, не следует забывать о двойственной патологии (например, сочетание у одного пациента фокальной симптоматической и идиопатической генерализованной эпилепсии). Именно поэтому во всех случаях так называемой недифференцированной/неклассифицированной эпилепсии либо при формах заболевания, при которых врач затрудняется в ее идентификации, ВК следует признать препаратом выбора, доказавшим высокую эффективность, хорошую переносимость и наибольшую длительность удержания на препарате в сравнении с топираматом (ТПМ) и ламотриджином (ЛТД) [24].

Вальпроат при ИГЭ

В 1990-е годы ВК рассматривался как препарат выбора в терапии ИГЭ. На высокую эффективность ВК при всех формах ИГЭ (детской и юношеской абсансной эпилепсии, ЮМЭ и эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими судорожными приступами пробуждения) указывают авторитетнейшие российские [14, 16] и зарубежные авторы [20, 27, 28]. К сожалению, в практической работе постоянно приходится сталкиваться с неправильной диагностикой такой достаточно распространенной формы эпилепсии, как ЮМЭ. Нераспознавание данной формы эпилепсии приводит к тому, что невролог, как правило, назначает КБЗ, который противопоказан при ЮМЭ, это приводит к ятрогенному утяжелению течения заболевания, что является абсолютно недопустимым [14, 16].

Применение ВК в терапии фокальных эпилепсий

Вероятно, применение ВК в России при фокальной эпилепсии было впервые официально задокументировано при катамениальной эпилепсии в начале 1990-х годов. В те годы спектр ПЭП, доступных в России в практическом здравоохранении, был крайне ограничен. Такое свойство ВК, как отсутствие ферментиндукции цитохрома Р-450, и предопределило его эффективное применение при фокальной эпилепсии [6]. Последующие исследования с большой выборкой [2, 23] свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости ВК при применении препарата в качестве первой монотерапии при фокальной эпилепсии. Большое количество наблюдений, представленных в российском (1580 пациентов) и европейском (1988 больных) исследованиях, убедительно показало сопоставимость полученных результатов: ремиссия на протяжении 6 мес была достигнута у детей в 83,7% (VIPe), у взрослых в 72,7% (VIPe) и в 73,9% в российском исследовании в общей группе пациентов, начиная с 6-летнего возраста. Отмена в связи с непереносимыми побочными явлениями была проведена всего в 0,6% случаях из 1580 пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами были увеличение массы тела у 29 (1,8%) из 1580 пациентов, алопеция – у 28 (1,8%) и тремор – у 25 (1,5%). Агравация в европейском исследовании отмечена всего у 5 из 1988 пациентов. Авторы отметили высокий процент удержания на терапии – 1478 (93,5%) пациентов из 1580. Вальпроаты показали максимальную эффективность и минимальное количество нежелательных явлений при сопоставлении с ТПМ и КБЗ у детей при фокальной эпилепсии вне зависимости от локализации эпилептического очага [3–5].

Применение ВК особенно обосновано при идиопатических фокальных и аутосомно-доминантных формах эпилепсий, так как применение КБЗ при данных

Таблица 3. Психиатрические побочные эффекты у пациентов с эпилепсией на фоне применения ПЭП (по М. Mula, A. Kanner, B. Schmitz, S. Schachter, 2013)

Депрессия	Психоз	Раздражительность/эмоциональная лабильность
Барбитураты	ЭСМ	Фелбамат
ТГБ	ЛТЦ	ЛТД
ТПМ	ФТ (токсические уровни)	ЛТЦ
ВГБ	ТПМ	
ЗНС	ВГБ	
	ЗНС	

эпилепсиях может приводить к утяжелению имеющихся и возникновению других типов приступов вплоть до выраженного прогрессирования заболевания с развитием серии приступов и эпилептического статуса, а также задержки общего и речевого развития [11, 13].

Вальпроаты в лечении эпилептических энцефалопатий

Вальпроаты хорошо зарекомендовали себя в качестве препарата стартовой терапии при большинстве эпилептических энцефалопатий у детей, таких как ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном на электроэнцефалограмме (синдром Отахара), при злокачественных мигрирующих парциальных приступах младенчества, синдроме Леннокса–Гастро, синдроме Ландау–Клеффнера, эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом в фазе медленного сна и др. Исключением являются митохондриальные энцефалопатии, при которых вальпроаты не показаны, и наблюдалась агgravация приступов при определенных генетических мутациях [17].

Применение ВК у детей

Проблемы терапии эпилепсии в детском возрасте заключаются в многообразии форм патологии и полиморфизме клинических проявлений. Соответственно, диагноз по многим объективным и субъективным причинам (возрастные трудности клинической интерпретации симптомов, полиморфизм клинических проявлений, недостаточность инструментального и аппаратного обеспечения, квалификации специалистов) зачастую не может быть точно установлен на ранних этапах, что влечет за собой возможные ошибки в назначении ПЭП, неэффективность и даже ятрогенное отягощение заболевания. Следовательно, преимуществом пользуются ПЭП с широким спектром противоэпилептического влияния. Таким препаратом, подавляющим практически все основные типы припадков, является вальпроат (ВК), назначение которого позволяет добиться высокого процента ремиссий при хорошей переносимости и практическом отсутствии свойств агgravации [8, 14, 16]. Вальпроат оказался значительно эффективнее при сравнении с леветирacetамом (ЛТЦ) и окскарбазепином (ОКБЗ) при стартовой терапии эпилепсии у детей и взрослых [19].

Применение ВК у мужчин и женщин

Выбор препарата с учетом половой принадлежности пациента важен, так как эффективная терапия позволяет вести активный образ жизни без существенных ограничений. Принципиальных возражений против назначения вальпроата и длительного его применения у лиц мужского пола нет [14]. Более взвешенный подход требуется при назначении ВК лицам женского пола: вероятно, не следует назначать препарат пациентам с повышенным индексом массы тела, с осторожностью – при сопутствующей нейроэндокринной

патологии со стороны женской половой сферы, чрезвычайно взвешенный подход во время беременности (I триместр) из-за повышенного уровня тератогенеза [27] и снижения вербального IQ при применении матерями ВК во время беременности [25]. Проблема тератогенного влияния ВК заключается в том, что при выборе терапии необходимо взвешивать эффективность терапии ВК, применяемые дозы вальпроата и возможность альтернативного назначения ПЭП. На практике очень часто пациентки ставят в известность эпилептологов в том, что беременны, уже при сроках 8–12 нед, т.е. в период, когда основной гистооргано-генез уже произошел, и задачами команды неврологов, генетиков и акушеров являются ранняя диагностика и исключение врожденных пороков развития. Большим подспорьем при выборе суточной дозировки ВК с прогнозированием побочных явлений, тератогенного влияния, могут явиться фармакогенетические исследования, постепенно внедряющиеся во врачебную практику [10]. Для предотвращения побочных эффектов ВК во время беременности рекомендуется заранее готовить пациентку с коррекцией минимально эффективной дозы ВК, применением препаратов фолиевой кислоты (3–5 мг/сут) в период до зачатия и на протяжении I триместра беременности. Однако проблема очень многогранна, и исследования, проведенные в России, свидетельствуют о том, что в психофизическом развитии решающую роль играют не принимаемый во время беременности ПЭП, а социокультуральные условия развития ребенка [15]. В отношении прямого влияния ВК на развитие синдрома поликистозных яичников – данные противоречивы, до настоящего времени подтвердить либо опровергнуть это положение не представляется возможным, в частности, исследования, проведенные на нашей кафедре, и ряд других – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Израиле, – не подтвердили прямой роли ВК в развитии синдрома поликистозных яичников [30].

Применение ВК у пожилых

У пациентов среднего и пожилого возраста с сопутствующей соматической патологией оказываются эффективными среднетерапевтические и даже низкие дозы ВК. Врач должен учитывать сопутствующую патологию, ее влияние на течение эпилепсии, проводимую противоэпилептическую терапию, а также взаимодействие ПЭП между собой и с другими лекарственными средствами. В этой связи у пациентов данной группы перспективно применение препарата Депакин® Хроносфера. У пожилых пациентов часто бывает достаточным применение вальпроата в дозе 500 мг/сут однократно или 1000 мг/сут при одно/двукратном приеме. Преимущество препарата – возможность его назначения сразу с эффективной дозы, так как он обычно не требует титрования. Пациент не испытывает затруднений при его приеме (можно растворить в воде, соке или йогурте), что существенно повышает комплаентность и общую эффективность терапии. Чрезвычайно важными являются нормотимическое свойство ВК, а также отсутствие негативного влияния препарата на психическую сферу (табл. 3) [25].

Перевод на препараты ВК

На практике нередко возникает необходимость перевода с КБЗ либо барбитуратов на ВК (Депакин® Хроно, Депакин® Хроносфера). Мы рекомендуем на фоне постоянного приема первого ПЭП назначить ВК до средней терапевтической дозы (дети 30 мг/кг; взрослые 20 мг/кг) и дальнейшую отмену барбитуратов производить крайне медленно (уменьшать по 25% исходной суточной дозы – 1 раз в 1,5–2 мес). КБЗ уменьшаем также на 25% с периодичностью 1–2 нед в

зависимости от синдрома и исходной тяжести течения эпилепсии.

Заключение

Таким образом, можно смело констатировать, что вальпроат, несмотря на почти 50-летнюю историю эффективного клинического применения, в настоящее время является препаратом из первой группы выбора в лечении идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий у пациентов разных возрастных групп. Благодаря своему множественному механизму действия препарат эффективно применяется не только в эпилептологии. Существующие ограничения применения ВК минимальны: вальпроат следует с осторожностью применять в I триместре беременности; противопоказан в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий. Такие свойства ВК, как: широта действия – эффективность в отношении разных типов припадков и форм эпилепсии, хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, в том числе оригинальный препарат пролонгированного действия (Депакин® Хроно, Депакин® Хроносфера) и формы для внутривенного введения, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, – делают его незаменимым на современном этапе развития эпилептологии.

Литература

1. Агранович О.В., Белопасов В.В., Белоусова Е.Д. и др. Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (депакина). Заключение экспертного совета. Журн. невропатологии и психиатрии. 2010; 3 (2): 91–2.
2. Белоусова Е.Д. Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакин Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 3: 47–52.
3. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при височной медиальной эпилепсии у детей. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 4: 41–7.
4. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных затылочных эпилепсиях у детей. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 5: 39–44.
5. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных лобных эпилепсиях у детей. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 6: 58–65.
6. Власов П.Н. Катамениальная эпилепсия: клинические, нейрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 1993.
7. Власов П.Н., Орехова Н.В., Шагрова Е.В. Эффективность и переносимость пролонгированных форм вальпроатов при их вынужденной замене. Фарматека. 2008; 5 (159): 91–4.
8. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антоноук М.В., Филатова Н.В. Побочные эффекты вальпроатов. Клин. эпилептология. 2009. 1: 3–7.
9. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Хаузер В.А. и др. Эпидемиология эпилепсии в России. В кн.: Современная эпилептология. 2011; с. 77–84.
10. Дмитриенко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма противоэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Эпилепсия (Спецвыпуск). 2013; с. 31–8.
11. Ермоленко Н.А., Бучнева И.А., Захарова Е.И. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Эпилепсия. 2014; 1 (Спецвыпуск): 9–12.
12. Зенков Л.Р. Вальпроевая кислота в ретро- и перспективе. Неврал. журн. 2005; 6: 37–42.
13. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства (руководство для врачей). М.: МЕДпресс-информ, 2007.
14. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010.
15. Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В., Кожокару А.Б. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных

от страдающих эпилепсией матерей. Журн. неврологии и психиатрии. Эпилепсия. 2010; 3: 25–30.

16. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Системные решения, 2014.

17. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервисЛтд, 2011.

18. Рекомендации Экспертного совета Российской противозэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Журн. неврологии и психиатрии. Эпилепсия. 2011; 5: 23–4.

19. Bertsche A, Neining MP, Dabse AJ et al. initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. Eur J Pediatr 2014; 173: 87–92.

20. Glauser T, Ben-menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2013; 54 (3): 551–63.

21. Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures. does valproate have a lower potential? CNS drugs 2003; 17 (3): 633–40.

22. Hollingworth SA, Eadie MJ. Antiepileptic drugs in Australia: 2002–2007. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2010; 19: 82–9.

23. Jedrzejczak J, Kuncikova M, Magureanu S et al. VIPE study group an observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. Eur J Neurol 2008; 15: 66–72.

24. Marson AG, Al-kharusi AS, Alwaidh M et al. Sanad study group the sanad study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1016–26.

25. Meador KJ, Baker GA, Browning N. Et al cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009; 360 (16): 1597–605.

26. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the task force on therapeutic strategies of the ILAE commission on neuropsychobiology. Epilepsia 2013; 54 (1): 199–203.

27. Panayiotopolos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer 2010.

28. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: december 2013. Nice clinical guideline 137.

29. Trinka E, Hofer J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. CNS drugs. Doi 10.1007/s40263-014-0167-1

30. De Vries L, Karasik A, Landau Z et al. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. Epilepsia 2007; 48 (3): 470–7.

Клиника и хирургия последствий черепно-мозговой травмы

Л.Б.Лихтерман, А.А.Потапов, А.Д.Кравчук, В.А.Охлопков
НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАН, Москва

Посттравматическая патология головного мозга и черепа может проявляться уже в остром периоде, но главным образом в промежуточном и отдаленном периодах травматической болезни. Последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ) носят массовый характер и имеют четкую тенденцию к непрерывному накоплению. Они являются «труднорастворимым осадком», накапливающимся многие годы, и, по существу, определяют здоровье населения, гуманитарное, социальное и экономическое значение анализируемой проблемы.

Большая часть хронических больных неврологического, психиатрического, а также соматического профиля имеют травматический анамнез, страдая теми или иными последствиями ЧМТ. Достаточно сказать, что число инвалидов вследствие ЧМТ в России превышает 2 млн, США – 5,5 млн.

Впервые проведенные НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко зондажные эпидемиологические исследования выявили, что частота только хирургически значимых последствий ЧМТ составляет 15–18 новых случаев на 100 тыс. населения, или около 25 тыс. пострадавших в России ежегодно нуждаются в нейрохирургической помощи по поводу краниальной посттравматической патологии [1].

Клиническая классификация последствий ЧМТ

В основу разработанной в НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко классификации последствий ЧМТ положены следующие принципы:

- патогенез последствий;
- морфологический субстрат;
- клинические проявления.

Как известно, внутримозговое пространство занимают вещество мозга (≈85%), ликвор (≈10%) и кровь (≈5%), на которые, как и на твердые и мягкие покровы

головы, воздействует механическая энергия. Соответственно, рассматриваем 3 группы морфологических последствий ЧМТ:

- 1) тканевые:
 - мозговые (атрофия, рубцы, спайки и др.);
 - черепные (дефекты, остеолит, остеосклероз и др.);
- 2) ликвородинамические (дисциркуляция, дисрезорбция, ликворея, ликворомы и др.);
- 3) сосудистые (дисциркуляция, ишемия, тромбоз и др.).

С ними коррелируют 3 выделенные группы клинических форм последствий ЧМТ:

- 1) преимущественно тканевые;
- 2) преимущественно ликворные;
- 3) преимущественно сосудистые [2].

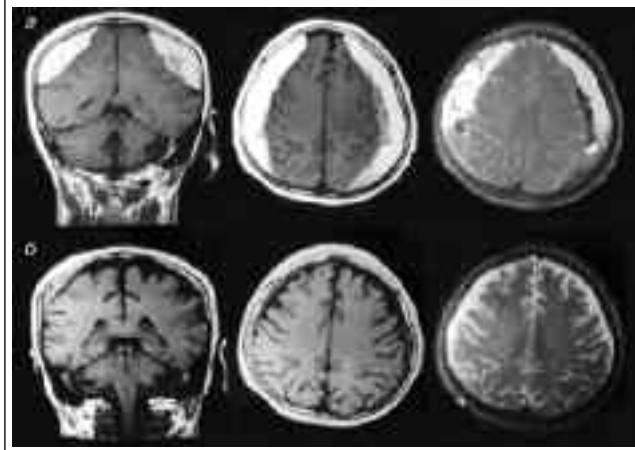
Мы выделили следующие **клинические формы тканевых последствий ЧМТ**:

- посттравматическая атрофия мозга:
 - локальная;
 - диффузная;
- посттравматический арахноидит;
- посттравматический пахименингит;
- оболочечно-мозговые рубцы:
 - без инородных тел,
 - с инородными телами;
- поражения черепных нервов;
- дефекты черепа;
- посттравматическая деформация черепа;
- сочетанные.

Клинические формы ликвородинамических последствий ЧМТ:

- гидроцефалия:
 - активная;
 - пассивная;
- порэнцефалия;
- менингоэнцефалоцеле;
- хронические гигромы;
- ликворные кисты;

Рис. 1. МРТ двусторонней ХСГ: а – во фронтальной и аксиальной плоскостях (в режиме T1 и T2) при поступлении; б – 2 мес спустя после двустороннего закрытого наружного дренирования – полное исчезновение ХСГ, с одной стороны, и небольшая остаточная ХСГ – с другой.



- ликворея:
 - без пневмоцефалии,
 - с пневмоцефалией;
- сочетанные.

Клинические формы сосудистых последствий ЧМТ:

- ишемические поражения;
- хронические гематомы;
- аневризмы:
 - истинные,
 - ложные;
- артериосинусное соустье:
 - каротидно-кавернозное соустье,
 - другие артериосинусные соустья;
- тромбоз синусов;
- сочетанные.

Конечно, в действительности тканевые, ликворные и сосудистые последствия ЧМТ часто сочетаются, однако выделение главного их слагаемого всегда существенно для тактики лечения, а также социальной защиты пациентов.

Все последствия ЧМТ, кроме того, следует разделить на собственно травматические и ятрогенные. Это практически важно; так, например, дефекты костей черепа в большинстве своем являются ятрогенными.

Понятно, что для каждой клинической формы последствий ЧМТ характерны свои симптоматика и динамика развития. Но целесообразно выделить общие для всех последствий ЧМТ ведущие посттравматические синдромы:

1. Неврологического дефицита.
2. Психических дисфункций.
3. Вегетативных дисрегуляций.
4. Эпилептический.

На основании изучения пато- и сааногенеза, клинического анализа с использованием комплекса методов нейровизуализации нами разработаны и внедрены в практику концептуальные подходы к лечению основных хирургически значимых последствий ЧМТ [3].

Хронические субдуральные гематомы

Посттравматическая хроническая субдуральная гематома (ХСГ) – инкапсулированное объемное кровоизлияние, располагающееся под твердой мозговой оболочкой (ТМО) и вызывающее местную и общую компрессию головного мозга.

ХСГ отличаются от острых и подострых травматических гематом отграничительной капсулой, определяющей все особенности их пато- и сааногенеза, клинического течения и тактики лечения. Капсула ХСГ обычно

различима и начинает функционировать спустя 2 нед после субдурального кровоизлияния. Этот срок и принят большинством авторов для отграничения хронических гематом от острых и подострых. Вместе с тем развитие и организация капсулы ХСГ – процесс, продолжающийся месяцы и годы.

Капсула хронических гематом состоит из соединительнотканых волокон и новообразованных тонкостенных сосудов. Содержимое полости ХСГ обычно представляет собой измененную кровь – жидкость темно-коричневого либо коричневатозеленого цвета с мелкими свертками фибрина. Замыкая содержимое ХСГ, капсула формирует относительно автономное образование, сосуществующее с другими слагаемыми внутричерепного пространства. Динамическое равновесие внутричерепных объемов легко нарушается под влиянием самых разных обстоятельств и факторов.

Объем ХСГ обычно увеличивается вследствие повторных микро- или макрокровоизлияний из неполноценных сосудов капсулы, чему способствует накопление продуктов деградации фибрина в полости гематомы.

Для ХСГ характерно конвекситально-парасагиттальное расположение с распространением на 2–3 доли или все полушарие. Примерно 1/10 часть ХСГ имеет двустороннее расположение. Объем ХСГ колеблется от 50 до 250 мл, чаще составляет 100–150 мл.

Наиболее часто ХСГ обусловлены ЧМТ. По нашим данным, она была причиной образования ХСГ у 80% больных. Далее следуют сосудистые катастрофы: разрывы артериальной аневризмы, кровотечение из артериовенозной мальформации или геморрагические инсульты.

Другими причинами образования ХСГ могут быть инфекционные заболевания, геморрагический диатез, гемофилия, токсические поражения, кровотечение из менингиом, ангиом и метастазов, краниоцеребральные диспропорции и др.

Следует указать, что порой ХСГ являются ятрогенными, особенно в связи с распространением шунтирующих операций.

На ХСГ приходится 1–7% всех объемных образований головного мозга: среди хирургически значимых церебральных кровоизлияний их удельный вес возрастает до 12–25,5% [4].

Главными причинами учащения ХСГ в последние годы являются распространенность ЧМТ и цереброваскулярных заболеваний. Существенную роль играет старение населения, что в связи с возрастной атрофией мозга, изменениями сосудистой системы, реологических свойств крови создает дополнительные предпосылки для формирования ХСГ. Аналогичное значение приобретают краниоцеребральные аномалии у детей. Определенную роль в учащении ХСГ играют алкоголизм и неблагоприятные воздействия на головной мозг и другие органы.

Раньше ХСГ диагностировали исключительно у лиц пожилого и старческого возраста. В настоящее время ХСГ значительно «помолодели» и часто встречаются у лиц молодого и среднего возраста, а также у детей.

Частота ХСГ в разных странах колеблется от 2 до 13 случаев на 100 тыс. населения в год, существенно повышаясь у лиц пожилого и старческого возраста.

Операции по поводу ХСГ становятся все более частыми в нейрохирургии.

Клиническая картина

«Светлый» промежуток при ХСГ может длиться неделями, месяцами и даже годами. Клиническая манифестация полиморфна. Наблюдается как постепенное развитие компрессионного синдрома, так и внезапное резкое ухудшение состояния больного до сопора и комы спонтанно или под влиянием разных дополнительных факторов (легкая повторная травма головы, перегревание на солнце, употребление алкоголя, простудные заболевания и др.). Клиническая картина при этом

может напоминать разные заболевания центральной нервной системы: доброкачественные и злокачественные опухоли мозга, инсульт, спонтанное субарахноидальное кровоизлияние, церебральный атеросклероз, энцефалит, эпилепсию и др.

В период развернутой клинической картины ХСГ часты изменения сознания в виде оглушения или аментивной спутанности с нарушением памяти, ориентировки. Головная боль имеет оболочечный оттенок. Может отмечаться притупление перкуторного звука над зоной расположения гематомы. Среди очаговых признаков ХСГ ведущий – пирамидный гемисиндром. Встречаются также речевые нарушения, гемипалезия, гемипарез и др. Большой удельный вес в клинике ХСГ имеет экстрапирамидная симптоматика (гипомимия, брадикинезия, общая скованность, повышение мышечного тонуса по пластическому типу, подкорковый тремор и др.), выходящая за пределы возрастных изменений. Нередко выявляются хоботковый и хватательный рефлекс, а также нарушения статики и походки.

В фазах клинической декомпенсации проявляется вторичная дислокационная среднетомозговая симптоматика (парез взора вверх, двусторонние патологические рефлексы, анизокория, спонтанный нистагм и др.).

При повозрастном анализе клиники ХСГ установлены следующие основные закономерности:

- обычное преобладание общемозговой симптоматики над очаговой во всех возрастных группах;
- изменение структуры общемозговых симптомов по мере увеличения возраста больных: от гипертензионных в детском, молодом и среднем возрасте до гипотензионных в пожилом и старческом, что связано с преобладанием в младших возрастных группах отека мозга и внутричерепной гипертензии, а в старших возрастных группах – его коллапса и внутричерепной гипотензии;
- повышение (с возрастом) роли сосудистых факторов в генезе симптомов при ХСГ, что вместе с инволюционными изменениями обуславливает большую частоту нарушений психики у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с младшими возрастными группами;
- преобладание двигательных нарушений среди очаговых симптомов. Степень их выраженности и устойчивости обычно усугубляется с возрастом больного.

Диагностика

Распознавание ХСГ основывается на тщательном анализе анамнеза (факт ЧМТ, даже легкой, внезапные ухудшения и выраженные ремиссии в течении заболевания) и клинической картины.

Наиболее адекватными современными методами распознавания ХСГ являются рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

КТ-синдром ХСГ характеризуется зоной измененной плотности (гиподенсивной, гиперденсивной либо гетероденсивной) между костями черепа и веществом мозга, имеющей серповидную форму и многодолевое или плащевое распространение. Типично отсутствие субарахноидальных щелей на стороне расположения гематомы, что особенно важно для диагностики изоденсивных ХСГ. При двусторонних гематомах конвексительные, субарахноидальные пространства не дифференцируются с обеих сторон, отмечаются сближение передних рогов боковых желудочков, а также изменение их талии и сближение задних рогов. КТ-синдром ХСГ порой может дополняться другими прямыми их признаками: феноменом седиментации, визуализацией капсулы гематомы, многокамерностью ее строения, наличием интрагематомных трабекул.

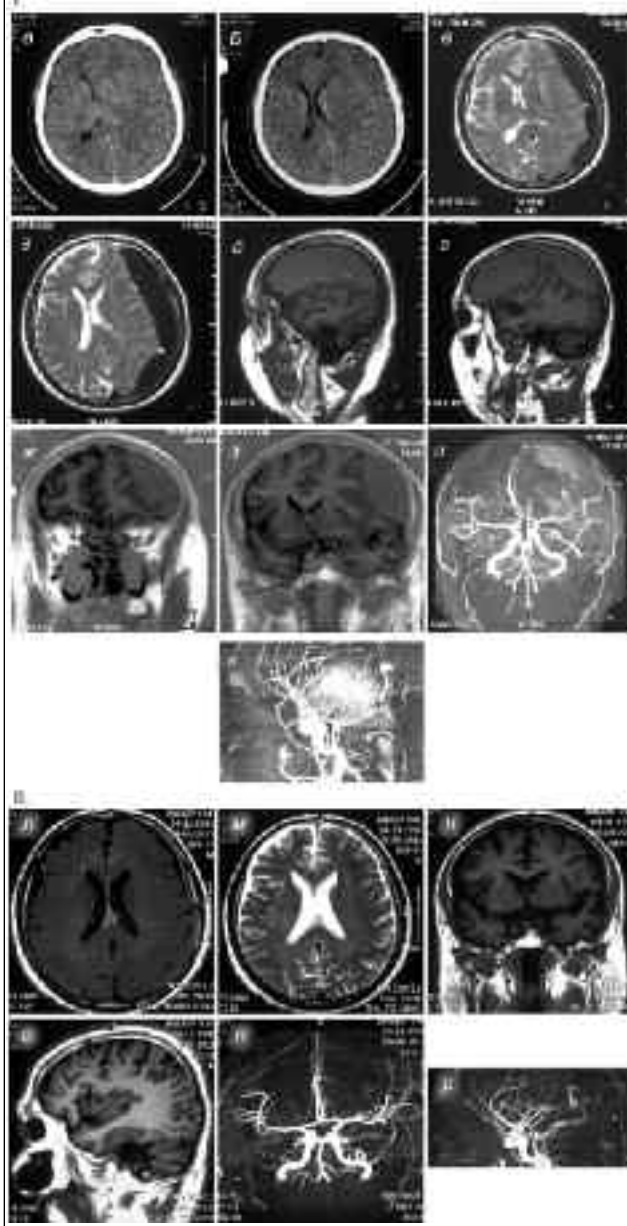
МРТ-синдром ХСГ характеризуется:

- а) наличием гомогенной зоны сигнала повышенной интенсивности (вне зависимости от давности ХСГ

Рис. 2. МРТ левосторонней ХСГ у 67-летнего больного (на аппарате с напряжением поля 3 Тесла):

I. При поступлении, фаза умеренной клинической декомпенсации: а, б – КТ от 10.03.2011. Резкое смещение (на 15 мм) боковых желудочков слева направо с их сдавлением, субарахноидальные щели по конвексу слева не визуализируются, ХСГ слева не видна – изоденсивна; в, г – МРТ от 10.03.2011, аксиальные срезы (T2) – видна обширная ХСГ в левой лобной и теменной областях размерами 15×4×2,5 см и ее наружная капсула; д, е – сагиттальные срезы (T1), четко видно распространение ХСГ по конвексу левого полушария мозга; ж, з – фронтальные срезы (T1), отчетливо видна линзообразная форма ХСГ и смещение вправо срединных структур; и, к – МР-ангиография (прямая и боковая проекции), видны смещение передних мозговых артерий вправо, уплощение сифона внутренней сонной артерии и сгущение мелких сосудов в зоне наружной капсулы ХСГ.

II. МРТ спустя 2,5 мес после операции; фаза клинической компенсации: л, м – аксиальные срезы по T1 и T2; н – сагиттальный срез по T1; о – фронтальный срез по T1. ХСГ резорбировалась, срединные структуры не смещены, конвексительные субарахноидальные щели хорошо определяются с обеих сторон, виден наружный листок капсулы бывшей гематомы; п, р – МР-ангиография: обычный пробег магистральных артерий мозга.



и ее консистенции) над веществом головного мозга;

- б) значительным преобладанием площади патологической зоны над ее толщиной при серповидной форме на аксиальных срезах и линзообразной – на фронтальных срезах (рис. 1, 2). МРТ имеет осо-

Рис. 3. Наиболее типичные места истечения ликвора на основании черепа (вид сверху): 1 – лобная пазуха; 2 – передние решетчатые ячейки; 3 – задние решетчатые ячейки; 4 – клиновидная пазуха; 5 – пирамидка височной кости.



ные преимущества перед КТ в диагностике изоденсивных и плоскостных ХСГ.

Концепция саногенеза

Распознавание многоликых в своем проявлении ХСГ в настоящее время не представляет трудностей. КТ и МРТ сделали диагностику ХСГ немедленной, прямой, неинвазивной, визуализированной, доступной и однозначной.

В связи с этим заметно изменилось пофазное распределение пациентов при их поступлении в нейрохирургический стационар. При корректном сопоставлении наблюдений НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко за 1970–1987 и 1988–1997 гг. очевидно изменение спектра клинических фаз ХСГ. Если раньше преобладали больные в фазах декомпенсации, то сейчас большинство пациентов поступают в фазах субкомпенсации и компенсации. Так, в 1970–1987 гг. в фазе компенсации находились только 3% больных, субкомпенсации – 29%, остальные 68% пребывали в фазах умеренной и грубой клинической декомпенсации. В 1988–1997 гг. в фазе клинической компенсации находились уже 11,11% больных, субкомпенсации – 46,7%, декомпенсации – 42,2% пациентов с ХСГ. Особенно значительна разница между удельным весом больных в наиболее прогностически неблагоприятной клинической фазе грубой декомпенсации – 32,9 и 9,4% соответственно. Понятно, что ранняя диагностика создает лучшие предпосылки и для исходов.

По результатам проведенных исследований (биохимические анализы содержимого гематомы с выявлением увеличения в ней продуктов деградации фибрина в 6–60 раз по сравнению с их содержанием в периферической крови) нами сформулирована концепция саногенеза ХСГ. Она заключается в изменении внутримембранной среды, в том числе устранении гиперфибринолиза как необходимой посылки для прекращения самоподдерживающегося цикла микро- и макрогеморрагий из неполноценных новообразованных сосудов капсулы в полость гематомы и разрывывания процессов резорбции патологического осумкованного скопления крови, ее дериватов и самой капсулы.

Лечение

Ранее единственным радикальным методом лечения больных с ХСГ считалась костно-пластическая трепанация черепа с тотальным удалением гематомы вместе с капсулой. Сейчас обычно применяется минимально инвазивная хирургия. Эффективна эвакуация содержимого гематомы через фрезевое отверстие (накладывае-

Рис. 4. КТ-цистернография. Фронтальный (слева) и аксиальный срезы. Контрастируются базальные и конвекситальные субарахноидальные пространства. Визуализируется область дефекта основания передней черепной ямки с ликворной фистулой (стрелки). Истечение контрастированной ЦСЖ (синий цвет) из субарахноидальных пространств головного мозга в придаточные пазухи носа.

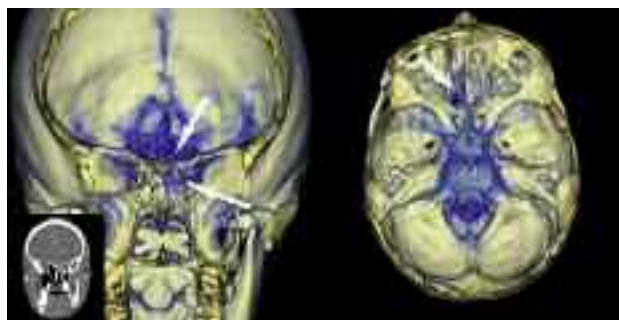


Рис. 5. Методика «тоннельного» дренирования люмбального ликвора: 1 – пункция и введение катетера в спинальное субарахноидальное пространство; 2, 3 – подготовка и проведение катетера в подкожно-жировой клетчатке на переднебоковую поверхность брюшной стенки; 4 – окончательный вид после фиксации катетера и подсоединения резервуара для сбора ликвора.



мое в проекции наибольшей толщины ХСГ) с промыванием ее полости изотоническим раствором натрия хлорида и последующим установлением закрытой наружной дренажной системы на 1–3 сут. Дренирование осуществляют нефорсированно, что уменьшает риск формирования послеоперационных внутримозговых и оболочечных гематом, создает лучшие возможности для постепенного расправления длительно сдавленного мозга, позволяет одновременно дренировать двусторонние гематомы и допускает выполнение манипуляций и под местной анестезией. Строгое соблюдение методики операции предупреждает проникновение воздуха в полость гематомы и возникновение напряженной пневмоцефалии.

Эвакуация содержимого ХСГ и промывание ее полости – важнейшие приемы, разрывающие самоподдерживающийся цикл геморрагии из новообразованных сосудов капсулы.

При многокамерных и содержащих плотные свертки крови ХСГ успешно производят эндоскопическое удаление. При плоскостных ХСГ в фазах клинической компенсации и субкомпенсации допустимо консервативное ведение больных под контролем КТ и МРТ.

Динамические КТ и МРТ свидетельствуют о полном исчезновении ХСГ в течение 1–3 мес (см. рис. 1, 2) при использовании щадящих методов лечения. Обычно темпы клинического улучшения значительно опережают процесс рассасывания ХСГ. В связи с этим наличие остаточной жидкости в полости гематомы после промывания и закрытого наружного дренирования ее содержимого при отсутствии клинического ухудшения само по себе не может служить показани-

Рис. 6. Имплантация программируемой шунтирующей системы: 1, 2 – неинвазивное изменение показателей программируемой шунтирующей системы в процессе подбора ее параметров; 3 – КТ посттравматической гидроцефалии у больного 24 лет, перенесшего тяжелую ЧМТ (резкое расширение желудочковой системы, отсутствие субарахноидальных щелей, обширная порэнцефалическая киста лобной области); 4 – КТ после проведенной шунтирующей операции – уменьшение размеров желудочковой системы (вентрикулярный катетер в просвете левого бокового желудочка).



ем для повторной операции и задержки больного в стационаре.

Костно-пластическая трепанация показана при наличии обширных плотных сгустков в полости гематомы и в редких случаях ее кальцификации, а также при рецидиве ХСГ после безуспешного двукратного дренирования.

Возможные осложнения хирургического лечения ХСГ – рецидивы субдуральной гематомы, послеоперационные эпидуральные гематомы, внутримозговые кровоизлияния, напряженная пневмоцефалия, отек мозга, коллапс мозга, гнойно-воспалительные процессы. При использовании щадящих методик, позволяющих регулировать темп внутренней декомпрессии мозга, осложнения встречаются намного реже и протекают легче.

Прогноз для жизни и восстановления нарушенных функций при выборе адекватного метода лечения ХСГ обычно благоприятен даже у лиц старческого возраста.

По нашим данным (427 наблюдений ХСГ), хорошие результаты были у 91,8% больных, у 3% (хотя ХСГ полностью резорбировались) состояние осталось тяжелым из-за других последствий ЧМТ, повторные операции потребовались 4,1% больных, летальные исходы составили 1,1%.

Посттравматическая базальная ликворея

Посттравматическая базальная ликворея (ПБЛ) – течение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из полости черепа вследствие повреждения костей основания и ТМО при нарушении герметичности подпаутинного пространства, а также при ранении стенок желудочков или базальных цистерн.

ПБЛ встречается в 2–3% случаев ЧМТ и относится к жизненно опасной патологии, поскольку может осложняться гнойным менингитом.

Преобладающим механизмом травмы при ПБЛ является удар головой о предмет либо удар по голове. Наиболее часто место приложения травмирующего агента локализуется в лобной и лобно-лицевой областях.

Рис. 7. Реконструкция обширного посттравматического костного дефекта лобно-орбитальной области: а – вид больного до операции; б – вид больного после проведенной реконструктивной операции; в – интраоперационный вид костного дефекта после его выделения; г – полномасштабная стереолитографическая копия черепа пациента с заранее изготовленным имплантатом на основе использования компьютерного банка черепов («виртуальный донор»); д – интраоперационный вид имплантата, установленного больному.



Рис. 8. Пластическая реконструкция кожных покровов у больного 15 лет с посттравматическим костным дефектом черепа левой лобной области и обширным плоскостным рубцом левой лобно-теменной области (~200,0 см²): а, б – внешний вид больного до операции; в – общий вид кожного рубца мягких покровов головы (больной на операционном столе перед первым этапом хирургического лечения); г – имплантация эспандеров; д – спустя 2,5 мес после имплантации двух эспандеров и постепенного их наполнения жидкостью для растяжения кожных покровов, объем эспандеров 1200,0 см² (линиями и стрелками указаны планируемые разрезы кожи и направления ее перемещения и ротации); е–з – хирургические этапы удаления эспандеров, иссечения плоскостного рубца и пластики кожных покровов головы; и, к – 20-е сутки после операции, общий вид больного (вид сбоку и сверху).



Чаще ПБЛ возникает вследствие тяжелой ЧМТ, но редко встречается при среднетяжелой и даже легкой травме, при этом ЧМТ может быть как закрытой, так и открытой проникающей.

Излюбленная локализация ликворных фистул (рис. 3) – решетчатая пластинка, часто в сочетании с лобной, клиновидной пазухой и крышей орбиты. Исечение ЦСЖ возможно избирательно через лобную и клиновидную пазухи, а также пирамиду височной кости.

Чаще всего ПБЛ возникает в течение 1-го месяца после травмы, но это не исключает ее проявления в более поздние сроки.

Более чем в 1/2 наблюдений течение базальной ликвореи осложняется развитием менингита (однократным или многократным), который может быть первым клиническим признаком наличия базальной ликвореи. Чем дольше существует ПБЛ, тем больше вероятность развития менингита.

Клиническая картина

Включает триаду следующих симптомов:

- 1) обусловленные непосредственно ликвореей;
- 2) как последствия связанных с ПБЛ менингитов;
- 3) связанные с перенесенной ЧМТ.

Рис. 9. Сочетание ПКД заднелобной-теменной области у ребенка 4 лет с менингоэнцефалоцеле и асимметричной посттравматической гидроцефалией: 1 – КТ: грубое пролабирование рубцово-атрофически измененных тканей головного мозга в области костного дефекта, выраженное асимметричное расширение правого бокового желудочка; внизу внешний вид пациента (прямая и боковая проекции); 2 – КТ: состояние после проведенной шунтирующей операции (вентрикулоперитонеальный шунт) – западение мягких тканей в области костного дефекта, уменьшение размеров правого бокового желудочка (в просвете заднего рога вентрикулярный катетер); внизу внешний вид пациента; 3 – КТ: состояние после пластической реконструкции костного дефекта лиофилизированным аллотрансплантатом; сохраняются грубые рубцово-атрофические изменения лобно-теменно-височных областей головного мозга, дальнейшее уменьшение размеров правого бокового желудочка, нормализация смещения срединных структур головного мозга; внизу внешний вид пациента.



Общемозговые симптомы. Состояние сознания и психики в остром периоде определяется тяжестью ЧМТ. В промежуточном и отдаленном периодах ЧМТ пациенты с ПБЛ обычно находятся в ясном сознании.

Наиболее частым и постоянным симптомом у пациентов с ликвореей является головная боль. Основная причина ее – гипотензионный синдром. Больных беспокоит не сильная, но постоянная сжимающего характера головная боль, которая сопровождается чувством заложенности в ушах, головокружением, сердцебиением, неприятными ощущениями в груди, животе, парестезиями, слабостью и другими вегетососудистыми и вегетовисцеральными признаками. Характерно, что цефалгия наиболее отчетливо выражена в вертикальном положении больных и существенно уменьшается при переходе в горизонтальное положение.

Почти у 1/2 больных с ликвореей отмечаются нарушения психики, в основном синдромы пограничного уровня – эмоционально-личностный и астенический. Их выраженность зависит от тяжести перенесенной ЧМТ, локализации поражения вещества головного мозга, возраста пострадавшего, его анамнеза и др. Эмоционально-личностные нарушения проявляются в виде апатии, снижения критики к своему состоянию, ограничения инициативы, ухудшения памяти прежде всего на текущие события. Астенический синдром при ликворее характеризуется ощущениями слабости, усталости, быстрой физической и психической истощаемостью, нарушениями концентрации внимания, снижением умственной деятельности, иногда в сочетании с вегетативными проявлениями. Для больных с ликвореей типичны посто-

Рис. 10. Реконструкция гигантского костного дефекта в лобно-теменно-височных областях: а – 3D КТ до операции; б – 3D КТ после операции; 1, 2 – вид больной до операции, 3, 4 – после проведенной реконструктивной операции.



янный дискомфорт, снижение работоспособности, подавленное настроение, замкнутость, страх, а для перенесших гнойный менингит – боязнь его повторения.

К нередким клиническим симптомам относится ночной кашель – следствие раздражения ликвором слизистой оболочки верхних дыхательных путей в горизонтальном положении.

Менингеальные симптомы при отсутствии грубого синдрома внутричерепной гипертензии и вне менингита малохарактерны. Обычно если они и проявляются, то незначительно и связаны с перенесенной ЧМТ.

Очаговая неврологическая симптоматика. Среди гнездовых признаков в клинике посттравматических ликворей центральное место принадлежит таким краиниобазальным симптомам, как гипосмия или anosmia. Отмечаются глазодвигательные нарушения (поражение III, IV, VI нервов), особенно часто при переломах костных структур в области верхней глазничной щели. Повреждения зрительного нерва наблюдаются у 1/3 больных – от снижения остроты и нарушения поля зрения вплоть до слепоты.

Часто у больных с ПБЛ отмечаются одно- и двусторонние нарушения слуха, спонтанный нистагм, реже – нарушения вкуса.

Выпадение слуха, вестибулярной функции, повреждение лицевого нерва в большинстве случаев наблюдаются при поперечном переломе пирамиды.

Двигательные и чувствительные нарушения у больных с ПБЛ встречаются сравнительно редко и, как правило, служат указанием на перенесение ЧМТ.

Очаговая риноотоневрологическая симптоматика. Истечение прозрачной жидкости из носовых ходов – основной клинический признак риноликвореи. Визуально явная ликворея обнаруживается в 90% наблюдений, в большинстве из них имеет постоянный или интермиттирующий характер. Постоянное истечение жидкости из носовых ходов типично для краинионазальной формы ликвореи, а периодическое, особенно при перемене положения тела, – для краиниосинусоназальной.

По интенсивности выделения ликвора прослежены разные варианты ПБЛ: редкие капли (почти в 1/2 наблюдений), частые капли, профузная, порционная («симптом чайника»), а также увлажнение носовых ходов.

Риноэндоскопически на стороне ликвореи часто выявляется гипертрофия слизистой оболочки, редко – синехии и внутриносые мозговые грыжи.

Истечение прозрачной жидкости из наружного слухового прохода – основной клинический признак отореи. Отоскопически часто обнаруживается рубцовая деформация барабанной перепонки либо травматическая перфорация.

Диагностика

Краниография. У пострадавших с ПБЛ краниография в стандартных проекциях обычно выявляет переломы черепа, преимущественно его основания, либо сочетанные с переломами свода (чаще чешуя лобной кости).

Переломы костей основания черепа чаще локализируются в передней черепной, реже – в средней черепной ямке. Встречается одновременное повреждение передней и средней, а иногда и задней черепных ямок.

Данные краниографии способствуют уточнению биомеханики травмы и предполагаемому пути истечения ликвора. Для ударного механизма с приложением травмирующего агента в лобной и лицевой областях более характерны переломы лобной кости с переходом на основание – в переднюю черепную ямку. Часто при этом повреждаются околоносовые воздухоносные пазухи, а значит, создаются условия для краниосинусоназального пути истечения ликвора. Повреждения передних отделов черепа при противоударном механизме, например падения на затылок, наиболее часто локализируются в области решетчатой пластинки, при этом преобладает кранионазальный путь истечения ликвора.

КТ. Метод позволяет визуализировать как мозговое вещество и ликворное пространство, так и кости свода и основания черепа.

В промежуточном и отдаленном периодах ЧМТ у большинства больных с ПБЛ на КТ определяются последствия повреждений мозга разной выраженности, преимущественно в виде атрофических или кистозно-атрофических очаговых изменений, чаще односторонних, с преобладанием в полюсно-базальных отделах лобных долей.

КТ существенно дополняет и превосходит данные краниографии по выявлению переломов костей свода и основания черепа, пневмоцефалии. Однако для выявления и уточнения локализации мелких дефектов основания черепа, ликворных фистул обычной КТ часто оказывается недостаточно.

Для более точного определения характера повреждений и уточнения локализации костных дефектов костей основания черепа целесообразно использовать трехмерную КТ-реконструкцию черепа. Точная локализация костной патологии позволяет оптимизировать планирование минимально травматичных оперативных доступов.

КТ-цистернография. Для непосредственной визуализации ликворных фистул используют КТ-цистернографию с эндолюмбальным введением неионных рентгеноконтрастных препаратов [5].

Послойная фронтальная реконструкция КТ-срезов с шагом в 5 мм, как правило, доказательно выявляет проникновение контрастированного ликвора за пределы субарахноидального пространства (рис. 4). Обнаруживаемая «ликворная дорожка» из места формирования фистулы позволяет четко локализовать мишень оперативного вмешательства.

КТ-цистернография позволяет одновременно обнаружить разные морфологические изменения ликворной системы (диффузное или кистозное расширение подпаутинного пространства, сообщение передних рогов боковых желудочков мозга с базальными цистернами при порэнцефалии и т.д.), менингоэнцефалоцеле, пневмоцефалию, а также уровни контрастированного ликвора в придаточных пазухах черепа.

Следует помнить, что у больных с рецидивирующей ликвореей и скудным характером истечения ЦСЖ данные КТ-цистернографии могут быть отрицательными.

Противопоказаниями к КТ-цистернографии являются окклюзия ликворных путей и признаки воспалительного процесса.

КТ-цистернография – высокоинформативный и адекватный метод при определении анатомо-топографической локализации ликворных фистул. Метод составляет «золотой стандарт» в диагностике базальных ликворей.

МРТ. При базальной ликворее МРТ обеспечивает полипроекционную исследование и высокую контрастность изображения вещества головного мозга и внутричерепных ликворных пространств, а также воздухоносных придаточных пазух носа. Однако отсутствие

при МРТ сигналов от костных структур ограничивает использование метода для диагностики повреждений основания черепа.

Хирургическое лечение

В остром периоде ЧМТ оперативное вмешательство по поводу базальной ликвореи целесообразно выполнять спустя 2–4 нед с момента травмы, если она не прекращается на фоне проводимого консервативного лечения (дегидратационная терапия, периодические люмбальные пункции и др.). Закономерности биологических репаративных процессов определяют временные параметры хирургии. Так, если существующий в течение 3 нед острого периода ЧМТ свищевой ликворный ход эпителизируется, то он переходит в хроническую стадию функционирования.

В промежуточном и отдаленном периодах ЧМТ показанием к хирургическому лечению ПБЛ является постоянная или интермиттирующая ее форма, часто сопровождающаяся рецидивирующими менингитами [6]. Концепция реконструктивной хирургии при ПБЛ – восстановление замкнутого контура циркуляции ЦСЖ.

В связи с малой травматичностью используемых для закрытия ликворных фистул эндоскопических эндоназальных доступов последние все чаще стали применяться в хирургии базальной ликвореи. Реже – при недостижимости пластики ликворной фистулы эндоскопическими доступами – используют прямой интракраниальный доступ с экстра- или интрадуральным подходом к ликворной фистуле.

Интракраниальный доступ осуществляется субфронтально с предварительным проведением костно-пластической трепанации в лобной области, двусторонней либо односторонней. Чаще используют экстрадуральный подход к ликворной фистуле, реже – интрадуральный, иногда смешанный – экстраинтрадуральный.

Сообщение ликворных пространств с воздухоносными пазухами полностью исключает использование для пластики ликворных фистул алло- и ксеноматериалов из-за высокого риска развития гнойно-воспалительных осложнений. Применение аутоотканей является основополагающим в хирургии ПБЛ.

Хирургия ПБЛ должна сопровождаться коррекцией сопутствующей патологии циркуляции и резорбции ЦСЖ.

Непосредственно перед основным этапом оперативного вмешательства устанавливают наружный люмбальный дренаж. Дренирование ликвора продолжают 5–14 сут для адаптации ликвородинамики к новым условиям после восстановления закрытого контура ликвообращения.

Рекомендуется использовать туннельную методику дренирования люмбального ликвора (рис. 5).

Если современные методы диагностики не позволяют установить локализацию ликворных фистул, то при сочетании базальной ликвореи с внутричерепной гипертензией и гидроцефалией производят шунтирующие операции: люмбоперитонеостомию (при отсутствии окклюзии ликворных путей), вентрикулоперитонеостомию (при блокаде циркуляции ЦСЖ).

Для профилактики послеоперационных воспалительных осложнений во время вводного наркоза внутривенно вводят антибиотики (цефалоспорины II–III поколения – 1–2 г). При длительности оперативного вмешательства более 6 ч введение антибиотиков повторяют.

Среди ранних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении ликвореи возможны, прежде всего, менингит (если допускаются дефекты при перкутанной установке люмбального дренажа) и ликворная гипотензия (связанная либо с закрытым наружным дренированием, либо с люмбоперитонеальным шунтированием).

Прогноз. У подавляющего большинства больных хирургическое лечение посттравматической ликвореи

привело к полному исчезновению этого опасного последствия ЧМТ (в 210 из 248 наших наблюдений – 84,7%). Рецидивы ПБЛ отмечены у 15,3% больных. Летальность – 0%.

Посттравматическая гидроцефалия

Гидроцефалия, или водянка, характеризуется избыточным количеством ЦСЖ в желудочках, внутренних и наружных ликворосодержащих пространствах головного мозга. В норме ЦСЖ составляет около 10% объема полости черепа, вещество мозга – около 85%, кровь – 5%. Избыточное накопление ЦСЖ вызывает в первую очередь расширение желудочков мозга, т.е. вентрикуломегалию. Одна из наиболее частых причин развития водянки мозга, особенно у взрослых, – ЧМТ.

Проведенные в динамике клинические, радиологические, КТ и другие специальные исследования показали, что вентрикуломегалия при ЧМТ, являясь бесспорным признаком увеличения объема жидкости в мозге, наблюдается при разных по патогенезу и проявлениям формах посттравматической гидроцефалии, каждая из которых требует разного лечения.

Дислокационная гидроцефалия

Дислокационная гидроцефалия (ДГ) при ЧМТ характеризуется расширением желудочков мозга вследствие сдавления межжелудочкового отверстия либо водопровода мозга. Чаще ДГ возникает при выраженном смещении срединных структур мозга вследствие внутричерепных гематом, очагов разможжения и других объемных процессов. КТ и МРТ позволяют обнаруживать сдавление III и бокового желудочков на стороне патологического процесса при одновременном увеличении размеров дислоцированного контралатерального бокового желудочка из-за блокады оттока жидкости через межжелудочковое отверстие.

ДГ – обычно признак грубой декомпенсации травматического процесса.

Клиническая картина. Проявляется ДГ тяжелым состоянием пострадавшего, нарушениями сознания, сильной головной болью, менингеальными знаками, очаговыми и стволовыми дислокационными симптомами (парез зрения вверх, спонтанный нистагм, двусторонний рефлекс Бабинского и др.). Диагноз уточняют с помощью КТ и МРТ.

Лечение. Необходимо срочное оперативное вмешательство для устранения причины сдавления мозга. Исключения могут составлять ХСГ, при которых ДГ сочетается с компенсированным состоянием больного. В качестве дополнительной лечебной меры при ДГ иногда производят дренирование бокового желудочка, что может способствовать снижению повышенного внутричерепного давления.

Окклюзионная гидроцефалия

Окклюзионная гидроцефалия (ОГ) развивается при блокаде путей ликворотока из желудочковой системы на разных уровнях. Острая ОГ может развиваться при внутрижелудочковых кровоизлияниях, гематомах задней черепной ямки, вентрикулитах и др. Супратенториальные гематомы и очаги контузии с отеком и дислокацией также могут вызывать блокаду путей оттока ЦСЖ с развитием гидроцефалии.

Клиническая картина. Для ОГ характерны симптомы повышения внутричерепного давления: нарастающая головная боль, угнетение сознания, рвота, застойные явления на глазном дне и др.

КТ и МРТ подтверждают диагноз, уточняя степень выраженности, уровень и причину ОГ.

Лечение. Показано преимущественно хирургическое лечение: удаление свертков крови, тампонирующих желудочковую систему, разъединение спаек, вен-

рикулостомия, шунтирование, а также устранение травматического субстрата, компримирующего пути оттока ЦСЖ. В качестве экстренной временной манипуляции при ОГ используют наружное дренирование желудочков мозга.

Гипорезорбтивная гидроцефалия

Гипорезорбтивная гидроцефалия (ГГ) – активный прогрессирующий процесс избыточного накопления ЦСЖ в ликворных пространствах и веществе головного мозга, обусловленный нарушениями циркуляции и резорбции ЦСЖ вследствие ЧМТ. Морфологически ГГ характеризуется увеличением желудочковой системы, перивентрикулярным отеком и сдавливанием субархноидальных щелей.

После ЧМТ развитие ГГ, или иначе дисрезорбтивной, гидроцефалии вызывают патогенетические факторы, ведущие к облитерации путей ликворотока и блокированию резорбции ЦСЖ: субархноидальное кровоизлияние, внутричерепные гематомы, очаговые и диффузные повреждения мозга, рубцово-спаечные процессы, в том числе после обширных краниотомий и резекционных трепанаций, менингоэнцефалиты и вентрикулиты. Несомненно также влияние структурных изменений в ткани мозга и эпендиме желудочков.

Сроки развития ГГ широко варьируют – от 1 мес до 1 года и более. Среди разных вариантов посттравматической ГГ наиболее часто встречается нормотензивная водянка головного мозга.

Клиническая картина

Проявления ГГ разнообразны. Они возникают на фоне неврологических и психических нарушений, обусловленных первичной травмой мозга. В связи с этим часть клинических признаков является следствием не собственно дисрезорбтивной гидроцефалии, а перенесенной ЧМТ либо преморбидной патологии. Для клинической картины нормотензивной ГГ характерна триада симптомов:

- 1) нарушения интеллекта и памяти;
- 2) расстройства походки;
- 3) отсутствие контроля за мочеиспусканием.

С учетом фона и своеобразия клинического проявления целесообразно выделять 3 варианта развития ГГ:

- на фоне разрешившейся или мягкой остаточной симптоматики ЧМТ с доминированием в клинической картине указанного симптомокомплекса;
- на фоне медленно разрешающейся грубой симптоматики тяжелой ЧМТ с присоединением интеллектуально-мнестического и атактического синдромов;
- развитие ГГ на фоне вегетативного состояния, что препятствует выходу из него.

Головная боль, головокружение, рвота не типичны для клинической картины нормотензивной ГГ.

У всех больных, доступных психиатрическому обследованию, выявляется психопатологическая симптоматика: интеллектуально-мнестические нарушения, разной степени выраженности слабоумие, сочетающееся с эйфорией, недооценкой своих дефектов либо с заторможенностью и замедлением психических процессов. При прогрессировании ГГ расстройства психики усиливаются, нарастают аспонтанность больных вплоть до исключения любых собственных побуждений и какой-либо деятельности и развитие акинетического мутизма.

У больных с вентрикуломегалией выявляется атаксия, нередко с характерным «прилипанием» стоп к полу. Следует отметить, что даже выраженные нарушения походки часто не сочетаются со снижением силы в конечностях. Нередки нарушения контроля за функцией тазовых органов. Имевшиеся до развития ГГ неврологические очаговые симптомы либо нарастают с увеличением желудочковой системы, либо не претерпевают изменений.

Диагностика

КТ и МРТ позволяют выявить характерный признак ГГ – расширение преимущественно передних рогов боковых и III желудочков, которые на томограммах выглядят баллонообразными (рис. 6). Обычно сужены или не визуализируются конвекситальные субарахноидальные щели, сужены также базальные цистерны. К типичным признакам ГГ относится перивентрикулярный отек. Он выражен в разной степени, возникая вначале вокруг передних рогов, и затем распространяется на другие отделы боковых желудочков. В зонах повреждения мозговой ткани возникают дивертикулы, порэнцефалические ходы и кистозные полости, что объясняется асимметричными изменениями ликворной системы. Следует отметить, что степень увеличения размеров желудочковой системы не всегда отражает степень инвалидизации больных, обусловленной последствиями перенесенной тяжелой ЧМТ. Одинаковая выраженность ГГ может наблюдаться у больных с умеренной и грубой инвалидизацией, а также в вегетативном статусе.

Радионуклидная цистернография позволяет оценить процессы оттока и резорбцию ЦСЖ. Характерным признаком внутренней сообщающейся ГГ является ранний или поздний желудочковый «заброс» радиофармпрепарата. При этом резко нарушается или отсутствует дренажная функция подболоочечного пространства головного мозга. Определяется поздняя или длительная визуализация радиофармпрепарата в мочевом пузыре, что указывает на нарушения резорбции ЦСЖ.

Инфузионно-дренажные тесты, выявляя количественные параметры ликвородинамики и упругоэластические свойства ткани мозга (увеличение сопротивления резорбции ЦСЖ), имеют важное значение в обосновании показаний к шунтирующим операциям.

Хирургическое лечение

При ГГ лечение обычно хирургическое. Используют внечерепальные поля для отведения и всасывания ЦСЖ. Варианты шунтирующих операций определяют индивидуально в зависимости от формы ГГ, степени нарушения резорбции ЦСЖ, выраженности вентрикуломегалии, наличия асимметрии в размерах желудочков, возраста и соматического состояния больного. Наиболее часто используют вентрикулоперитонеостомию. Предпочтительна имплантация программируемых шунтирующих систем, которые позволяют подбирать адекватные параметры клапана давления для сброса ЦСЖ (см. рис. 6). Следует избегать чрезмерного дренирования ЦСЖ из желудочковой системы, чтобы предупредить развитие оболочечных гематом, гидром или щелевидных желудочков.

После шунтирующих операций при адекватном функционировании дренажной системы состояние больных быстро улучшается, регрессируют симптомы гидроцефалии, исчезают пролапсы мягких тканей и появляется западение в области костных дефектов, что является условием для их пластического закрытия.

Прогноз. При хирургическом лечении пациентов с ГГ прогноз для жизни обычно благоприятный. Главную угрозу представляют нередкие воспалительные осложнения (менингоэнцефалит, вентрикулит и др.), возникающие преимущественно у больных, анамнез которых до шунтирующей операции был отягощен гнойными процессами. Восстановление трудоспособности во многом зависит от фона, на котором развивается гидроцефалия, ее формы, длительности, возраста пострадавших. Среди наших 186 наблюдений хорошие результаты при хирургическом лечении посттравматической гидроцефалии были достигнуты у 52,2% больных, удовлетворительные – 22,9%. Осложнения, потребовавшие ревизии шунтирующей системы, у 21,2% больных. Летальность составила 3,7%.

Посттравматические дефекты черепа

Проблема восстановления целостности черепа после его повреждения в результате вдавленных переломов, декомпрессионной трепанации, огнестрельных ранений, несмотря на свою долгую историю, остается актуальной. Число пострадавших с посттравматическими костными дефектами (ПКД) постоянно увеличивается с ростом тяжелой ЧМТ и хирургической активности.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика при ПКД складывается из сочетания симптомов повреждения мозга, дегерметизации полости черепа и потому чрезвычайно разнообразна.

Рассмотрим наиболее характерные для ПКД клинические признаки.

Типичны жалобы на боязнь повреждения мозга через костный дефект черепа, чувство неполноценности, а также косметические неудобства. Особенно тягостны для пострадавших обезображивающие обширные краниоорбитобазальные дефекты.

Головная боль относится к наиболее частым клиническим проявлениям при ПКД. Чаще цефалгия является распространенной, но нередко имеет локальный характер. Возникновение или усиление головных болей обычно связано с метеорологическими условиями, физической нагрузкой и т.д. (синдром трепанированного черепа).

Важную роль в клинике ПКД играют местные боли по краям костного дефекта, реже – в его центре, ощущение давления, тяжести, пульсации, стягивания и других проявлений в незащищенной зоне.

Чаще отмечается выпячивание внутричерепного содержимого в костный дефект при кашле, чиханье, наклоне головы и т.п.

Механические воздействия (напряжение, тракция и др.) в условиях нарушения целостности черепа на подлежащие мягкие ткани и в первую очередь ТМО влияют на формирование локальной симптоматики при ПКД.

Нередко отмечаются разные неврологические симптомы, эпилептические припадки, грубые нарушения психики. Они обусловлены не самим костным дефектом, а последствиями повреждения вещества головного мозга при ЧМТ.

Диагностика

Краниография позволяет судить о костном дефекте (размеры, форма и т.д.), сопутствующих посттравматических изменениях черепа, внутричерепных инородных телах, а также о наличии или отсутствии остеомиелита.

Все же информативность краниографии при ПКД часто недостаточна, особенно при локализации костных дефектов в сложных анатомических областях: краниобазальной, краниоорбитальной, краниофациальной.

Стандартная КТ позволяет в костном режиме визуализировать дефекты свода и особенно основания черепа, а в мозговом режиме – посттравматические изменения, включая зону ПКД.

При сложных краниобазальных дефектах используют трехмерную КТ-реконструкцию, желательна на современных спиральных компьютерных томографах. Это обеспечивает предоперационное объемное трехмерное моделирование трансплантата, адекватного по своей конфигурации и форме зоны краниопластики.

Общие положения реконструктивной хирургии черепа

Восстановление целостности черепа, его индивидуальной формы и защиты внутричерепной полости от внешних воздействий, нарушенных вследствие перенесенной ЧМТ, – главные задачи хирургического лечения (рис. 7).

При выраженных рубцовых и иных изменениях кожи в зоне ПКД наряду с реконструкцией костного каркаса необходима одномоментная пластика мягких покровов. В ряде ситуаций кожная пластика должна предшествовать костной.

Реконструкция кожных покровов обычно осуществляется путем перемещения и ротации кожных лоскутов. При обширной площади рубцовых поверхностей (от 80 до 200 см²) возникает необходимость предварительного наращивания кожных покровов путем подкожной имплантации эспандеров. Форму и размеры эспандеров (как правило, их два) подбирают индивидуально, соответственно конфигурации рубцовой поверхности. Окончательный объем эспандеров после их растяжения длительным фракционным введением (в течение 1,5–2,5 мес) в их полости антисептических растворов может составлять от 600 до 1200 см³. Удаление эспандеров сочетают с одномоментным иссечением рубцов и пластикой кожных покровов путем их перемещения и ротации (рис. 8).

При сопутствующих дефектах ТМО с наличием оболочечно-мозговых рубцов в области ПКД необходимо одномоментное проведение пластической реконструкции ТМО. Для этого используют перемещенные окружающие мягкие ткани (надкостнично-апоневротические лоскуты), а также ауто-, ксено- и аллотрансплантаты.

Обширные дефекты ТМО могут сопровождаться менингоэнцефалоцеле в области ПКД и гидроцефалией. В таких случаях хирургическая тактика должна включать первоначальное проведение шунтирующих операций на ликворной системе (вентрикулоперитонеальное шунтирование) с последующей пластикой менингоэнцефалоцеле, ТМО и ПКД (рис. 9).

Хирургический этап реконструкции ПКД проводят по общепринятой методике: предварительно отсепаарывают кожный и мышечный лоскуты с возможно минимальной травматизацией подлежащей ТМО, обнажают края костного дефекта и готовят их к имплантации и фиксации трансплантата (шелковыми, синтетическими лигатурами либо металлическими швами).

Для реконструкции ПКД используют разные пластические материалы: ауто-, алло-, ксенотрансплантаты (метилметакрилаты, биополимеры, синтетические ткани, гидроксиапатит, металлы и др.). В качестве ауто-трансплантатов можно применять костные отломки при вдавленных переломах, костные лоскуты, удаленные при декомпрессионной трепанации, и расщепленную костную ткань. Кости расщепляют с помощью специальных стамесок, осциллирующих сагиттальных пил и боров. Конфигурация конвексимальной поверхности черепа при толщине кости более 5 мм, а также аппаратные возможности позволяют без особых сложностей расщеплять костные лоскуты малых (до 10 см²) и средних (до 30 см²) размеров. Расщепление лоскутов больших размеров сопряжено с техническими сложностями (истончение, нарушение целостности трансплантата).

Удаленные при декомпрессионных операциях в остром периоде ЧМТ костные лоскуты сохраняют в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки и боковой поверхности бедра, допустимо их замораживание.

Моделирование ксенотрансплантатов осуществляют интраоперационно с учетом быстрой полимеризации и экзотермических реакций метилметакрилатов. Сформированный по форме ПКД трансплантат подвергается дополнительному моделированию с применением фрез и боров. Биополимерные материалы, содержащие метилметакрилат, отличаются замедленной полимеризацией и отсутствием экзотермических реакций, а также возможностью рассасывания поливинилпирролидона с образованием ячеистой структуры материала.

Использование ксенотрансплантатов значительно расширяет возможности реконструктивной хирургии ПКД. Пластичность метилметакрилатов и синтетических материалов, легкость моделирования, возможность последующей обработки с максимальным достижением косметических целей обуславливают их широкое применение. Часто оправдывает себя использование для пластики костных дефектов черепа, особенно краниоорбитальных, титановых конструкций. Особенно перспективно виртуальное моделирование имплантата с последующим стереолитографическим изготовлением для него точной пресс-формы (см. рис. 7, 10).

Современная реконструктивная хирургия ПКД не только решает важные для пациента защитные, косметические и психологические проблемы, но и создает необходимые предпосылки для более успешного восстановления нарушенных функций.

Пластическое восстановление целостности и конфигурации черепа обеспечивает нормализацию показателей мозгового артериального и венозного кровотока.

Клинически после адекватной краниопластики исчезает либо значительно ослабевает метеопатический синдром (синдром трепанированного черепа), исчезают или становятся существенно редкими эпилептические припадки, нарастает темп реабилитации нарушенных неврологических и психических функций.

В целом более чем у 2/3 пострадавших с ПКД удается достичь хорошего восстановления; задержки в этом процессе обусловлены последствиями повреждения головного мозга.

Причинами повторных операций после пластического закрытия ПКД являются рассасывание ауто- или аллотрансплантатов и местные гнойно-воспалительные осложнения.

По нашим данным (1523 наблюдения костных дефектов), в 93,8% случаев получены хорошие результаты. Осложнения отмечались у 6,2% больных. Летальность – 0% [1, 2, 7].

Список литературы находится в редакции.



Современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита

Р.М.Балабанова

ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАН, Москва

В изучении ревматоидного артрита (РА) в последнее десятилетие отмечается значительный прогресс, что в основном связано с разработкой и внедрением нового класса лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), воздействующих на основные звенья иммунопатологических нарушений, характеризующих это заболевание. В 2013 г. Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) подготовлены и опубликованы новые рекомендации по лечению РА [1]. Они подробно изложены в отечественной периодике с обсуждением ряда дискуссионных проблем [2].

Классификационные критерии РА

В основе современной стратегии ведения пациентов с РА лежат ранняя диагностика болезни и лечение до достижения цели – ремиссии или низкой активности. Для ранней диагностики РА (рекомендация 1) рекомендуется использовать классификационные критерии РА, разработанные европейскими и американскими ревматологами (критерии ACR/EULAR, 2010) [3]. Для постановки диагноза РА у пациента должно присутствовать 6 баллов из 10 возможных, при этом врач должен выявить у больного хотя бы один припухший сустав при исключении других заболеваний, которые могут сопровождаться воспалением суставов (системная красная волчанка, псориаз, реактивный артрит и др.); табл. 1.

Для верификации диагноза на ранней стадии существенную помощь оказывают ультразвуковое исследование мелких суставов кисти и запястья, магнитно-резонансная томография этих суставов, выявляющие воспаление и деструкцию значительно раньше, чем рентгенологическое обследование, а также исследование синовиальной жидкости и морфология синови.

Таблица 1. Классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г. [3]

Клинические признаки (припухлость и/или болезненность суставов)	Баллы (максимально – 5)
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов	1
1–3 мелких сустава	2
4–10 мелких суставов	3
>10 суставов (хотя бы 1 мелкий)	5
Иммунологические показатели (РФ, аЦЦП)	Баллы (максимально – 3)
Не выявлены	0
Слабопозитивны	2
Высокопозитивны (>3 норм)	3
Показатели воспаления (СОЭ, СРБ)	Баллы (максимально – 1)
Нормальные значения	0
Повышение СОЭ или СРБ	1
Длительность синовита	Баллы (максимально – 1)
<6 нед	0
>6 нед	1
Примечание. Суставы исключения – дистальные межфаланговые суставы; первые запястно-пястные и первые плюснефаланговые.	

Оценка активности РА

Тактика ведения пациентов с РА в первую очередь зависит от активности РА, оцениваемой по клиническим, лабораторным показателям (табл. 2).

Врач при осмотре больного выявляет число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) из 28 суставов, включающих проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, плечевые, локтевые, коленные. ЧБС и ЧПС входят во все индексы активности и являются объективными показателями. Кроме того, включены такие показатели, как оценка активности болезни врачом (ООАВ) и общая оценка активности болезни больным (ООАБ). Из лабораторных показателей С-реактивный белок (СРБ) более информативен, чем скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и является лучшим предиктором прогрессирования суставной деструкции. Простой индекс активности болезни (SDAI) суммирует ООАБ, ООАВ, ЧПС, ЧБС, СРБ.

Использование упрощенного по сравнению с индексом DAS 28 индекса активности SDAI основано на том, что этот показатель более строго отражает состояние ремиссии [4]. Следует отметить, что состояние ремиссии легче достичь при раннем РА. В развернутой стадии болезни конечной целью является достижение ее низкой активности.

Лечение до достижения цели – ремиссии или низкой активности (рекомендация 2) – основано на разработке более строгих критериев ремиссии (табл. 3) [5].

Важным фактором для достижения цели является тщательный контроль за эффективностью терапии (рекомендация 3). У пациентов с активным РА мониторинг эффективности следует проводить каждые 1–3 мес, если через 3 мес не наблюдается улучшения и через 6 мес не достигнута цель терапии – ремиссия/низкая активность, то следует модифицировать терапию. Если же цель достигнута, то мониторинг проводится реже – через 6–12 мес.

Стратегия первой линии лечения

«Метотрексат (МТ) следует рассматривать как основной компонент стратегии первой линии лечения активного РА» (рекомендация 4). Механизм действия МТ обусловлен инактивацией фермента дегидрофолатре-

Таблица 2. Оценка активности РА

Индекс	Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность
DAS 28	<3,2	>3,2 и <5,1	>5,1
SDAI	<11	>11 и <26	>26
CDAI	<10	>10 и <22	>22

Таблица 3. Критерии ремиссии РА ACR/EULAR 2011 г. [3]

ЧПС	≤1
ЧБС	≤1
Уровень СРБ	≤1 мг/дл
Общая оценка здоровья	≤1
SDAI	не более 3

дуктазы, что снижает образование пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Антипролиферативное действие МТ проявляется при использовании высоких доз, а противовоспалительное – при низких дозах за счет влияния на аденозиновые рецепторы.

Проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировало дозозависимость клинического эффекта МТ. При пероральном приеме МТ в дозе 10–25 мг в неделю абсорбция препарата в желудочно-кишечном тракте колеблется от 25 до 100%, а биодоступность – от 28 до 94%. Низкая биодоступность МТ может быть причиной недостаточного эффекта препарата при его пероральном приеме [6].

Ряд исследований показал, что МТ замедляет трансформацию раннего (недифференцированного) артрита в достоверный РА, особенно у позитивных пациентов, имеющих антитела к циклическому цитруллинированному белку (аЦЦП). Через 30 мес РА развился у 30% больных с сохраняющейся активностью процесса, леченных МТ в дозе 15 мг в неделю с последующей эскалацией дозы до 30 мг в неделю, против 53%, получавших плацебо [7].

Усиление эффекта МТ отмечено при добавлении низких доз преднизолона при раннем РА, что подтверждено более быстрым наступлением ремиссии, снижением скорости прогрессирования деструкции суставов, меньшим числом пациентов, у которых потребовалось переключение на комбинированную терапию ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) или на подкожное введение МТ [8].

В последние годы отмечена тенденция к более широкому использованию парентеральных форм МТ, особенно при необходимости использования высоких доз, что связано с большей биодоступностью и стабильностью МТ, а также накоплением длинных цепей глютаминизированных форм МТ в эритроцитах, что в свою очередь приводит к более выраженному подавлению синтеза пуринов.

Эффективность перехода с перорального приема на подкожное введение МТ доказана в ряде рандомизированных контролируемых исследований. В исследовании, проведенном J. Braun и соавт., пациентам с активным РА, ранее не получавшим МТ, назначали 15 мг в неделю перорально (1-я группа) либо подкожно (2-я группа). Через 16 нед при отсутствии эффекта пациенты 1-й группы переключали на подкожное введение МТ, а во 2-й – повышали дозу до 20 мг в неделю. Через 24 нед ответ по ACR 70 был у 41% больных на подкожном введении МТ и у 33% – при пероральном приеме. Частота умеренных/тяжелых нежелательных явлений была выше у больных на пероральном приеме препарата [9].

Данные о более выраженном эффекте подкожного МТ получены и в других исследованиях. Канадские исследователи сравнили эффект подкожного введения МТ более 20 мг в неделю в качестве первого препарата при раннем РА, пероральной формы МТ с другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). У больных, получавших МТ подкожно, частота ремиссий составила 50% против 31% через 6 мес и 80% против 40% – через 12 мес [10].

Важно отметить, что регулярный длительный прием МТ снижает частоту летальных исходов при РА на 70% [11]. Расширенный анализ роли МТ в лечении РА представлен в работе Е.Л. Насонова и соавт., в которой представлен тщательный анализ отечественных и зарубежных работ по эффективности монотерапии МТ и его комбинаций с БПВП/ГИБП [12].

При наличии противопоказаний для МТ или его ранней непереносимости препаратами первой линии могут быть лефлуномид или сульфасалазин (рекомендация 5). Лечение МТ можно проводить не только в виде монотерапии, но и в комбинации с другими БПВП –

Таблица 4. ГИБП и ингибиторы JAK-киназы, применяемые для лечения РА

Препарат	Мишень
Инфликсимаб Адалimumаб Этанерцепт Голimumаб Цертолизумаб	Ингибиторы ФНО-α
Тоцилизумаб	Ингибитор ИЛ-6-рецепторов
Абатацепт	Блокатор активации Т-лимфоцитов
Ритуксимаб	Анти-В-клеточный препарат
Тофацитиниб	Ингибитор JAK-киназы
Примечание. ИЛ-интерлейкин.	

сульфасалазином и гидроксихлорохином (рекомендация 6). Возможны как последовательное присоединение этих препаратов, так и начало с «тройной» терапии, которая по эффективности не уступает комбинации МТ с ГИБП [13].

Что касается использования глюкокортикоидов (ГК) при РА, то «в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких (<7,5 мг/сут) доз в комбинации с одним или несколькими БПВП» (рекомендация 7), при этом отмена ГК должна осуществляться как можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения. Монотерапия ГК может назначаться только в виде исключения, когда применение всех БПВП и ГИБП противопоказано. Внутрисуставное введение ГК не обсуждается, но их эффективность не вызывает сомнений, следует лишь помнить, что частое введение также может вызвать ГК-зависимость и осложнения, характерные для ГК: артериальную гипертензию, сахарный диабет, остеопороз и др.

При недостаточной эффективности МТ и/или других БПВП (с ГК или без них), особенно при наличии факторов неблагоприятного прогноза (высокая активность, раннее развитие эрозий, высокие показатели ревматоидного фактора – РФ и аЦЦП) следует рассматривать назначение ГИБП (рекомендация 8, 9). В Российской Федерации зарегистрировано несколько препаратов этого класса – моноклональных антител и рекомбинантных белков, подавляющих активность важных провоспалительных цитокинов, участвующих в иммуновоспалительных процессах при РА (табл. 4).

Если в предыдущих рекомендациях советуют начинать терапию с ингибиторов ФНО-α, то в последних таких ограничений нет, поскольку доказаны сходная эффективность и профиль безопасности всех ГИБП. В проведенных исследованиях не было выявлено преимуществ монотерапии ГИБП, за исключением тоцилизумаба. Все ГИБП применяются в комбинации с МТ, который повышает эффективность ингибиторов ФНО-α за счет подавления иммуногенности этих моноклональных антител. Ограничением для использования ингибиторов ФНО-α является латентная форма туберкулеза, поэтому перед назначением этой группы ГИБП необходимо тщательное обследование пациента на возможность возникновения или обострения этой инфекции. Противопоказанием служат также вирусные гепатиты В и С, наличие хронических инфекций.

При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП. Так при неэффективности первого ингибитора ФНО-α можно перейти на терапию другим ингибитором ФНО-α или ГИБП с другим механизмом действия (рекомендация 10). Здесь важно отметить, что самое главное не столько выбор препарата, сколько соблюдение стратегии терапии РА [14].

Одним из последних препаратов, зарегистрированных в России, является тофацитиниб – ингибитор JAK-киназы, первый синтетический «таргетный» препарат для перорального приема при РА. Эффективность его и безопасность доказаны в ряде рандомизированных

платцебо-контролируемых клинических исследований [15]. В клинической практике препарат используется относительно недавно, поэтому требуется накопление данных по его безопасности, учитывая более частое возникновение герпетической и оппортунистической инфекции. Именно поэтому в рекомендациях несколько осторожно указывают, что «при неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения тофацитиниба» (рекомендация 11).

Вопросы, которые остаются с момента внедрения ГИБП в практику, – длительность их применения и возможность отмены. За это время получены результаты исследований, в которых указывается на возможность сохранения ремиссии без ГИБП на фоне терапии МТ, особенно при раннем РА и своевременно начатой патогенетической терапии [16]. При развернутом РА сохранение ремиссии возможно при использовании низких доз ГИБП. Эксперты пришли к заключению, что «у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть возможность прекращения лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП» (рекомендация 12).

Относительно БПВП принято решение о целесообразности снижения дозы в случае достижения длительной стойкой ремиссии на основе согласованного решения пациента и врача (рекомендация 13). Отмена БПВП может спровоцировать обострение РА, особенно при развернутом заболевании.

Последняя рекомендация касается подбора терапии с учетом наличия коморбидных заболеваний и безопасности лечения. Известно, что высокая активность РА ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярной патологии; эффективная терапия, особенно МТ, снижает риск развития коморбидности и удлиняет продолжительность жизни пациентов [17]. В то же время чрезмерно активная терапия может привести к осложнениям. Именно поэтому «при подборе терапии необходимо учитывать не только активность РА, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность лечения» (рекомендация 14).

Купирование боли при РА

Рекомендации ACR/EULAR 2013 г. касаются двух групп препаратов – БПВП и ГИБП. Однако основным клиническим симптомом при РА, который заставляет обратиться пациента к врачу, является боль, для ее купирования при любой стадии болезни назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но не влияющие на основной патогенетический процесс – аутоиммунное воспаление и деструкцию суставов. НПВП назначают пациентам в минимально эффективной дозе, дальнейший прием и доза препарата могут варьироваться в зависимости от выраженности боли и воспаления, а также переносимости препарата. При выборе НПВП для каждого больного врач должен учитывать наличие сопутствующих заболеваний: гастропатии, кардиоваскулярные, астмоидные состояния и т.д. К сожалению, эта группа препаратов при высокой клинической эффективности может вызывать достаточно серьезные нежелательные явления, а именно – эрозивный процесс в разных отделах желудочно-кишечного тракта: пищеводе, желудке, кишечнике. НПВП могут способствовать повышению артериального давления, спровоцировать развитие бронхиальной астмы. При мониторинге пациентов, находящихся на патогенетической терапии, необходимо учитывать и влияние НПВП.

В России одним из наиболее широко применяемых ингибиторов циклооксигеназы-2 является нимесулид (Найз®), анальгетический эффект которого опосредован снижением активности ноцицептивной системы на пе-

риферическом и спинальном уровне. Центральная анальгетическая активность нимесулида зависит от ингибции как циклооксигеназы-2, так и NOS в спинном мозге, что подтверждено подавлением активации рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат-рецепторов) при воспалительной гипералгезии [16]. Преимущество нимесулида обусловлено не только его высоким противовоспалительным и анальгетическим действием, но и возможностью применения у пациентов с так называемой аспириновой астмой, низкой частотой развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [18].

Таким образом, соблюдение стратегии лечения РА, а именно ранней диагностики и рано начатой патогенетической терапии с тщательным контролем активности болезни позволит улучшить ее прогноз и предупредить инвалидизацию.

Литература

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013; DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 6 (51): 609–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 69 (2): 2569–81. DOI: 10.1002/art.27584
- Balsa A, De Miguel E, Castillo C et al. Superiority of SDAI over DAS 28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (4): 683–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kep442. Epub 2010 Jan 4
- Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (3): 573–86. DOI: 10.1002/art.30129
- Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 51 (2): 1–24.
- Van Dongen H, Van Aken J, Lard L et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (5): 1424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22525>
- Weuers-de Boer K, Visser K, Heimans L et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis. (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (9): 1472–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (1): 73–81. DOI: 10.1002/art.23144
- Bykerk V, Rowe D, Thorne C et al. Increased remission rates in patients receiving early optimal doses of parenteral methotrexate vs other therapeutic strategies from a nationwide early rheumatoid cohort. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl. 3): 65.
- Wasco MCM, Dasgupta A, Hubert H et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 10: 3772.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 6 (51): 609–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>
- O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 307–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1303006. Epub 2013 Jun 11
- Sokka T, Pincus N. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet* 2009; 374 (9688): 430–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X
- Kauwalek P, Mikrut A, Wisniewska N et al. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (10): 1414–24. DOI: 10.1007/s10067-013-2329-9
- Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Guler-Yuksel M et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (2): 315–9. DOI: 10.1136/ard.2010.136556. Epub 2010 Nov 10
- Weslake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate in cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (2): 295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27
- Sandrini G, Proietti Cecchini A, Alfonsi E et al. The effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs of Today* 2001; 37 (Suppl. B): 21–9.
- Rabasseda X. Safety profile of nimesulide: ten years of clinical experience. *Drugs of Today* 1997; 33 (Suppl. 1): 41–50.

Синергизм диклофенака натрия и витаминов группы В в лечении симптомного остеоартроза

И.Г.Красивина¹, С.М.Носков¹, Л.Н.Долгова¹, Н.С.Молоткова¹, А.А.Лаврухина¹, Е.В.Батюгова², О.Л.Мельникова²

¹ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России;

²ГБУЗ ЯО Клиническая больница №9

Актуальность проблемы хронической боли

Международная ассоциация по изучению боли предлагает определять хроническую боль (ХБ) как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». Траектория времени при этом колеблется от 3 до 6 мес. К ХБ также могут быть отнесены повторяющиеся болевые состояния (головные, суставные боли и др.). Принципиальное отличие при этом заключается не столько во временном отрезке существования болевого синдрома, сколько в возникающих нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. При ХБ, даже при наличии соматического первичного очага, формируется дисфункция нервной системы, приобретающая устойчивые изменения нейробиохимических процессов с нарушениями ионного равновесия и мембранного потенциала [1].

Вопросы адекватной и безопасной терапии ХБ сохраняют свою актуальность для современной медицины. Федеральный закон РФ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» пунктом 4 статьи 19 регламентирует пациенту «право на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами».

В проспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании на трех популяциях общей практики в период с 1996 по 2005 г., исследована взаимосвязь между наличием болевого синдрома (в том числе боли в коленных суставах) и последующей смертностью от разных причин. Наблюдением были охвачены 4515 человек в возрасте старше 16 лет. Сообщали о наличии у них локальной ХБ 35,2% участников, а о присутствии распространенного болевого

синдрома – 16,9%. Риск смерти от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний возрастал на 20% у лиц с регионарной ХБ и на 30% – при наличии распространенной боли [2]. Систематический обзор данных, опубликованных в 2012–2014 гг., подтвердил умеренно повышенный риск смерти у людей с ХБ [3].

Боль – ведущий симптом остеоартроза

Одной из распространенных причин ХБ является остеоартроз (ОА) [4, 5], заболеваемость которым в России в 2011 г. является самой высокой среди всех ревматических заболеваний: 3302,7 на 100 тыс. взрослого населения [6]. Сам по себе ОА не может являться непосредственной причиной смерти, но существуют расчеты, доказывающие, что возраст умерших с ОА на момент смерти на 5–10 лет меньше, чем в популяции [7]. Столь неутешительная статистика объясняется наличием при ОА ХБ, вызывающей комплекс эмоционально-психологических нарушений, ведущих к снижению настроения, развитию депрессии, ухудшению ментальной и физической составляющей качества жизни [8, 9]. Наличие у больных жалоб на интенсивные боли рассматривается в настоящее время как один из наиболее надежных предикторов рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов [10].

Лечение боли при ОА

Коррекция болевого синдрома при ОА в повседневной терапевтической практике опирается на основополагающие мировые стандарты, закрепленные в клинических рекомендациях The European League Against Rheumatism и The Osteoarthritis Research Society International. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов воздействия (физические упражнения, коррекция массы тела, ортопедические стельки, ортезы, опорные приспособления) большинству больных ОА, обратившихся за медицинской помощью в связи с болью в суставах, требуется фармакологическое воздействие. Наиболее востребованными лекарствами в терапии ОА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Особое место среди данного класса лекарств занимает внедренный в клиническую практику в 1974 г. диклофенак натрия – препарат, на протяжении 40 лет прочно и заслуженно занимающий позицию «золотого стандарта» в классе НПВП [11]. Высокое соотношение блокады циклооксигеназы 1 и 2-го типа обеспечивает диклофенаку оптимальную эффективность при достаточно хорошей переносимости. Изучаются новые механизмы действия диклофенака, такие как ингибирование тромбоксан-простагландинных рецепторов и липооксигеназы, снижение продукции интерлейкина-6, активация зависимых от оксида азота антиапоптозных путей и ряд других [12].

К сожалению, ни один из современных НПВП не лишен той или иной степени вероятности развития класс-специфических осложнений. К ним относятся гастроинтестинальные повреждения в диапазоне от простой диспепсии до фатальных желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся повышенным риском дестабилизации артериальной гипертензии, прогрессированием сердечной недостаточности и развитием сердечно-сосудистых катастроф. Профилактика и минимизация поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в современных условиях обеспечивается сочетанным применением ингибиторов протонной помпы либо использованием класса коксибов, а вопрос о предотвращении НПВП-энтеропатий и снижении сердечно-сосудистых рисков остается открытым [11]. В связи с этим переживает ренессанс интерес к лекарственным комбинациям синергичного действия, позволяющим

добиться выраженного обезболивающего и противовоспалительного эффекта НПВП с применением меньших разовых и суточных доз препаратов и снижением риска развития побочных эффектов [13].

Потенцирование эффектов НПВП нейротропными витаминами

В общих принципах лечения боли помимо воздействия на соматический очаг противовоспалительными средствами важной считается стимуляция синтеза собственных антиноцицептивных соединений комплексом нейротропных витаминов группы В [1]. В экспериментальной работе по изучению эффектов комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ при болях показано ингибирование ноцицептивных ответов, вызванных формальдегидом, не меняющееся после введения наллоксона [14].

К настоящему времени накоплен значительный опыт одновременного применения НПВП с витаминами группы В. Применение комбинации комплекса витаминов группы В с диклофенаком позволило добиться более выраженного обезболивающего эффекта после

тонзилэктомии по сравнению с группой монотерапии НПВП. Потребность в диклофенаке в группе комбинированной терапии была ниже на 30% [15]. В одноцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании (Hospital General SSH Pachuca, Hidalgo, Mexico, 2008–2010 гг.) оценена эффективность внутримышечного введения диклофенака натрия в сочетании с комплексом витаминов группы В у 122 пациентов с переломами нижних конечностей. У 60 пациентов, получавших комбинированное лечение, на протяжении 48 ч отмечалось более эффективное редуцирование боли. Данный факт трактуется авторами как усиление и пролонгация анальгетического действия диклофенака с помощью комплекса витаминов группы В за счет их вероятной антиноцицептивной активности [16].

Положительные результаты были получены при лечении как мышечно-скелетной, так и экспериментальной нейропатической боли [17]. Наиболее распространенным клиническим синдромом, сочетающим в себе оба упомянутых компонента, является боль в нижней части спины. Механическое повреждение тканей, связанное с физической перегрузкой и развитием спондилеза, формирует ноцицептивную боль, а реактивное раздражение нервных волокон, обусловленное

Таблица 1. Клиническая характеристика больных гонартрозом, принимавших Нейродикловит

Параметр	ОА (n=16)	ОА+СД 2 (n=14)
Возраст, лет	63 (60–67)	64 (60–71)
ИМТ, кг/м ²	32,2 (31,3–36,6)	37,4 (33,3–38,8)
ОТ, см	102 (96–114)	113 (109–121)
КТБ	0,87 (0,84–0,93)	0,87 (0,84–0,92)
Стаж ОА, годы	7 (4–11)	8 (4–12)
R-стадия 2 (n)	7	6
R-стадия 3 (n)	9	8

Таблица 3. Потребность в Нейродикловите в группах ОА и ОА+СД 2

Неделя приема	ОА, капсул в неделю	ОА+СД 2, капсул в неделю	Манна-Уитни, Z (p)
1-я	9,6±3,3	7,4±1,0	2,6 (0,009)
2-я	7,8±1,1	6,6±1,4	2,4 (0,018)
3-я	7,7±2,3	6,0±1,5	2,0 (0,042)
4-я	7,3±2,2	5,7±1,4	1,9 (0,049)

Таблица 2. Динамика характеристик суставного синдрома у больных гонартрозом на фоне приема Нейродикловита

Параметр	Осмотр 1	Осмотр 2	Осмотр 3	Friedman ANOVA _x ² (p)
ОА (n=14)				
ВАШ_Д, мм	65 (64–71)	59 (55–65)	53 (48–59)	20,5 (<0,0001)
ВАШ_Н, мм	55 (50–60)	53 (45–55)	45 (40–50)	21,5 (0,00002)
WOMAC_боль, баллы	13 (11–15)	11 (10–14)	10 (7–13)	10,4 (0,006)
WOMAC_актив., баллы	51 (45–61)	46 (35–54)	43 (39–51)	11,2 (0,004)
WOMAC_сков., баллы	6 (5–7)	6 (5–6)	5 (5–6)	13,8 (0,001)
WOMAC_сумм., баллы	70 (65–85)	65 (48–72)	61 (53–69)	13,9 (<0,0001)
АФИ_Lequesne, баллы	15 (15–19)	13 (11–15)	12 (10–13)	22,1 (<0,0001)
ДГП, Дж	23,7 (14,9–38,7)	29,6 (19,7–42,5)	44,6 (30,6–58,2)	15,2 (0,0005)
ОА+СД 2 (n=12)				
ВАШ_Д, мм	60 (60–68)	55 (55–58)	50 (45–55)	14,6 (0,0007)
ВАШ_Н, мм	50 (45–50)	44 (40–50)	40 (30–46)	13,3 (0,0013)
WOMAC_боль, баллы	13,5 (13–16)	13 (12–15)	12 (7–15)	9,6 (0,008)
WOMAC_актив., баллы	54 (50–63)	50 (37–56)	36 (35–52)	16,6 (0,0003)
WOMAC_сков., баллы	6 (5–7)	5 (4–5)	4 (3–5)	8,6 (0,014)
WOMAC_сумм., баллы	78 (68–81)	66 (58–73)	53 (46–73)	17,1 (0,0002)
АФИ_Lequesne, баллы	14 (12–18)	12 (7–16)	10 (7–14)	15,7 (0,0004)
ДГП, Дж	30,6 (11,8–47,2)	34,8 (15,5–64,4)	41,5 (20,9–87,4)	13,4 (0,0012)

Таблица 4. Динамика концентрации СРБ, ШНС на фоне лечения Нейродикловитом

Параметр	Осмотр 1	Осмотр 2	Осмотр 3	Friedman ANOVA _x ² (p)
ОА (n=14)				
СРБ, мг/л	1,8 (1,26–4,5)	1,1 (0,8–1,6)	1,1 (0,9–1,5)	8,9 (0,012)
ШНС, баллы	4 (1,5–5,0)	3 (1,5–4,0)	2 (0,5–3,0)	16,6 (0,0003)
ОА+СД 2 (n=12)				
СРБ, мг/л	3,9 (1,9–4,5)	1,8 (1,8–4,8)	1,7 (1,2–4,5)	8,4 (0,015)
ШНС, баллы	5,5 (4,0–6,0)	4,0 (3,0–5,0)	3,0 (2,0–4,0)	18,9 (<0,0001)

как избыточной болевой афферентацией, так и трофическим дефицитом в условиях измененной микроциркуляции, приводит к формированию нейропатической боли. Таким образом, боль в нижней части спины справедливо считается классическим примером смешанной боли. Сочетанное назначение НПВП и витаминов группы В ускоряет наступление терапевтического эффекта при смешанном характере боли. Имеются сведения, что витамины группы В усиливают анальгезию в случае их одновременного применения с диклофенаком при острой боли в спине, что позволяет сократить сроки лечения и уменьшить дозу диклофенака, снизив таким образом риск побочных явлений [18–20]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании DOLOR, включавшем 372 пациента с острой поясничной болью, в параллельных группах изучена клиническая эффективность перорального назначения комбинации 50 мг диклофенака натрия с 50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина и 1 мг цианокобаламина дважды в сутки. Достижение быстрого и полного анальгетического эффекта (в течение 3 дней лечения) продемонстрировано у 46,5% больных группы комбинированного лечения по сравнению с 29% группы монотерапии диклофенаком натрия [21]. Имеются данные по лечению 60 больных с синдромом острой боли в спине диклофенаком, комплексом нейротропных витаминов группы В и их сочетанием. Более быстрое и выраженное снижение боли в первые дни терапии достигнуто при совместном применении диклофенака в сочетании с комплексом витаминов группы В, что особенно важно при интенсивных болях [13].

Анализ представленных публикаций свидетельствует о назревшей необходимости углубленного изучения анальгетических механизмов витаминов группы В, используемых в клинической практике в дозах, значительно превышающих их физиологическое поступление с пищей, что позволяет рассматривать их в качестве лекарственных препаратов. Действие комплекса витаминов группы В выходит за рамки смягчения хронического нейропатического болевого синдрома, обсуждается их стимулирующая роль в синтезе собственных антиноцицептивных соединений, что не только улучшает функциональное состояние периферической и центральной нервной системы, но и обладает определенным синергизмом с препаратами противовоспалительной активности [1, 13, 16].

В ревматологии имеется опыт успешного применения фиксированной комбинации диклофенака натрия с комплексом нейротропных витаминов (препарата Нейродикловит) при ХБ в спине и сенсорных нарушениях у 24 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом [22]. Результаты использования данного препарата у 30 больных гонартрозом [23] в настоящей работе анализируются с позиций коморбидных метаболических нарушений.

Гонартроз в условиях метаболического синдрома

Основным критерием метаболического синдрома является абдоминальное ожирение. Оно поддерживает нарастающую инсулинорезистентность, которая способствует включению в комплекс патологических изменений артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена, прогрессирующих у большого процента лиц до манифестации сахарного диабета типа 2 (СД 2). Имеющиеся нарушения липидного и углеводного метаболизма не только затрагивают сердечно-сосудистую систему, но влияют и на опорно-двигательный аппарат. Анализ клинического течения гонартроза у 386 женщин [24] выявил линейно нарастающее усиление боли и дисфункции с увеличением степени абдоминального ожирения. В зависимости от отсутствия

манифестного СД 2 (группа ОА) либо его наличия (группа ОА+СД 2) обнаружен нелинейный характер воздействия хронической гипергликемии. Так, у больных ОА+СД 2 при меньшей интенсивности ХБ отмечались более выраженные дегенеративные изменения, подтвержденные рентгенологическим и ультразвуковым исследованиями.

Серьезным неблагоприятным фактором, нарушающим функцию коленных суставов, при СД оказалось наличие сенсомоторной полинейропатии. Данное позднее осложнение СД было выявлено у 80% группы ОА+СД 2 и статистически значимо усиливало перипателлярную болезненность. В соответствии с современной рекомендацией приема НПВП при ОА по потребности в изученных группах больных систематически прибегали к использованию этого класса лекарств 77,2% больных ОА и 75,3% больных ОА+СД 2.

Эффективность Нейродикловита у больных гонартрозом с метаболическим синдромом

Учитывая факт достаточно частого использования НПВП и высокий процент коморбидной нейропатии, в лечении которой важным патогенетическим компонентом является назначение нейротропных витаминов группы В, с целью сравнения эффективности аналгетической и противовоспалительной терапии в группах ОА и ОА+СД 2 был выбран Нейродикловит (Lannaher, Австрия), представляющий собой сочетание диклофенака натрия (50 мг) с витаминами группы В ($B_1 - 50$ мг; $B_6 - 50$ мг; $B_{12} - 0,25$ мг). Четырехнедельный прием Нейродикловита был рекомендован 30 больным гонартрозом, из которых у 16 был изолированный ОА, а у 14 – сочетание ОА и СД 2.

Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 80 лет, наличие достоверного диагноза ОА коленных суставов (Американская ревматологическая ассоциация, 1995), боль в коленных суставах не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: декомпенсация и острые осложнения сопутствующей патологии, непереносимость диклофенака натрия и витаминов группы В в анамнезе.

Артрологический статус оценивали по выраженности боли по ВАШ при ежедневной активности (ВАШ_Д) и во время ночного отдыха (ВАШ_Н), альгофункциональному индексу Lequesne (АФИ_Л), шкалам индекса WOMAC, интенсивности боли при пальпации проекции суставной щели (Бсщ) и перипателлярных точек (Бпери). Вычисляли работоспособность параартикулярных мышц колена [25] в динамической гравиметрической пробе (ДГП). Определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в высокочувствительном иммунотурбидиметрическом тесте.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов (критерий Манна–Уитни, ранговый дисперсионный анализ с повторными измерениями Фридмана). Данные в таблицах представлены в виде медианы (межквартильный интервал). Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

Статистически значимых различий по возрасту, давности заболевания, индексу массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), коэффициента талия–бедро (КТБ) не было. Рентгенологическая стадия гонартроза была представлена в двух группах – второй и третьей. Следует отметить, что все больные ОА отвечали критериям метаболического синдрома (International Diabetes Federation, 2005). Артериальное давление контролировалось и достигало целевых значений на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальциевых каналов, мочегонных препара-

тов. Больные с ишемической болезнью сердца принимали β -адреноблокаторы. Пациентки с СД находились в диапазоне целевых параметров углеводного обмена (гликированный гемоглобин до 7,5%), получали сахароснижающую терапию препаратами сульфонилмочевины в виде монотерапии либо в комбинации с инсулином.

Прием Нейродикловита назначался в дозах диклофенака от 150 до 50 мг/сут в зависимости от потребности наблюдаемого. Пациенты вели дневники приема препарата, где ежедневно отмечали уровень боли, количество принятых капсул и нежелательные лекарственные реакции. Осмотр больных проводился через 2 нед и после окончания курса лечения. Завершили исследование 26 человек, 4 (13,3%) выбыли (по 2 человека из группы ОА и ОА+СД 2) в связи с развитием нежелательных явлений (диспепсия, гастралгия, головокружение).

В табл. 2 представлена динамика характеристик суставного синдрома через 2 нед (осмотр 2) и 4 нед (осмотр 3) лечения Нейродикловитом.

Выраженность боли по ВАШ в дневное время уменьшилась через 2 нед на 9% у больных ОА и на 8% у больных ОА+СД 2, а к концу 4-й недели наблюдения это снижение продолжалось до 18,5% ($p=0,00004$) в группе ОА и до 16,7% ($p=0,0007$) в группе ОА+СД 2. Интенсивность боли по ВАШ во время ночного отдыха уменьшалась через 2 нед на 3,6% в группе ОА и на 12% в группе ОА+СД 2, динамика через 4 нед составила 18,2% ($p=0,00002$) и 20% ($p=0,0013$) соответственно. Боль по шкале WOMAC, боль через 2 нед у больных ОА уменьшилась на 15,4%, у больных ОА+СД 2 – на 3,7%, а через 1 мес динамика данного параметра составила 23,1% ($p=0,006$) и 11,1% ($p=0,008$) соответственно. Болезненность в проекции суставной щели значимо снижалась только в группе ОА: на 39,9 и 51,9% ($p=0,0006$) через 2 и 4 нед. Перипателлярная болезненность уменьшалась через 2 нед на 20,2% у больных ОА и на 36,8% – у пациентов ОА+СД 2, а через 1 мес наблюдения ее динамика оставила -41,5% ($p=0,00014$) и -42,1% ($p=0,01$) в сравниваемых группах.

Таким образом, принципиальных различий в динамике боли между группами ОА и ОА+СД 2 не получено. Применение комбинации диклофенака натрия с комплексом витаминов группы В у больных гонартрозом приводило к достижению аналгетического эффекта независимо от наличия сопутствующего СД 2.

Альгофункциональный индекс Lequesne уменьшался на 21,5–28,2% ($p=0,00002$) у больных ОА и на 21,8–31,9% ($p=0,0004$) у больных ОА+СД 2 через 2 и 4 нед. Затруднения в повседневной активности по шкале WOMAC актив. уменьшались на 15,9–15,7% ($p=0,004$) у пациенток с ОА и на 12,6–23,1% ($p=0,0003$) у женщин с ОА+СД 2 через 2 и 4 нед соответственно. Работоспособность параартикулярных мышц бедра возрастала на 19,0–68,3% ($p=0,0005$) у больных с изолированным гонартрозом и на 19,3–41,6% ($p=0,0005$) у пациентов с сопутствующим СД 2 за 2 и 4 нед соответственно.

Комплекс диклофенака натрия с витаминами группы В, назначаемый при гонартрозе, оптимизировал функциональное состояние пациентов независимо от наличия СД 2.

Скованность по шкале WOMAC_сков. становилась менее выраженной на 14,2–24,2% ($p=0,001$) в группе ОА и на 20,3–25,4% ($p=0,014$) в группе ОА+СД 2 в соответствующие сроки наблюдения. Суммарный индекс WOMAC уменьшался на 15,7–18,4% ($p<0,0001$) в группе ОА и на 11,8–23,0% ($p=0,0002$) в группе ОА+СД 2 при осмотрах 2 и 3 соответственно.

В табл. 3 представлена динамика потребности в приеме Нейродикловита, оцениваемая в количестве капсул Нейродикловита в неделю.

Больные ОА по сравнению с больными ОА+СД 2 принимали большее количество Нейродикловита в 1-ю не-

делю лечения на 29,7% ($Z=2,6$; $p=0,009$), во 2-ю – на 18,2% ($Z=2,4$; $p=0,018$), в 3-ю – на 28,3% ($Z=2,0$; $p=0,042$).

Таким образом, при сопоставимой динамике болевых и функциональных характеристик больные ОА с сопутствующим СД 2 достигали эффекта меньшим на 23% количеством НПВП.

В табл. 4 представлена динамика концентрации СРБ, шкалы нейропатического счета на фоне лечения Нейродикловитом.

Концентрация СРБ уменьшалась на 60,3–63,6% ($p=0,012$) в группе ОА и на 41,8–47,1% ($p=0,015$) в группе ОА+СД 2 через 2 и 4 нед соответственно.

Шкала нейропатического счета (ШНС), представляющая собой опросник, самостоятельно заполняемый пациентом, выявила наличие субъективных проявлений, характерных для нейропатии (наличие парестезий, жжения, усиление симптомов ночью и улучшение при ходьбе и т.п.) не только у больных ОА±СД, но и у женщин группы ОА. Динамика улучшения клинических проявлений нейропатии составила 18,4–39,4% ($p=0,0003$) в группе ОА и 26,9–48,1% ($p=0,00008$) в группе ОА+СД 2 в рассматриваемые сроки наблюдения.

Заключение

Таким образом, применение фиксированной комбинации диклофенака натрия с витаминами группы В при ОА коленных суставов продемонстрировало анальгетическую, противовоспалительную и нейротропную активность у больных с метаболическим синдромом как при изолированном гонартрозе, так и при сочетании его с СД 2.

Литература

- Алексеев В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли. Рус. мед. журн. (Спецвыпуск от 27 января). 2011; с. 6–10.
- McBeth J, Symmons DP, Silman AJ et al. Musculoskeletal pain is associated with a long-term increased risk of cancer and cardiovascular-related mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (1): 74–7. Doi: 10.1093/rheumatology/ken424
- Smith D, Wilkie R, Utman O et al. Chronic pain and mortality: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9 (6): e99048. Doi: 10.1371/journal.pone.0099048. eCollection 2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047043/>
- Цурко В.В., Егоров И.В., Красносельский М.Я. Суставной синдром у пожилых: Патофизиология боли и клинко-возрастные аспекты терапии. *Cons. Med.* 2009; 11 (2): 44–9.
- Wright EA, Katz JN, Cisternas MG et al. Impact of knee osteoarthritis on health care resource utilization in a US population-based national sample. *Med Care* 2010; 48 (9): 785–91.
- Балабанова Р.М., Эрдеc Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (1): 5–7.
- Эрдеc Ш.Ф., Фоломеева О.М. Социальные проблемы ревматологии в 50-летней научно-практической деятельности института. *Научно-практическая ревматология.* 2009; 2: 2–10.

- Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Cons. Med.* 2009; 2: 5–8.
- Lacey RJ, Belcher J, Rathod T et al. Pain at multiple body sites and health-related quality of life in older adults: results from the North Staffordshire Osteoarthritis Project. *Rheumatology (Oxford)* 2014; pii: keu240; <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/11/rheumatology.ken240.long>
- Кашишварова Н.Г., Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Боль как один из факторов прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (4): 387–90.
- Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 50 (2): 101–16.
- Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (7): 1715–31.
- Данилов А.Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? РМЖ. (Спецвыпуск от 26 января). 2010; с. 35–8.
- Roch-Gonzalez HI, Teran-Rosales F, Reyes-Garcia G et al. B vitamins increase the analgetic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 84–7.
- Roberto Medina-Santillán, Eusebio Pérez-Flores, Eduardo Mateos-García et al. A B-Vitamin mixture reduces the requirements of diclofenac after tonsillectomy: a double-blind study. *Drug Development Research* 2005; 66: 1.
- 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; 104782; doi: 10.1155/2012/104782 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206375/>
- Bromm K, Herrmann WM, Schulz H. Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled repeated-measures double-blind study. *Neuropsychobiology* 1995; 3: 156–65.
- Батыева Т.Т., Костенко Е.В., Пивоварчик Е.М. и др. Сравнительная оценка нейродикловита и диклофенака у пациентов с острым болевым синдромом на фоне грыжи межпозвонкового диска. *Медицина критических состояний.* 2010; 1: 34–42.
- Тимофеева А.В. Нейродикловит в лечении дорсалгии и артралгии у пациентов с артериальной гипертензией. *Фарматека.* 2009; 15: 120–2.
- Bruggemann G, Koebler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 116–20.
- 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.
- Немцов Б.Ф., Михайлова Н.Ю., Коценов А.Н. Первый опыт применения Нейродикловита при анкилозирующем спондилоартрите. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2009; 3: 27–30.
- Красивина И.Г., Носкова Т.С., Заводчиков А.А. и др. Применение фиксированной комбинации диклофенака с витаминами группы В при остеоартрозе коленных суставов. *Фарматека.* 2011; 5: 86–90.
- Красивина И.Г. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом. *Международ. эндокринолог. журн.* 2011; 35 (3): 113–23.
- Красивина И.Г., Носкова А.С., Долгова Л.Н. Способ количественного определения мышечной слабости коленных суставов. Патент РФ №2289296. Зарегистрировано в Государственном реестре РФ 20.12.2006.



Лорноксикам в терапии болевого синдрома при остеоартрозе

Е.Ю.Погожева, В.Н.Амيرджанова
ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАН, Москва

Остеоартроз (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов, сопровождающихся нарушением их функции, болевым синдромом (БС) и снижением качества жизни пациентов. Заболевание поражает преимущественно лиц среднего и пожилого возраста, имеющих широкий спектр сопутствующей патологии. В связи с этим помощь таким пациентам является сложной медицинской задачей. Несмотря на большой ассортимент обезболивающих и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), проблема рациональной терапии хронического БС остается до конца нерешенной.

Механизм действия НПВП

При БС, связанном с воспалением, нервная проводимость не нарушается, однако по мере увеличения повреждения тканей происходит выделение провоспалительных медиаторов, снижение порогов восприятия боли и сенситизация центральных ноцицептивных нейронов [1].

Именно поэтому в терапии БС, вызванного воспалением, наиболее целесообразным является применение НПВП, обладающих анальгетическим и противовоспалительным действием. Основной механизм действия НПВП заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), посредством которого осуществляется превращение арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксаны. Существует несколько изоферментов ЦОГ. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется во многих тканях и участвует в регуляции защиты клеток желудка от действия повреждающих факторов, ауторегуляции почечного кровотока, агрегации тромбоцитов и сосудистого гомеостаза. ЦОГ-2 постоянно экспрессируется только в некоторых тканях, включая центральную нервную систему, кости и почки, однако действие этого изофермента проявляется преимущественно при воспалительных процессах. Третий изофермент, ЦОГ-3, является результатом перестройки РНК, кодирующей образование ЦОГ-1, и локализуется преимущественно в центральной нервной системе и сердце. Клиническое значение этого изофермента остается неизвестным.

НПВП препятствуют развитию боли при помощи двух механизмов. Во-первых, за счет снижения сенситизации периферических ноцицепторов (афферентных чувствительных нервных волокон, которые сигнализируют о появлении боли) вследствие торможения синтеза медиаторов воспаления. Например, при воспалении «молчащие» (неактивные) в норме периферические волокна типа С становятся чувствительными к действию повреждающих стимулов, что способствует усилению болевого ответа. В свою очередь, активированные ноцицепторы способствуют дополнительному высвобождению медиаторов воспаления и усиливают воспалительный процесс. Уменьшая воспаление, НПВП снижают периферическую сенситизацию и подавляют нейрональные процессы, поддерживающие его. Во-вторых, ЦОГ присутствует в спинном мозге и участвует в процессах, способствующих формированию центральной сенситизации. Примером проявления центральной сенситизации в эксперименте служит феномен «взвинчивания» (windup): прогресси-

Таблица 1. Фармакокинетика разных форм препарата лорноксикам (Ксефокам®) [4–6]

Показатели	
Время достижения максимальной концентрации в плазме	Ксефокам® – 90 мин Ксефокам® для инъекций – 20 мин Ксефокам® Рапид – 30 мин
Биодоступность	99–100% С приемом пищи ≥70%
Связывание протеинами плазмы	99%
T _{1/2} из плазмы	3–4 ч
Выведение	1/3 с мочой 2/3 с калом
Метаболизм	CYP4502C9 в печени

рующее усиление ответов ноцицептивных нейронов при повторной стимуляции периферических ноцицептивных афферентов, способствует развитию гипералгезии и аллодинии. Гипералгезия – это состояние, при котором усилено восприятие болевого раздражителя. Аллодинией называют состояние, при котором неболевые стимулы (например, слабое прикосновение) воспринимаются как боль. В условиях эксперимента было доказано, что НПВП предотвращают развитие центральной сенситизации и усиление боли.

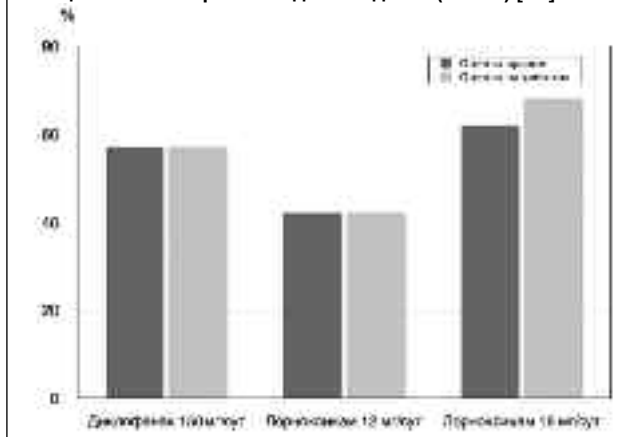
Наиболее распространенные побочные эффекты НПВП напрямую связаны с основным механизмом действия НПВП, а именно с подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландинов, т.е. являются классическими [2]. К этим побочным эффектам относятся поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. Другие побочные эффекты встречаются значительно реже и, вероятно, не связаны с ингибированием синтеза простагландинов.

Лорноксикам: фармакокинетика и фармакодинамика

Ксефокам® (лорноксикам) является НПВП и принадлежит классу оксикамов. Лорноксикам отличается от других оксикамов наличием хлорного заместителя в 6-й позиции [3]. Внедрение хлорного заместителя позволяет снизить время полувыведения (T_{1/2}) препарата из плазмы, типично продолжительного у оксикамов (например, у пироксикама T_{1/2}=24–50 ч; у теноксикама T_{1/2}=60–75 ч, а у лорноксикама – около 4 ч) [4].

Ксефокам® представлен в трех разных формах: Ксефокам® – таблетки, покрытые оболочкой (содержат 4 или 8 мг лорноксикама в 1 таблетке); Ксефокам® для инъекций – лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, предназначенный для введения как внутривенно, так и внутримышечно (в 1 флаконе содержится 8 мг лорноксикама) и Ксефокам® Рапид – быстровысвобождаемые таблетки, покрытые оболочкой (в 1 таблетке содержится 8 мг лорноксикама). В быстровысвобождаемой форме Ксефокам® Рапид лорноксикам заключен в гранулы, содержащие бикарбонат натрия, которые создают слабощелочное микроокружение в желудке, способствуя скорейшему растворению.

Оценка эффективности терапии лорноксикамом (Ксефокам®) 12 и 16 мг/сут и диклофенаком 150 мг по мнению врача и пациента с ОА через 12 нед наблюдения (n=135) [10].



Эта форма была разработана с целью обеспечения дополнительного преимущества в экстренных ситуациях для быстрого купирования боли.

Ксефокам® обладает относительно простой фармакокинетикой (табл. 1).

Большой интерес вызывает способность Ксефокама при хронической воспалительной артропатии быстро проникать в периваскулярное пространство, включая синовиальную жидкость, в то время как другие НПВП действуют главным образом в области воспаленной синовиальной оболочки. Как было сказано выше, $T_{1/2}$ Ксефокама из плазмы составляет 4 ч, что достоверно короче, чем у других представителей класса оксикамов [4–6]. Короткий период $T_{1/2}$ и быстрое выведение снижают риск аккумуляции [7], что играет положительную роль в переносимости препарата.

Как известно, время выведения из организма многих лекарственных средств с возрастом увеличивается, поэтому длительное применение препарата может приводить к увеличению его концентрации в плазме у пожилых людей. Фармакокинетика стандартных таблеток Ксефокама была изучена у 12 здоровых добровольцев в возрасте от 66 до 79 лет. Исследование проводили после введения однократной дозы 4 мг и после многократных ежедневных доз по 4 мг, вводимых в течение 9 сут. Значительных различий фармакокинетических параметров после 1 и 9 сут применения лорноксикама обнаружено не было, что свидетельствовало об отсутствии аккумуляции лорноксикама у пожилых людей [7].

Что касается фармакодинамики, Ксефокам® является сбалансированным ингибитором ЦОГ-1/ЦОГ-2. В серии исследований *in vitro*, изучавших ингибирующее действие разных классов НПВП на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, было показано, что Ксефокам® – наиболее мощный ингибитор обоих изоферментов [8]. Сбалансированное ингибирование в отношении ЦОГ-1/ЦОГ-2, продемонстрированное Ксефокамом, дополняется заметным ингибированием интерлейкина-6 и оксида азота, которые, как известно, способствуют развитию воспаления.

В отличие от некоторых НПВП подавление лорноксикамом ЦОГ не приводит к переключению метаболизма арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь и повышению образования лейкотриенов, что минимизирует риск возникновения нежелательных явлений.

Результаты исследований

В нескольких зарубежных исследованиях была показана эффективность лорноксикама (Ксефокам®) в отношении БС у пациентов с ОА. Так, в 4-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании при участии 160 пациентов с ОА тазобедренного и коленного сустава [9] было показано,

Таблица 2. Характеристика исследований, включенных в метаанализ переносимости лорноксикама [12]

Препарат	Число пациентов (n)	Число и продолжительность исследований (двойная слепая фаза)		
		≤1 мес	1–2 мес	3–4 мес
Ксефокам®	5887	41	1	7
Диклофенак	584	6	1	4
Напроксен	438	4		1
Ибупрофен	168	3		
Ацетилсалициловая кислота	148	3		
Морфин	134	4		
Индометацин	103	2		3
Пироксикам	71	1		
Трамадол	66	3		
Рофекоксиб	61	1		
Кеторолак	56	2		
Петидин	20	1		
Теноксикам	8	1		
Пиритрамид	3	1		

Таблица 3. Относительный риск развития побочных эффектов при приеме лорноксикама в зависимости от возраста (<65 лет против ≥65) [12]

Побочные эффекты	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
Все выявленные	0,961	0,826–1,118	0,6052
Гастроинтестинальные	1,039	0,855–1,261	0,7013

что лорноксикам в суточной дозе 8 и 12 мг достоверно уменьшал боль и улучшал суставную функцию по сравнению с плацебо (по 5-балльной шкале Ликерта) – доза 12 мг была значительно эффективнее, чем 8 мг.

В сравнительном исследовании эффективность лорноксикама в суточной дозе 12 и 16 мг и диклофенака в дозе 150 мг/сут через 12 нед оценивали у 135 пациентов, страдающих ОА тазобедренного или коленного сустава [10]. Во всех трех группах сравнения после проведения терапии функциональный статус пациентов с ОА достоверно улучшился ($p<0,05$ при парной оценке эффективности). В целом 46% пациентов во всех терапевтических группах отметили улучшение течения заболевания, а степень облегчения боли составила 42–48%. После 12 нед применения лорноксикама в дозе 16 мг/сут достоверно большее число пациентов и врачей оценивали его действие как «хорошее», «очень хорошее» и «отличное» по сравнению с диклофенаком 150 мг/сут и лорноксикамом 12 мг/сут (см. рисунок).

В другом сравнительном исследовании оценивалась эффективность лорноксикама 16 мг/сут и рофекоксиба 25 мг/сут. Было проведено 25-дневное многоцентровое исследование 2520 пациентов с ОА [11]. На фоне терапии лорноксикамом отмечалось достоверное уменьшение боли в ночное время, при движении и в покое по сравнению с рофекоксибом ($p<0,01$ во всех случаях). Хотя это было нерандомизированное двойное слепое клиническое исследование, его результаты вызывают высокий интерес благодаря большому числу пациентов, включенных в исследование. В целом 40,9% испытуемых оценили эффективность терапии лорноксикамом как «отличную», в то время как в группе рофекоксиба об отличном результате сообщили только 20,1% пациентов с ОА. Таким образом, терапия лорноксикамом была достоверно более эффективной в отношении БС у пациентов с ОА по сравнению с рофекоксибом.

Безопасность и профиль переносимости лорноксикама (Ксефокам®) были исследованы в метаанализе 50 рандомизированных клинических исследований, в ходе которых изучалось применение препарата для купирования острой и хронической боли при ревматических заболеваниях [12]. Данные о количестве клинических исследований, их продолжительности и числе включенных пациентов представлены в табл. 2.

Обзор всех трех форм препарата лорноксикам (Ксефокам®) проводился вместе, поскольку все они имели равную биодоступность [4]. Безопасность и переносимость лорноксикама сравнивались с обезболивающими препаратами, НПВП и плацебо как вместе, так и в отдельности между группами препаратов. Первичной целью метаанализа было определить относительный риск неблагоприятных явлений, особенно со стороны ЖКТ.

Данные статистического анализа показывают, что у пациентов, получавших лорноксикам (Ксефокам®), риск возникновения любого побочного эффекта был достоверно ниже, чем у пациентов из группы сравнения ($p < 0,01$). Риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и ЖКТ также был достоверно ниже у пациентов, получавших лорноксикам, по отношению к таковым в группе всех активных препаратов сравнения ($p < 0,01$). Полученный результат мог явиться следствием включения в группу сравнения опиоидов, известных своими свойствами вызывать тошноту и рвоту. Этим может объясняться достоверно более низкий риск развития побочных эффектов при приеме лорноксикама по сравнению с группой остальных препаратов.

На фоне терапии лорноксикамом, в отличие от других НПВП, не было выявлено достоверных различий в риске возникновения побочных эффектов (сердечно-сосудистых, почечных, гастроинтестинальных). Это могло быть следствием того, что пациенты с высоким риском развития побочных эффектов при приеме НПВП не были включены в исследование. Кроме того, исследования главным образом проводились по показанию «острая боль» и, следовательно, предполагали краткосрочное лечение в минимальных дозах, таким образом снижая вероятность возникновения побочных эффектов, связанных с приемом НПВП.

Также необходимо отметить, что существенных различий в риске развития побочных эффектов (со стороны ССС, ЖКТ, мочевыделительной системы) в зависимости от возраста больных, получавших лорноксикам, выявлено не было (табл. 3).

В отечественных исследованиях также были выявлены эффективность и хорошая переносимость лорноксикама у пациентов с ОА. Так, Ш.А.Темиркуловой и соавт. [13] были обследованы 38 женщин с ОА (давность заболевания от 5 до 15 лет) и сопутствующей артериальной гипертензией стажем более 5 лет. Двадцать больных получали Ксефокам® 16 мг/сут в течение 30 дней, остальные 18 получали среднесуточные дозы диклофенака. Согласно полученным результатам, интенсивность БС по шкале ВАШ в покое у больных в 1-й группе снизилась с 4,3 до 3,7; во 2-й – с 4,5 до 3,8; индекс Лекена – в 1-й группе уменьшился с 12,9 до 11,2 балла; во 2-й – с 13,2 до 11,4 балла. Наряду с этим отмечалась положительная динамика показателей СОЭ и С-реактивного белка. В 1-й группе пациентов суточное мониторирование не выявило повышения уровня артериального давления, в то время как испытуемые 2-й группы нуждались в его дополнительной коррекции.

В работе И.Г.Хрипунова и соавт. [14] при 3-недельном наблюдении 30 пациентов с ОА (21 женщина и 9 мужчин) в возрасте от 40 до 70 лет, принимавших до поступления в стационар разные НПВП без особого эффекта, БС по визуальной аналоговой шкале – (ВАШ) превышал

60 мм; с признаками вторичного синовита (у 75% больных) назначался Ксефокам® в дозе 16 мг/сут. На фоне данной терапии 60% пациентов отметили уменьшение всех проявлений БС через 7 дней от начала лечения. У остальных пациентов улучшение самочувствия наблюдалось к концу периода наблюдения: сила боли в покое и при движении уменьшилась до 30–40 мм по ВАШ. Проявления синовита были купированы у всех больных. Нежелательных явлений, требующих отмены препарата, у испытуемых отмечено не было.

В исследовании А.Л.Верткина и соавт. [15] при сравнении эффективности и безопасности лорноксикама и диклофенака натрия в течение годичного наблюдения 60 пациентов пожилого возраста с гонартрозом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями было показано, что лорноксикам оказывал более интенсивное анальгетическое действие по сравнению с диклофенаком и при этом реже вызывал диспепсию, артериальную гипертензию, отек и пастозность голеней, а также не оказывал влияния на толщину внутрисуставного хряща.

Таким образом, по данным отечественных и зарубежных исследований, лорноксикам (Ксефокам®) оказывает выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект, сопоставимый с таковым у классических НПВП и анальгетиков, и может быть использован для купирования острых и хронических БС, улучшать функциональную активность и качество жизни пациентов с ОА. При этом лорноксикам обладает лучшим профилем безопасности по сравнению со стандартными НПВП и анальгетиками. Хотя лорноксикам не повышает риск развития побочных эффектов у пациентов старше 65 лет, препарат тем не менее следует назначать с осторожностью, принимая во внимание тот факт, что в данной возрастной группе побочные эффекты со стороны ЖКТ переносятся особенно тяжело. Благоприятный профиль безопасности лорноксикама (Ксефокам®) является следствием того, что препарат представляет собой сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2 и обладает относительно коротким $T_{1/2}$ по сравнению с прочими НПВП, что снижает риск его аккумуляции.

Литература

1. Ван Роен ДХ., Пэйс ДА., Преодер М.И. Диагностика и лечение боли. М.: БИНОМ, 2012.
2. Насонов Е.Л. Ревматология: Клин. рекомендации. М.: ГЭОТАР, 2005; с. 264.
3. Pruss TP, Stroissnig H, Radhofer-Welte S et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl. 4): 18–21.
4. Radhofer-Welte S, Dittich P, Simin M, Branebjerg PE. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (6): 345–51.
5. Skjold NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxycam. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (6): 421–8.
6. Hiltzberger G, Radhofer-Welte S, Takacs F, Rosenow D. Pharmacokinetics of lornoxicam in man. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl. 4): 22–7.
7. Anker SI, Brimelow AE, Crome P et al. Chlorzoxazone pharmacokinetics in young and elderly human volunteers. *Postgrad Med J* 1988; 64 (756): 752–4.
8. Berg J, Fellner H, Christoph T et al. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res* 1999; 48 (7): 369–79.
9. Berry H, Bird HA, Black C et al. A double-blind, multicentre, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Ann Rheum Dis* 1992; 51 (2): 238–42.
10. Kidd B, Frenzel W. A multicenter randomized double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23 (9): 1605–11.
11. Rose P, Steinhauser C. Comparison of lornoxicam and rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clin Drug Investig* 2004; 24 (4): 227–36.
12. Pleiner J, Nell G, Branebjerg PE et al. Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials. *Eur J Pain* 2009; 13 (Suppl. 1): 191.
13. Темиркулова Ш.А., Имаева С.С., Жагмарова Л.К., Насырова Н.З. Опыт применения ксефокама при лечении остеоартроза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Научно-практическая ревматология. 2006; 2: 114.
14. Хрипунова И.Г., Хрипунова А.А., Мнацаканян С.Г. Ксефокам при купировании болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом (ОА). Научно-практическая ревматология. 2006; 2: 119.
15. Верткин А.Л., Наумов А.В., Семенов П.А. и др. Оценка безопасности применения лорноксикама и диклофенака натрия в общепрактической практике. *Клин. геронтология*. 2009; 15 (2): 21–6.

