

CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №2, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НЕВРОЛОГИЯ РЕВМАТОЛОГИЯ NEUROLOGY RHEUMATOLOGY

Комплексный подход к терапии
умеренных когнитивных нарушений

Лекарственная безопасность:
в фокусе нестероидные
противовоспалительные препараты

Дифференцированный подход
к фармакотерапии боли в спине

Место комбинированных препаратов
в терапии остеоартроза

Диагностический поиск:
больной с головокружением

Афазия: методика скрининг-обследования
пациентов

Клинический разбор:
• Врожденная миопатия
• Дебют болезни Паркинсона

CONSILIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №2,
2015, VOL. 17, NO. 2

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hmp.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. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

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

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 125367, Москва,
ул. Габричевского, д. 5, корп. 10.

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

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



объединённая
редакция

**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»**

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

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) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAN BOARD**

Чазова И.Е.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Аронов Д.М.,

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария АД., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzkiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конеv Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Васильев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Vasilev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Y. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Деревянко И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Derevianko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

КАРДИОЛОГИЯ (CARDIOLOGY)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И. академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В. академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Kozlovskaja, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Y. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Y. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревакина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Y. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ноников В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir E. Nonikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Бунчук Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai B. Bunchuk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гориловский Л.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid M. Gorilovskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Y. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valerii M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Александров А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Aleksandrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Методика скрининг-диагностики больных с афазией

М.М.Щербакова, С.В.Котов

8

Клиническое обследование пациента с головокружением

В.Т.Пальчун, А.Л.Гусева, Ю.В.Левина

12

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Случай дебюта болезни Паркинсона на фоне панического расстройства и депрессии

А.А.Пилипович

18

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на статининдуцированную миопатию (клинический случай тяжелой врожденной миопатии, развившейся на фоне длительного приема статинов)

Т.А.Деева, О.М.Драпкина

21

ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил

Д.И.Трухан

27

Современные анальгетики. Стремимся к эффективности и безопасности

А.В.Амелин

34

Вновь о проблеме безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: рациональный выбор

И.Г.Пахомова, Л.П.Хорошнина

36

НАРУШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Синдром умеренных когнитивных расстройств

О.В.Котова

41

БОЛЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Подходы к терапии нерадикулярной хронической/рецидивирующей боли в спине

О.В.Воробьева

47

Боль в пояснице, обусловленная патологией межпозвоночных дисков

А.И.Исайкин, О.А.Черненко, М.А.Иванова, А.Н.Стиценко

52

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани

А.В.Погожева

61

Эффективность комбинированных препаратов в терапии остеоартроза

Р.М.Балабанова

66

Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов

О.С.Левин

75

Contents

ALGORITHMS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Screening method for examination of patient with aphasia

M.M.Scherbakova, S.V.Kotov

8

Clinical bedside evaluation of dizzy patients

V.T.Palchun, A.L.Guseva, Yu.V.Levina

12

CLINICAL NEUROLOGY

Case debut of Parkinson's disease on the panic disorder and depression background

A.A.Pilipovich

18

Algorithm of management of patients with suspected statininduced myopathy (clinical case of severe congenital myopathy developed along with of long-term statin therapy)

T.A.Deeva, O.M.Drapkina

21

MEDICAL SAFETY ISSUES

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil

D.I.Trukhan

27

Modern analgetics. Strive for efficiency and safety

A.V.Amelin

34

On the issue of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their safety: a rational choice

I.G.Pakhomova, L.P.Khoroshinina

36

COGNITIVE FUNCTIONS DISORDERS

Syndrome of mild cognitive impairment

O.V.Kotova

41

PROBLEMS OF PAIN

Approaches to non-radicular chronic/recurrent back pain therapy

O.V.Vorobyova

47

Back pain caused by disorders of the intervertebral discs

A.I.Isaykin, O.A.Chernenko, M.A.Ivanova, A.N.Stitsenko

52

RATIONAL PHARMACOTHERAPY

The value of food macro- and micronutrients in optimizing bone mineral density

A.V.Pogozheva

61

The effectiveness of the combined drugs in the treatment of osteoarthritis

R.M.Balabanova

66

How to prevent chronic back pain: the role of chondroprotectors

O.S.Levin

75

Методика скрининг-диагностики больных с афазией

М.М.Щербаклова[✉], С.В.Котов

ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Разработана методика диагностики афазии у больных с поражением головного мозга с использованием тестирования речевого мышления. Отличительной особенностью предлагаемого метода является то, что обследование больного состоит из нескольких независимых модулей, которые сгруппированы в соответствии с формами афазии. В каждом модуле тестируется определенная форма и определяется степень ее выраженности. Методика позволяет установить точный диагноз, так как исключает субъективность оценки специалистом больного.

Ключевые слова: методика скрининг-обследования больных с афазией, способ диагностики афазии.

[✉]mmsch@mail.ru

Для цитирования: Щербаклова М.М., Котов С.В. Методика скрининг-диагностики больных с афазией. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 8–11.

Screening method for examination of patient with aphasia

M.M.Scherbakova[✉], S.V.Kotov

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

We developed a method to aphasia disorders by testing speech production in patients with brain lesions. A distinctive feature of the proposed method is that the examination includes independent modules, which are grouped in several units according to the forms of aphasia. Each unit tests the type and degree of speech disorder by analysis of observed symptoms. The method allows stating a precise diagnosis and excludes subjective estimation of a patient by a specialist.

Key words: screening method for examination of patient with aphasia, method to aphasia disorders.

[✉]mmsch@mail.ru

For citation: Scherbakova M.M., Kotov S.V. Screening method for examination of patient with aphasia. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 8–11.

В неврологическом отделении ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» разработана методика диагностики афазии. Алгоритм обследования в предлагаемой методике качественно меняет всю систему диагностирования и реабилитации больных, сокращая время определения диагноза, исключая субъективность оценки больного специалистом и ускоряя начало курса восстановления. Продолжительность обследования составляет от 5 до 30 мин и не требует от больного большой психической нагрузки.

Результат достигается за счет комплексного подхода к выбору заданий, направленных одновременно на обследование речи и неречевых высших психических функций, входящих в синдром каждой конкретной формы афазии. Такой подход позволяет выявить форму афазии и определить степень ее выраженности не только с большой степенью вероятности, но и за короткий промежуток времени.

Изобретение относится к неврологии, логопедии и реабилитации, восстановительному лечению больных с органическим поражением головного мозга, распадом речевого мышления, проявляющимся в форме афазии. Патогенез афазии характеризуется системным нарушением функционирования речевого мышления вследствие органического поражения головного мозга. От синдрома афазии следует дифференцировать мутизм, т.е. произвольный отказ от речевого общения, не обусловленный органическими изменениями в коре головного мозга.

В начале обследования фиксируют общие сведения о больном, неврологический диагноз, группу инвалидности, образование, особенности эмоционально-волевой сферы больного, уточняется наличие или отсутствие очагового поражения головного мозга по данным объективных исследований (компьютерная/магнитно-резонансная томография). Затем начинается собственно исследование речевого мышления больного, которое состоит из нескольких независимых модулей. Смена инструкции (переход к следующему заданию) происходит по событию выбора последнего элемента в предлагаемом задании либо по истечении отведенного на выполнение задания времени.

Скрининг-обследование больного с речевыми нарушениями проводит экспериментатор: врач-невролог, логопед, клинический психолог. Первоначально регистри-

руются анамнестические данные каждого больного, затем начинается его обследование по модульной системе.

Модуль «Грубая сенсомоторная афазия»

Ситуативная беседа. Предлагаются 3 ситуативных вопроса. Адекватными считаются как утвердительный, так и отрицательный ответы. Каждый ответ оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 30 с.

Ответьте на вопрос, выбрав один из вариантов ответа:	
Голова болит?	
да	нет
Вы сегодня завтракали?	
да	нет
Вам жарко?	
да	нет

Автоматизированная речь. Предъявляются 2 автоматизированных ряда: счет до 10 и дни недели. Правильное выполнение каждой инструкции оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Продолжите ряд цифр:									
1 один	2 два	3 три							
10 десять	7 семь	4 четыре	5 пять	9 девять	8 восемь	6 шесть			
Продолжите ряд названий дней недели:									
понедельник	вторник	среда							
суббота	воскресенье	пятница	четверг						

Дописывание стойких речевых конструкций. Предлагаются незавершенные стойкие речевые конструкции и варианты их окончания. Правильный выбор окончания оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 30 с.

Понимание простейших речевых инструкций. Правильное выполнение любой инструкции оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 30 с:

1. Закройте глаза.
2. Откройте рот.

3. Надуйте щеки.

4. Поднимите руки вверх.

Результат обследования:

- 1) 0–6 баллов – тотальная афазия. Рекомендуется модуль 2. Исключение мутизма;
- 2) 7–9 баллов – грубая сенсомоторная афазия;
- 3) 10–12 баллов – грубой сенсомоторной афазии нет. Рекомендовано дальнейшее обследование больного.

Модуль «Исключение мутизма»

Дописывание в тексте пропущенных слов. Предъявляется текст с пропущенными словами. Задача – вставить пропущенные слова в текст, выбрав одно из предложенных. Правильное выполнение задания (1 балл) допускает не более 2 ошибок. Время ожидания ответа – 3 мин.

Показ предметных картинок. Предъявляются 6 картинок и вопросы к ним. Задача – показать картинку согласно инструкции. Правильное выполнение задания (оценка в 1 балл) допускает не более 1 ошибки. Время ожидания ответа – 30 с.

Дописывание предложений. Предъявляется текст, содержащий незавершенные предложения и отдельные слова. Задача – дописать эти предложения, выбрав одно из предложенных слов. Максимальная оценка – 4 балла. Если пациент совершает 1–2 ошибки, оценка снижается до 3 баллов; 3 ошибки оцениваются в 2 балла; 4 ошибки оцениваются в 1 балл. Время ожидания ответа – 3 мин.

Логическая задача. Предъявляется логическая задача с 2 вариантами ответов на нее. Задача – выбрать правильный вариант ответа. Оценка – 1 балл. Время ожидания ответа – 1 мин.

Ответьте на вопрос, выбрав ответ в одной из серых ячеек:		
Аптека находится за домом перед магазином. Дольше всего идти до аптеки или до магазина?		(до магазина)
до аптеки	до магазина	

Результат обследования:

- 1) 0–2 балла – мутизма нет. Ставится диагноз: тотальная афазия;
- 2) 3 балла – проводится дополнительное обследование с целью исключения мутизма. В результате обследования: а) 0 баллов – мутизм исключается, ставится грубая сенсомоторная афазия; б) 1 балл – мутизм подтверждается;
- 3) 4–6 баллов – мутизм.

Модуль «Акустико-гностическая афазия»

Показ сюжетных картинок. Предъявляются 4 сюжетные картинки. Задача – показать картинку согласно инструкции. Каждое правильное указание сюжетной картинки оценивается в 1 балл. Время ожидания – 30 с.

Показ предметных картинок. Предъявляются 4 предметные картинки. Задача – показать картинку согласно инструкции. Каждое правильное указание предметной картинки оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 30 с.

Раскладывание подписей к предметным картинкам. Предъявляются картинки. Задача – «подписать» нужную картинку, выбрав одно из слов, предъявленных в ячейках. Каждое правильное нахождение предмета оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 1 мин.

Фонематическое восприятие. Предъявляются 4 серии слогов и 2 серии слов. Далее в случайном порядке воспроизводятся серии слогов и слов. Задача больного – показать те слоги/слова, которые он услышит. Каждая правильно указанная серия оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 30 с.

Покажите слоги, которые услышите:			
ба-ба-па	па-па-ба	та-та-да	да-да-та
почка-дочка-точка		бочка-точка-дочка	

Составление слов из букв. Заданы буквы с целью составления из них слова, причем имеются два условия: 1) одна из букв лишняя; 2) первая буква в каждом загаданном слове уже дана. Каждое правильно составленное слово оценивается в 1 балл. Время ожидания – 2 мин.

Результат обследования:

- 1) 20–22 балла – акустико-гностической афазии нет;
- 2) 16–19 баллов – акустико-гностическая афазия легкой степени тяжести;
- 3) 13–15 баллов – акустико-гностическая афазия средней степени тяжести;
- 4) 0–12 баллов – акустико-гностическая афазия грубой степени тяжести.

Модуль «Акустико-мнестическая афазия»

Показ недорисованных предметных картинок. Предъявляются недорисованные картинки. Задача – показать нужную картинку согласно инструкции. Каждое правильное указание картинки оценивается в 1 балл. Время ожидания – 30 с.

Объяснение функциональных назначений предметов. Предъявляются 5 картинок предметов, 8 названий действий с предметами. Задача – выбрать нужную картинку согласно заданной инструкции. Каждое правильное указание картинки оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Подбор аналогии. Предъявляются 2 пары слов. Задача – подобрать к одному из слов пару по аналогии с примером. Каждое правильное указание слова оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 1 мин.

Имеется пример пары слов, объединенных смысловой связью. Есть контрольное слово, к которому требуется подобрать слово, образующее с ним аналогичную пару, выбрав одно из слов в зеленых ячейках:

яйцо –	скорлупа		
картофель –	(шелуха)		
огород	капуста	суп	шелуха
ложка –	суп		
вилка –	(мясо)		
посуда	нож	тарелка	мясо

Слухоречевая память на серию слов. Предлагается прослушать серию слов, затем выбрать эти слова из ряда предложенных. Максимальная оценка – 2 балла. Порядок выбора слов не имеет значения. Правильное указание от 3 до 4 слов снижает оценку до 1 балла. Время ожидания ответа – 2 мин.

Слухоречевая память на текст. Предлагается прослушать рассказ, а затем ответить на 4 вопроса по тексту. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Результат обследования:

- 1) 16–17 баллов – акустико-мнестической афазии нет;
- 2) 13–15 баллов – акустико-мнестическая афазия легкой степени тяжести;
- 3) 7–12 баллов – акустико-мнестическая афазия средней степени тяжести;
- 4) 0–6 баллов – акустико-мнестическая афазия грубой степени тяжести.

Модуль «Семантическая афазия»

Зрительно-пространственное восприятие пропорций. Предъявляется горизонтальная прямая линия. Задача – разделить эту линию пополам, отметив ручкой ее середину. Правильное выполнение задания оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 1 мин.

Разделите данную прямую линию пополам, отметив ручкой ее середину.

(↔)

Зрительно-пространственное восприятие наложенных изображений. Предъявляются 3 картинки, каждая из которых содержит по 3 наложенных друг на друга предмета, 14 названий предметов и инструкцию. Задача – определить, какие предметы изображены на каждой картинке, и подписать их названия, выбрав из предложенных вариантов. Правильный набор ответов к каждой картинке оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 3 мин.

Схема тела. Предъявляется картинка с изображением человека. Затем поочередно предлагаются 4 инструкции. Задача – показать у изображенного на картинке человека ту часть тела, название которой он услышит. Правильное выполнение любой инструкции оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 30 с.

Определение времени на часах. Предъявляются часы и 2 инструкции. Задача – изобразить на часах предлагаемое в задании время. Правильное выполнение задания оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Счетные операции. Предъявляются 3 арифметических примера, 10 вариантов ответов. Задача – решить эти примеры, выбрав ответ из ряда предложенных вариантов. Правильное выполнение задания оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Понимание переносного смысла слов. Предъявляются стойкие речевые выражения и ячейки со словами в качестве вариантов объяснения этих выражений. Задача – выбрать правильное объяснение выражения из ряда предложенных слов. Правильное выполнение задания оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 1 мин.

Понимание логико-грамматических оборотов. Предъявляются 2 фразы, содержащие логико-грамматические обороты и ячейки со словами-ответами. Задача – ответить на вопросы, выбрав один из предложенных вариантов ответов. Правильное выполнение задания оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Результат обследования:

- 1) 16–17 баллов – семантической афазии нет;
- 2) 14–15 баллов – семантическая афазия легкой степени тяжести;
- 3) 8–13 баллов – семантическая афазия средней степени тяжести;
- 4) 0–7 баллов – семантическая афазия грубой степени тяжести.

Модуль «Динамическая афазия»

Динамический праксис. Предъявляются 3 картинки, поочередно озвучиваются инструкции к ним. Задача больного – показать ту картинку, название которой он услышал. Каждое правильное указание картинки оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 30 с.

Покажите ту картинку, на которой изображено то, название чего вы услышите:

кулак	ребро	ладонь
-------	-------	--------

Подбор к словам синонимов и антонимов. Предъявляются 2 группы слов и варианты их: а) синонимов; б) антонимов. Задача – подобрать к словам синонимы и антонимы. Правильный подбор каждого синонима/антонима оценивается в 1 балл. Время выполнения задания – 3 мин.

Построение фразы (предложения). Заданы 4, 5 и 3 ячейки со словами. Предлагается составить из этих слов предложение. Порядок слов в предложении непринципиален. Каждое правильно составленное предложение оценивается в 1 балл. Время выполнения задания – 3 мин.

Решение логических задач. Предъявляются 3 логические задачи и варианты ответа (по типу «да/нет»). Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Результат обследования:

- 1) 14–15 баллов – динамической афазии нет;
- 2) 12–13 баллов – динамическая афазия легкой степени тяжести;
- 3) 8–11 баллов – динамическая афазия средней степени тяжести;
- 4) 0–7 баллов – динамическая афазия грубой степени тяжести.

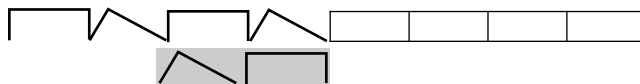
Модуль «Эфферентно-моторная афазия»

Воспроизведение дезавтоматизированных рядов.

Предъявляется 2 дезавтоматизированных ряда: счет от 10 до 1 и дни недели от воскресенья до понедельника. Правильное выполнение любой инструкции оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Графический праксис. Предъявляется рисунок ланной линии. Задача – продолжить этот рисунок, выбрав один из двух предъявленных элементов в зеленых ячейках. Максимальная оценка – 2 балла. Оценка снижается до 1 балла, если пациент сделал ошибку только в 1 элементе рисунка, до 0 баллов – за 2 ошибки и более. Время ожидания ответа – 1 мин.

Посмотрите на рисунок и продолжите его, выбрав один из элементов в серых ячейках.



Составление слов из слогов. Предъявляются слоги для составления из них слов. Каждое правильно составленное слово оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Составление слов из букв с заданной первой буквой. Предлагаются буквы. Задача – составить из них слова, всего 4 слова, причем в каждом из них первая буква определена. Каждое правильное выполнение оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Результат обследования:

- 1) 10–11 баллов – эфферентно-моторной афазии нет;
- 2) 8–9 баллов – эфферентно-моторная афазия легкой степени тяжести;
- 3) 5–7 баллов – эфферентно-моторная афазия средней степени тяжести;
- 4) 0–4 балла – эфферентно-моторная афазия грубой степени тяжести.

Модуль «Афферентно-моторная афазия»

Автоматизированное чтение.

Предъявляются анкетные данные (фамилия, имя, отчество), указанные специализированным листом при регистрации. Обследуемый должен узнать эти данные и подтвердить их либо опровергнуть клавишей «да»/«нет». Отсутствие ответа квалифицируется как неправильный ответ. Правильное выполнение оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 1 мин.

Вас зовут...	
(Фамилия, имя, отчество больного)	
да	нет

Дописывание слогов. Предъявляются слова, в которых пропущены: а) первые слоги; б) последние слоги. Рядом с этими словами написаны слоги. Задача – восставить слова. Каждое правильно составленное слово оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Составление слов из букв. Предъявляются буквы и предлагается составить из них 4 слова. Каждое правильно

составленное слово оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 2 мин.

Отгадывание кроссворда. Предъявляется кроссворд. Все слова в нем заданы по горизонтали, а ключевое слово задано по диагонали. Ключевое слово определяется после отгадывания всего кроссворда. Каждое правильно написанное слово, включая ключевое, оценивается в 1 балл. Время ожидания ответа – 5 мин.

Дезавтоматизированное письмо. Предлагается написать свою фамилию, имя, отчество (правильность заполнения анкетных данных сверяется с анкетными данными, указанными экспериментатором при регистрации). Максимальная оценка – 2 балла. Наличие 1 ошибки снижает оценку до 1 балла. Две и более ошибки оцениваются в 0 баллов. Время ожидания ответа – 3 мин.

Результат обследования:

- 1) 18–19 баллов – афферентно-моторной афазии нет;
- 2) 14–17 баллов – афферентно-моторная афазия легкой степени тяжести;
- 3) 7–13 баллов – афферентно-моторная афазия средней степени тяжести;
- 4) 0–6 баллов – афферентно-моторная афазия грубой степени тяжести.

В результате после проведения обследования больного по сумме баллов в каждом модуле подтверждается или отвергается диагноз той или иной формы афазии с указанием степени выраженности речевого нарушения. С помощью предлагаемой методики обследования специалист может не только архивировать данные каждого обследования, но и проводить динамическое наблюдение

каждого своего пациента в процессе реабилитации. Данная методика позволяет оценить результативность реабилитации больных с распадом речевого мышления, обусловленным локальным нарушением мозгового кровообращения.

Методика диагностики формы и степени тяжести афазии прошла апробацию в неврологическом отделении ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» в 2014–2015 гг. на 48 больных и доказала свою эффективность:

- 1) сокращение времени обследования больных;
- 2) исключение вмешательства специалиста в ход обследования;
- 3) четкость и точность в определении диагноза;
- 4) полнота обследования каждой клинической формы афазии;
- 5) возможность динамического наблюдения больных, проходящих курс реабилитационных логопедических занятий.

Всем обследуемым больным (48 человек) специалистом был поставлен логопедический диагноз, который был подтвержден в 97,8% случаев. В ряде случаев произошло расхождение в определении у больных степени выраженности речевого нарушения специалистом и предлагаемом способе. Это было обусловлено наличием у больных вторичных когнитивных нарушений, сопутствующих афазии и искажающих клиническую картину речевых проявлений. Также проводилось динамическое обследование больных после проведенного курса реабилитации, которое позволило доказать результативность комплексного лечения (сосудистой терапии и логопедического воздействия).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щербакова Мария Михайловна – врач-логопед отд-ния неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: mmsch@mail.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф. рук. отд-ния неврологии, зав. каф. неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Клиническое обследование пациента с головокружением

В.Т.Пальчун[✉], А.Л.Гусева, Ю.В.Левина

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Первичное клиническое обследование пациента с головокружением проводится в короткие сроки, не требует специального оборудования и позволяет быстро и с большой вероятностью выявить предположительную причину вестибулярных нарушений, что необходимо для определения последующего алгоритма обследования и лечения. В статье представлены пробы из арсенала отоневролога, которые, по мнению авторов, достаточны для первичной диагностики, наиболее просты в исполнении, не требуют больших временных затрат и сложного оборудования, иначе говоря, доступны врачу любой специальности при обследовании пациента с головокружением в условиях амбулаторного приема. Подробно рассматриваются методики проведения и оценка таких тестов, как исследование спонтанного нистагма при взгляде прямо и отведении взора, саккады, плавное слежение, оптокинез, тест поворота головы, динамическая острота зрения, тест встряхивания головы, позиционные тесты на доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, проба Ромберга, тест Унтербергерера, указательные тесты и др.

Ключевые слова: головокружение, глазодвигательные пробы, нистагм, статокординаторные пробы, вестибулярная дисфункция.

[✉]lorrsmu@mail.ru

Для цитирования: Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В. Клиническое обследование пациента с головокружением. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 12–17.

Clinical bedside evaluation of dizzy patients

V.T.Palchun[✉], A.L.Guseva, Yu.V.Levina

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Primary clinical examination of the patient with dizziness conducted in a short time does not require special equipment and can quickly reveal the supposed cause of vestibular disorders, which is necessary to determine the subsequent examination and treatment algorithm. The article presents a sample of the methods used in otoneurologist practice, which, according to the authors, are sufficient for initial diagnosis, and being the simplest in execution, do not require time-consuming and complex equipment, in other words, are available for any specialty physician during the examination of the patient with dizziness in the conditions of outpatient visits. The detailed review of the methodology and evaluation of such tests as the study of spontaneous nystagmus when looking straight and abduction sight, saccades, smooth pursuit, optokinetic test of the head rotation, dynamic visual acuity, head shaking test, the positional tests for benign paroxysmal positional vertigo, Romberg test, Unterberger test, demonstrative tests and others.

Key words: dizziness, oculomotor tests, nystagmus, static coordination test, vestibular dysfunction.

[✉]lorrsmu@mail.ru

For citation: Palchun V.T., Guseva A.L., Levina Yu.V. Clinical bedside evaluation of dizzy patients. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 12–17.

Обследование пациента с головокружением и расстройством равновесия часто оказывается непростой задачей для врача. Это связано в первую очередь с тем, что система координации и равновесия хотя и находится под интегративным контролем разных отделов центральной нервной системы (ЦНС), однако во многом зависит от слаженной работы вестибулярного анализатора, зрительной и проприоцептивной сенсорных систем. Достижения последних лет как в области физикального обследования, так и в сфере инструментального тестирования значительно облегчают постановку правильного диагноза и, следовательно, способствуют своевременному назначению адекватного лечения.

Первичное клиническое обследование пациента с головокружением проводится в короткие сроки, не требует специального оборудования и позволяет быстро и с большой вероятностью выявить предположительную причину вестибулярных нарушений, что необходимо для определения последующего алгоритма обследования и лечения. В данной статье будут представлены лишь некоторые пробы из арсенала отоневролога, которые, по мнению авторов, достаточны для первичной диагностики, наиболее просты в исполнении, не требуют больших временных затрат и сложного оборудования, иначе говоря, доступны врачу любой специальности при обследовании пациента с головокружением в условиях амбулаторного приема.

Все описываемые в данной статье тесты делятся на 2 группы: 1-я – исследование глазодвигательных реакций и 2-я – группа статокординаторных и статокинетических тестов. Диагностическая значимость 1-й группы тестов значительно выше, чем 2-й [1].

Исследование глазодвигательных реакций начинают с исследования *спонтанного нистагма (SpN) при взгляде прямо и при отведении взора*.

SpN – это произвольные колебания глаз, состоящие из двух фаз: быстрой и медленной. Периферический, или вестибулярный, SpN наблюдается при возникновении асимметрии между ампулярными рецепторами полукружных каналов двух лабиринтов при отсутствии физиологиче-

ского раздражителя в виде угловых ускорений, т.е. в покое при неподвижной голове. Эта асимметрия проявляется в медленном смещении глаз в сторону более слабой стороны (медленный компонент) и следующей за ним быстрой корригирующей саккаде в более сильную сторону (быстрый компонент), генерируемой центральными отделами нервной системы. При наблюдении за глазами со стороны наиболее различима быстрая фаза, поэтому направление нистагма определяют именно по ней. Например, SpN влево означает, что медленная фаза направлена вправо, а быстрая – влево. Таким образом, наличие периферического SpN подтверждает поражение одного из лабиринтов [2, 3]. Центральный SpN наблюдается при наличии патологического очага в разных отделах ЦНС, участвующих в поддержании равновесия и глазодвигательных реакциях (например, мозжечок, медиальный продольный пучок, структуры ретикулярной формации и др.), при сохранной функции обоих вестибулярных анализаторов [4].

Выявление SpN необходимо проводить не только при взгляде прямо, но и при отведении взора как минимум в четыре стороны от средней оси. Исследователь просит пациента удерживать голову вертикально неподвижно и следить только глазами за мишенью (например, кончиком карандаша), находящейся сначала прямо перед глазами пациента, а потом примерно под углом 20–30° вправо или влево от средней линии и 10–20° вверх или вниз от средней линии. Следует отметить, что в этом тесте можно оценить сохранность функции всех глазодвигательных мышц, а также содружественность движений глаз. При оценке SpN исследователь должен сделать следующие выводы: 1) есть ли SpN; 2) если есть SpN, то в какую сторону он бьет в том или ином положении взора; 3) уменьшается или увеличивается SpN при отсутствии фиксации взора.

SpN, выявляемый при отсутствии фиксации взора, называют скрытым. Чтобы исключить фиксацию взора, можно попросить пациента закрыть глаза. Это самый легкий и очевидный способ, широко распространенный в прошлом, при котором исследователь аккуратно кладет большие пальцы на верхние веки пациента, ощущая движения

Общая характеристика периферического и центрального нистагма		
	Периферический нистагм	Центральный нистагм
Направление нистагма	• Не меняется при отведении взгляда в разные стороны • Горизонтальный, может быть с ротаторным компонентом	• Изменяется при отведении взгляда в разные стороны • Может не меняться при вертикальном нистагме
Фиксация взгляда	При фиксации взгляда уменьшается интенсивность нистагма	При фиксации взгляда интенсивность нистагма либо существенно не меняется, либо усиливается
Отведение взгляда, в котором возникает нистагм	Горизонтальный нистагм при взгляде прямо, изменяется по закону Александра	• Горизонтальный нистагм: редко при взгляде прямо, чаще при отведении взгляда; направление нистагма меняется при изменении направления отведения взгляда • Вертикальный нистагм: может быть как при взгляде прямо, так и при любых отведениях взгляда

глазных яблок [5]. В данном случае при достаточной интенсивности SpN сам факт его наличия устанавливается, однако направление и характер нистагма при разных отведениях взгляда остаются недоступны для анализа.

Для определения скрытого SpN удобными и простыми в использовании являются очки Френзеля, предложенные H.Frenzel в 1950-х годах [6]. Они представляют собой очки с увеличивающими линзами (+16–+20 диоптрий). Очки сделаны в виде маски с ограничением боковых полей зрения и встроенной подсветкой глаз. Увеличивающие линзы не дают пациенту возможность сфокусировать взор, а подсветка позволяет исследователю четко разглядеть увеличенные глаза пациента.

SpN, определяемый в крайних отведениях глаз (более 30° от средней линии по горизонтали и более 20° от средней линии по вертикали), называется установочным. Он часто выявляется у здоровых лиц и при отсутствии нарушений в других глазодвигательных тестах считается физиологическим, так как возникает из-за нарушения координации глазодвигательных мышц при их избыточном нефизиологичном отведении [7].

Необходимо иметь в виду, что кроме SpN в этом тесте исследователь может обнаружить *прямоугольные саккадические осцилляции* (square-wave jerks), представляющие мелко-размашистые саккады 0,5–5°, повторяющиеся через небольшие временные интервалы. У них нельзя определить направление, так как глаза осциллируют в разные стороны от центрального положения с примерно одинаковой скоростью. Наличие таких прямоугольных саккадических осцилляций может наблюдаться в норме, чаще у злостных курильщиков и при сильном волнении, а также являться одним из признаков прогрессирующего надъядерного паралича взгляда или некоторых мозжечковых синдромов [8, 9].

Периферический (вестибулярный) SpN имеет следующие характеристики: 1) горизонтальный нистагм, может быть с ротаторным компонентом; 2) интенсивность периферического SpN значительно увеличивается при отсутствии фиксации взгляда; 3) периферический SpN всегда односторонний и подчиняется закону Александра, т.е. направление и плоскость нистагма остаются постоянными при взгляде в любую сторону, а интенсивность уменьшается при взгляде в сторону медленного компонента [10].

Появление разнонаправленного SpN, как при взгляде прямо, так и при отведении взгляда в разные стороны, свидетельствует о центральной этиологии нистагма. Так, при патологии мозжечка, особенно клочка или околочлочка, а также при нейродегенеративных заболеваниях характерно наличие SpN при отведении взгляда в разные стороны. Исключительно горизонтальный SpN, возникающий при отведении взгляда, может свидетельствовать о структурных изменениях в области ствола мозга, а именно в предлежащем ядре языкоглоточного нерва (nucleus prepositus hypoglossi), в мозжечке (клочок, околочлочок), т.е. в областях нейронального интегратора, отвечающих за удержание горизонтального взгляда. Исключительно вертикальный SpN, наблюдаемый при отведении взгляда, характерен для повреждения областей среднего мозга, включающих ядро

Кахалия, т.е. области нейронального интегратора, отвечающей за удержание вертикального взгляда. Несодружественный горизонтальный SpN, более выраженный в находящемся в состоянии отведения глазе и менее выраженный в глазе, находящемся в состоянии приведения, свидетельствует о наличии межъядерной офтальмоплегии вследствие поражения медиального продольного пучка. Вертикальный нистагм вниз, как правило, усиливается при взгляде вниз и в сторону, являясь признаком двустороннего поражения клочка или околочлочка мозжечка [11–13]. Общие отличия периферического SpN от центрального представлены в таблице.

Помимо исследования SpN при разных отведениях взгляда обязательно проводить исследование всех видов движений глаз, которые осуществляются под контролем премоторных центров, лежащих в стволе мозга. Физиологи выделяют 4 глазодвигательные системы: саккады, плавное слежение, оптокинетическую и вестибулярную системы (вестибулоокулярный рефлекс – VOR). Все эти системы постоянно активно взаимодействуют, чередуются друг с другом для того, чтобы человек в обычной жизни четко различал интересующие его объекты внешней среды [14].

Саккады. Это система используется в том случае, если образ объекта, интересующего человека, появляется на краю поля зрения и необходимо быстро переместить его на центральную ямку сетчатки. Саккадическая система генерирует очень быстрые сочетанные движения глаз, скорость которых может достигать до 600°/с. При проведении теста саккад пациента просят переводить взгляд с одной мишени на другую по команде врача. В качестве мишени можно использовать карандаши разного цвета или указательные пальцы врача, расположенные по обе стороны от пациента на небольшом расстоянии. Следует обязательно исследовать как вертикальные, так и горизонтальные саккады, при этом оценивать задержку, скорость, точность саккад, а также сочетанность движений обоих глаз.

Замедление саккад свидетельствует о наличии нарушений в стволе. Избирательное замедление только горизонтальных саккад характерно для нарушений в области моста (парамедианная ретикулярная формация моста), а избирательное замедление только вертикальных саккад – для нарушений в области верхних отделов среднего мозга в ростральном промежуточном ядре медиального продольного пучка (rostral interstitial nucleus). Замедление саккад только одного глаза, как правило, проявляющееся в виде нарушения приведения глаза, часто наблюдается при межъядерной офтальмоплегии [15].

Дисметрия саккад легко определяется по направлению возникающих дополнительных корректирующих саккад, направленных на фиксацию взгляда на мишени. В норме глаза переводятся с мишени на мишень одним большим скачком, при этом возможно возникновение одной маленькой (около 2°) коррекционной саккады, особенно в тесте вертикальных саккад. Эта физиологическая дисметрия, как правило, исчезает в повторных тестах между неподвижными мишенями. Различные виды дисметрии («недолет», «перелет») в основном встречаются при поражении

разных областей мозжечка. «Недолеты» характерны для поражения червя, «перелеты» – для двустороннего поражения заднего ядра шатра (posterior fastigial nucleus). Заддержка саккад, как правило, является следствием поражения высших корковых центров, вызывая так называемую глазодвигательную апраксию [16, 17].

Плавное слежение. Плавное слежение позволяет человеку четко различать объект, движущийся в поле зрения. При исследовании плавного слежения пациента просят следить глазами за мишенью (например, за кончиком карандаша), которую врач медленно перемещает (со скоростью примерно $10^\circ/\text{с}$) перед глазами пациента на расстоянии до 0,5 м. Тест считается выполненным, если скорость движения глаз пациента соответствует скорости движения мишени. Если плавное слежение замедлено или ускорено, наблюдаются корректирующие саккады, догоняющие или возвращающие взор к объекту. Нарушение плавного слежения свидетельствует о поражении центральных отделов вестибулярной системы (зрительная кора, медиально-верхние отделы височной доли, средняя часть верхней височной извилины, корковый центр взора в лобных долях, дорсолатеральные ядра моста, мозжечок, вестибулярные и глазодвигательные ядра). Однако всегда нужно учитывать, что плавное слежение чрезвычайно зависимо от внимания пациента, ухудшается с возрастом и чувствительно к действию медицинских препаратов. Как и саккады, плавное слежение нужно оценивать в горизонтальной и вертикальной плоскостях.

Нарушения могут выявляться только в одну сторону, например, при поражении задних отделов червя мозжечка наблюдается ипсилатеральное нарушение плавного слежения [18]. Нарушение плавного слежения во все стороны указывает на поражение клочка и/или окологлочка мозжечка, например, при спиноцереbellарной атаксии, передозировке антиконвульсантами, бензодиазепинами или алкогольной интоксикации [13, 19].

Тест на оптокинез. Оптокинетический рефлекс служит для стабилизации всего поля зрения при его движении относительно смотрящего (например, при взгляде из окна движущегося поезда), в отличие от плавного слежения, при котором слежение происходит за одним-единственным объектом. Оптокинетический рефлекс складывается из взаимодействия двух систем: плавного слежения и саккад. Для его исследования используют оптокинетический барабан, который врач вращает перед глазами пациента, в то время как пациент считает возникающие в поле зрения полоски. При этом медленная фаза нистагма будет направлена в сторону вращения барабана, а быстрая – в противоположную. Сохранный горизонтальный и вертикальный оптокинетический нистагм, как правило, указывает на отсутствие повреждений в области среднего мозга и моста.

Асимметрия горизонтального оптокинеза (сравнение оптокинеза вправо с оптокинезом влево) указывает на одностороннее поражение коры или ствола мозга, а ухудшение вертикального оптокинеза по сравнению с горизонтальным характерно для надъядерного паралича взора вследствие поражения среднего мозга. Отсутствие содружественности движения глаз при оптокинезе, проявляющееся, как правило, в нарушении приведения одного из глаз, свидетельствует о межъядерной офтальмоплегии [2, 20].

Исследование ВОР (тест поворота головы, тест Хальмаги). ВОР обеспечивает поворот глаз в орбите со скоростью, эквивалентной скорости поворота головы, только в противоположную сторону. Этим обеспечивается четкость воспринимаемых образов при движении головы, так как образ не смещается с центральной ямки сетчатки. Проще всего проводить и трактовать исследование ВОР с горизонтального полукружного канала. Методика проведе-

ния теста следующая: врач берет голову пациента двумя руками, просит пациента сфокусироваться на кончике носа врача и резко поворачивает голову поочередно то вправо, то влево из срединного положения, но не более чем на $15-20^\circ$ в сторону. Движение врача должно быть коротким, но быстрым и желательным непредсказуемым для пациента. В норме глаза пациента при резком повороте головы совершают такой же резкий скачок в противоположную сторону так, что складывается впечатление, что глаза остались неподвижными, сфокусированными на кончике носа врача. При одностороннем поражении одного из лабиринтов, например при поражении правого горизонтального полукружного канала, при повороте головы вправо глаза поворачиваются также вправо, после чего с запозданием возникает корректирующая саккада влево, необходимая для повторной фиксации взора на мишени. Эта корректирующая саккада, визуально регистрируемая в тесте, и является признаком дефицита ВОР вправо в данном примере.

Как правило, нарушение ВОР свидетельствует именно о периферическом поражении вестибулярной системы, потому что его рефлекторная дуга включает вестибулярный анализатор (ампулярный рецептор в полукружном канале), ядра вестибулярного нерва, глазодвигательного, отводящего и блокового нерва, без вовлечения высших отделов ЦНС [20]. В редких случаях ВОР может быть нарушен при центральном поражении вестибулярной системы, в основном мозжечка. При этом можно наблюдать гиперактивность ВОР и появление корректирующей саккады, направленной в сторону поворота головы [21]. Исследование ВОР можно также проводить в плоскостях сагиттальных полукружных каналов (переднего и заднего), однако без использования специального оборудования (системы видеомпульсного теста) различить корректирующую саккаду крайне сложно, что на практике делает исследование ВОР в сагиттальных плоскостях малоинформативным и редко используемым.

Динамическая острота зрения (ДОЗ). Этот тест используется для подтверждения нарушения ВОР, если при проведении теста поворота головы возникновение корректирующей саккады сомнительно. Для проведения теста ДОЗ необходимо использовать таблицу для проверки остроты зрения, например таблицу Сивцева. Сначала измеряется острота зрения пациента в покое (голова неподвижна), затем врач начинает поворачивать голову пациента из стороны в сторону на 30° в горизонтальной плоскости с частотой 2 Гц (2 поворота в секунду), при этом повторно измеряя остроту зрения. В норме острота зрения при поворотах головы не меняется или происходит потеря не более 3 строк. Потеря более 3 строк свидетельствует о нарушении ВОР [22]. Однако описаны случаи, когда одностороннее поражение ВОР, при котором произошла односторонняя утрата не более 50% функции вестибулярного анализатора, может и не проявиться снижением ДОЗ. Двусторонняя вестибулопатия, как правило, всегда сопровождается потерей 6–8 строк в тесте ДОЗ [23].

Тест встряхивания головы. Этот тест позволяет выявить динамические нарушения вестибулярной функции. Его проводят тогда, когда SpN в покое и при отведении взора сомнительный или не определяется вовсе. Методика его проведения следующая: пациент надевает очки Френзеля. Далее врач поворачивает голову пациента из стороны в сторону в горизонтальной плоскости примерно 20 раз, резко останавливает голову в среднем положении, просит пациента широко открыть глаза и наблюдает за их движениями. В норме глаза остаются неподвижными либо определяются 1–2 нистагменных толчка. Продолжительный нистагм после встряхивания головы возникает из-за имеющейся вестибулярной латентной асимметрии, которая проявляется при растормаживании центрального механизма сохранения скорости при многократных поворо-

тах головы. Чаще всего появляющийся в этом тесте нистагм свидетельствует об одностороннем периферическом поражении вестибулярного анализатора, а его направление будет указывать на сохранный лабиринт. Так, при поражении левого лабиринта нистагм в тесте встряхивания головы будет направлен вправо. При поражении мозжечка в этом тесте тоже может быть зафиксирован нистагм, однако он будет вертикальным [24, 25].

Позиционные тесты. Эти тесты направлены на выявление доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ). Желательно использовать при этом очки Френзеля, так как подавление фиксации зрения делает позиционный нистагм легко различимым для врача. В связи с тем, что при ДППГ в абсолютном большинстве случаев (85–90%) поражается задний полукружный канал, врач любой специальности, обследующий пациента с головокружением, должен в первую очередь владеть тестом на определение ДППГ именно заднего полукружного канала [26, 27]. «Золотым стандартом» для этого является тест Дикса–Холлпайка (Dix–Hallpike). Он проводится следующим образом: пациент сидит на кушетке, при этом голова повернута вправо или влево на 45° в исследуемую сторону. Поддерживая голову пациента, врач укладывает его на спину, при этом голову пациент запрокидывает назад на 30° ниже горизонтального уровня, сохраняя ее первоначальный поворот на 45°. Врач должен в течение всего теста хорошо видеть глаза пациента. Тест считается положительным, если в положении лежа после небольшого латентного периода 1–5 с (максимум 30 с) возникают головокружение и вертикальный нистагм вверх с ротаторным компонентом, бьющим вниз, направленным в сторону нижележащего уха. После затухания нистагма и головокружения пациента усаживают в исходное положение, не меняя положения головы. При этом в ряде случаев у пациента после принятия исходного положения снова возникают головокружение и нистагм, который полностью меняет направление. Для завершения позиционного теста необходимо повторить укладывание пациента с поворотом головы в противоположную сторону [28] (рис. 1).

В случае если в пробе Дикса–Холлпайка врач диагностирует горизонтальный нистагм или наблюдается смена плоскости нистагма с вертикальной на горизонтальную, а пациент сообщает о невыраженном головокружении, следует провести roll-тест (также известный как проба Pagnini–McClure). Методика его проведения следующая: пациент укладывается на спину. Далее врач поворачивает голову в одну из сторон на 75–90° и ожидает в течение не менее 30 с появления нистагма, отмечает его длительность и направление. Затем голова возвращается в исходное положение и удерживается в нем до угасания нистагма. Результат этого позиционного теста является возникновение горизонтального нистагма, меняющего направление при повороте головы. Латентный период при этом, как правило, короткий, 1–2 с, а продолжительность нистагма может составлять от 10 до 60 с. Определение направления нистагма при поворотах головы (геотропный, т.е. направленный к поверхности земли, или апогеотропный – противоположно направленный) указывает на нахождение отолитов либо в просвете канала (каналолитиаз), либо на фиксацию их к купуле (купулолитиаз) горизонтального полукружного канала [29, 30] (рис. 2).

Статокинетические и статокординаторные пробы

Проба Ромберга. Существуют разные варианты этой пробы, начиная от самых простых в исполнении до достаточно сложных даже для здорового нетренированного человека. Например, пациенту предлагается стоять с плотно прижатыми одна к другой ступнями в тандемной стойке (пятка к носку, ступни на одной линии) или на одной ноге.

Рис. 1. Проба Дикса–Холлпайка (тест на ДППГ правого заднего полукружного канала).

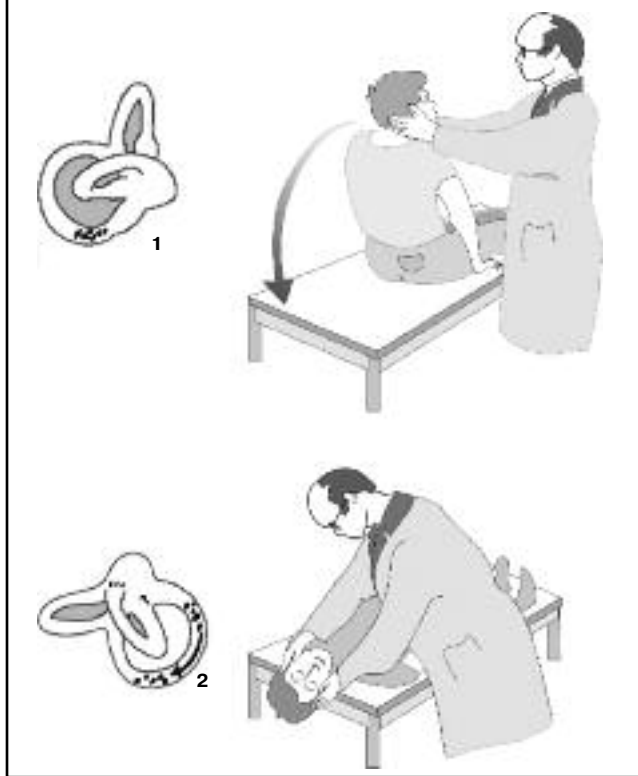


Рис. 2. Roll-тест при ДППГ, каналолитиазе правого горизонтального полукружного канала.



При этом руки должны быть вытянуты вперед, пальцы расставлены в разные стороны. Усложняет пробу положение кистей ладонями вверх и запрокидывание головы немного назад. Обычно начинают тестирование с головы простой пробы, постепенно усложняя ее. Сначала оценивается равновесие с открытыми глазами, затем с закрытыми. Как правило, если обследуемый сохраняет равновесие с закрытыми глазами, стоя на одной ноге, у него нет объективного нарушения вестибулярной системы [13].

Отвлечение внимания в позе Ромберга позволяет дифференцировать нарушение равновесия психогенного генеза. Такие пациенты, как правило, демонстрируют вычурные чрезмерные отклонения в разные стороны в позе Ромберга, однако при отвлечении их внимания выполнение пробы значительно улучшается. Приемы отвлечения внимания могут быть различны: во время выполнения пробы врач может задавать пациенту математические задачи разной сложности, просить определить написанные пальцем цифры или буквы на спине или руке пациента [31].

В позе Ромберга врач наблюдает в первую очередь за отклонением туловища пациента. При поражении вестибулярного анализатора и нарушении проприоцептивной

чувствительности отклонение значительно усиливается с закрытыми глазами. При одностороннем поражении вестибулярного анализатора четко выявляется тенденция к отклонению туловища в одну сторону, а именно в сторону пораженного лабиринта. У пациентов с поражением срединных отделов ствола или мозжечка отмечается преимущественно отклонение туловища назад, однако при одностороннем центральном поражении мозжечка или ствола также будет характерно отклонение преимущественно в одну сторону [32, 33].

Указательные пробы (пальценосовая, пальце-пальцевая). В ходе их проведения пациента просят попадать указательным пальцем сначала одной, потом другой руки либо в кончик своего носа (пальценосовая проба), либо в палец врача (пальце-пальцевая проба). Сначала оценивается выполнение пробы при открытых глазах, потом при закрытых. При периферическом одностороннем поражении вестибулярного анализатора для этих проб характерно гармоничное промахивание обеими руками в сторону пораженного лабиринта. Так, при поражении правого вестибулярного анализатора в пальце-пальцевой пробе будет наблюдаться промахивание правой рукой вправо от мишени и левой рукой вправо от мишени. Для мозжечковой атаксии будут характерны гиперметрия и интенционный тремор [32, 33].

Проба Водака-Фишера. В этой пробе пациент вытягивает обе руки вперед и закрывает глаза. Врач замечает положение рук пациента и следит за их отклонением от первоначального положения. В норме пациент может долго удерживать руки в заданном положении. При одностороннем поражении периферического отдела вестибулярного анализатора наблюдается гармоничное отклонение рук в сторону пораженного лабиринта [32, 33].

Проба на диадохокinesis. При проведении пробы пациенту предлагается с закрытыми глазами и вытянутыми руками быстро, ритмично супинировать и пронировать кисти рук. В случае поражения полушария мозжечка движения кисти на стороне патологического процесса оказываются более размашистыми (следствие гиперметрии), в результате кисть начинает отставать. Это свидетельствует о наличии адиадохокinesis [33].

Маршевая проба (тест Фукуда, тест Унтербергер). Методика проведения теста следующая: пациент закрывает глаза, вытягивает руки вперед и начинает шагать на месте, высоко поднимая колени. Достаточно сделать 50 шагов. Тест оценивается по углу отклонения пациента от первоначального положения, который в норме не должен превышать 30–45°. При одностороннем периферическом поражении вестибулярной системы пациент поворачивается в сторону пораженного лабиринта. При центральном поражении вестибулярной системы будут отмечаться выраженные атаксии при маршировании, отклонение в разные стороны, иногда падение или поворот в сторону патологического процесса при поражении мозжечка [33, 34].

Следует отметить, что статокординаторные и статокинетические пробы обладают невысокой чувствительностью и специфичностью, так как при активной центральной компенсации в короткие сроки после поражения вестибулярной системы отмечается стертость их протекания, что значительно осложняет их трактовку. Более надежны в этом смысле глазодвигательные пробы, однако и при их оценке следует учитывать вовлечение центральных компенсационных механизмов. В связи с этим очень не просто определить минимальный набор обязательных тестов при обследовании пациента с головокружением. При необходимости врач должен самостоятельно дополнять предложенный перечень наиболее простых и быстрых в исполнении тестов методами инструментальной диагностики. В спорных вопросах также не стоит пренебрегать

консультацией смежных специалистов (невролога, оториноларинголога, офтальмолога).

Литература/References

1. Кунельская Н.Л., Лучихин Л.А., Гусева А.Л. и др. Чувствительность и прогностическая значимость статокординаторных и статокинетических тестов в обследовании пациента с головокружением. Омск. науч. вестн. 2014; 2 (134): 84–7. / Kunel'skaia N.L., Luchikhin L.A., Guseva A.L. i dr. Chuvstvitel'nost', spetsifichnost' i prognosticheskaia znachimost' statokordinatorykh i statokineticheskikh testov v obsledovanii patsienta s golovokruzheniem. Omsk. nauch. vestn. 2014; 2 (134): 84–7. [in Russian]
2. Leigh RJ, Zee DS. The Neurology of Eye Movements. London: Oxford University Press, 2006.
3. Curthoys I.S. Generation of the quick phase of horizontal vestibular nystagmus. Exp Brain Res 2002; 143 (4): 397–405.
4. Brandt T, Strupp M. General vestibular testing. Clin Neurophysiol 2005; 116 (2): 406–26.
5. Herr RD, Zun L, Matthews JJ. A directed approach to the dizzy patient. Ann Emerg Med 1989; 18: 664–72.
6. Frenzel H. Practical methods of a systematic study of otorhinolaryngology. Munch Med Wochenschr 1956; 98: 972–5.
7. Bronstein A. Oxford Textbook of Vertigo and Imbalance. Barcelona: Oxford University Press, 2013.
9. Lemos J, Eggenberger E. Saccadic intrusions: review and update. Curr Opin Neurol 2013; 26 (1): 59–66.
10. Phillipou A, Russell SL, Castle DJ et al. Square wave jerks and anxiety as distinctive biomarkers for anorexia nervosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55 (12): 8366–70.
11. Alexander G. Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter. In: Schlossmann A (ed) Handbuch der Kinderheilkunde. Leipzig: Verlag von F.C.W. Vogel, 1912.
12. Strupp M, Hufner K, Sandmann R et al. Central oculomotor disturbances and nystagmus: a window into the brainstem and cerebellum. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 197–204.
13. Marti S, Straumann D, Glasauer S. The origin of downbeat nystagmus: an asymmetry in the distribution of on-directions of vertical gaze-velocity purkinje cells. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1039: 548–53.
14. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo and dizziness-common complaints. London: Springer, 2013.
15. Kanegaonkar R, Tysome J. Dizziness and Vertigo: An Introduction and Practical Guide. FL: CRC Press, 2014.
16. Willard A, Lueck CJ. Ocular motor disorders. Curr Opin Neurol 2014; 27 (1): 75–82.
17. Versino M, Hurko O, Zee DS. Disorders of binocular control of eye movements in patients with cerebellar dysfunction. Brain 1996; 119 (Pt 6): 1933–50.
18. Yee RD, Purvin VA. Acquired ocular motor apraxia after aortic surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 2007; 105: 152–8; discussion 158–9.
19. Ohtsuka K, Enoki T. Transcranial magnetic stimulation over the posterior cerebellum during smooth pursuit eye movements in man. Brain 1998; 121 (Pt 3): 429–35.
20. Antoniadou CA, Kennard C. Ocular motor abnormalities in neurodegenerative disorders. Eye (Lond). 2015; 29 (2): 200–7.
21. Weber KP, Aw ST, Todd MJ et al. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. Neurology 2008; 70 (6): 454–63.
22. Walker MF, Zee DS. Cerebellar disease alters the axis of the high-acceleration vestibulo-ocular reflex. J Neurophysiol 2005; 94 (5): 3417–29.
23. Longridge NS, Mallinson AI. The dynamic illegible E-test. A technique for assessing the vestibulo-ocular reflex. Acta Otolaryngol 1987; 103 (3–4): 273–9.
24. Vital D, Hegemann SC, Straumann D et al. A new dynamic visual acuity test to assess peripheral vestibular function. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136 (7): 686–91.
25. Hain TC, Fetter M, Zee DS. Head-shaking nystagmus in patients with unilateral peripheral vestibular lesions. Am J Otolaryngol 1987; 8 (1): 36–47.
26. Minagar A, Sheremata WA, Tusa RJ. Perverted head-shaking nystagmus: a possible mechanism. Neurology 2001; 57 (5): 887–9.
27. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Ротермель Е.В. Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. Вестн. оториноларингологии. 2007; 1: 4–7. / Pal'chun V.T., Kunel'skaia N.L., Roterme'l' E.V. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennogo paroksizmal'nogo pozitsionnogo golovokruzheniya. Vestn. otorinolaringologii. 2007; 1: 4–7. [in Russian]
28. Мельников О.А., Замерград М.В. Доброкачественное позиционное головокружение. Лечащий врач. 2000; 1: 19–21. / Mel'nikov O.A., Zamergrad M.V. Dobrokachestvennoe pozitsionnoe golovokruzhenie. Lechashchii vrach. 2000; 1: 19–21. [in Russian]

29. Dix MR, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1952; 61 (4): 987–1016.
30. Pagnini P, Nuti D, Vannucchi P. Benign paroxysmal vertigo of the horizontal canal. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989; 51 (3): 161–70.
31. McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol* 1985; 14 (1): 30–5.
32. Lempert T, Brandt T, Dieterich M, Huppert D. How to identify psychogenic disorders of stance and gait. A video study in 37 patients. *J Neurol* 1991; 238 (3): 140–6.
33. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Pal'chun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. Otorinolaringologiya. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
34. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Общая неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Nikiforov A.S., Gusev E.I. Obshchaia nevrologiya. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
35. Cohen HS, Sangi-Haghpeykar H, Ricci NA et al. Utility of Stepping, Walking, and Head Impulses for Screening Patients for Vestibular Impairments. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151 (1): 131–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пальчун Владимир Тимофеевич – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: lorrsmu@mail.ru

Гусева Александра Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Левина Юлия Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: jlevina@mail.ru

Случай дебюта болезни Паркинсона на фоне панического расстройства и депрессии

А.А.Пилипович[✉]

Институт профессионального образования ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье приводится описание клинического случая дебюта двигательных симптомов болезни Паркинсона на фоне панического расстройства и депрессии, изложены диагностический подход и терапевтическая тактика с применением препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и агонистов дофаминовых рецепторов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, паркинсонизм, депрессия, тревожные расстройства, агонисты дофаминовых рецепторов, ропинирол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, пароксетин.

[✉]aapilipovich@mail.ru

Для цитирования: Пилипович А.А. Случай дебюта болезни Паркинсона на фоне панического расстройства и депрессии. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 18–20.

Case debut of Parkinson's disease on the panic disorder and depression background

A.A.Pilipovich[✉]

Institute of Professional Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

This article describes the clinical case debut of motor symptoms of Parkinson's disease on the panic disorder and depression background; the diagnostic approach and therapeutic tactics of using drugs of the selective serotonin reuptake inhibitors and dopamine receptor agonists are also described.

Key words: Parkinson's disease, Parkinson's disease, depression, anxiety disorders, dopamine receptor agonists, ropinirole.

[✉]aapilipovich@mail.ru

For citation: Pilipovich A.A. Case debut of Parkinson's disease on the panic disorder and depression background. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 18–20.

Тревога характерна для «паркинсонической личности»: примерно 40% пациентов с болезнью Паркинсона (БП) страдают тем или иным тревожным расстройством. Наиболее часто встречаются обсессивно-компульсивные (10–14%) и фобические (5–16%) формы, паническое расстройство выявляется примерно у 8%, генерализованное тревожное – у 5% пациентов. Очень большое место в клинической практике занимает континуум тревоги и депрессии, более чем у 90% пациентов с БП и тревожным расстройством выявляется значимая депрессивная симптоматика.

Тревожные расстройства при БП встречаются намного чаще, чем в общей популяции гериатрических (3–5%) и пациентов с хроническими заболеваниями с сопоставимой инвалидизацией. Это является свидетельством патогенетической взаимосвязи тревожных расстройств с нейробиологическими изменениями при БП. Предполагается, что в патогенезе тревоги определенную роль играет дофаминергический дефицит, поскольку замечено, что проявления тревоги у пациентов нарастают с увеличением двигательных нарушений в off-периоде. Однако тот факт, что есть однозначная связь тревожных и двигательных расстройств при БП, так и не доказан. Предполагается также влияние дисрегуляции других медиаторных систем: адренергической, серотонинергической, γ -аминомасляной кислоты.

Закономерности развития тревоги при БП определяют нечетко. Она может как развиваться на развернутых стадиях БП, так и предшествовать моторным расстройствам, наблюдались случаи появления тревожных расстройств за 20 лет до начала БП.

Далее представлен случай дебюта моторной симптоматики БП на фоне уже имеющихся панического расстройства и депрессии.

Пациентка И., 53 года, пришла на амбулаторный прием с жалобами на ежедневные приступы и ощущения нехватки воздуха, страха, сердцебиения («сердце выскакивает из груди») и профузного потоотделения длительностью около 15–20 мин. Вне приступа беспокоят ноющие боли в правой половине тела и конечностях, больше в ноге, ощу-

щение постоянного онемения правой половины головы, тела и конечностей, постоянно возникающие и не с чем не связанные эпизодические головные боли давящего характера в лобной области («лоб как будто сжимает»). При вопросе о настроении начинает плакать, говорит, что полгода назад умер муж и с тех пор настроение ужасное, все время хочется плакать, постоянное ощущение тревоги, с трудом работает. Пациентка любит заниматься спортом, но в последнее время это стало тяжело, ощущает упадок сил, стало сложно выполнять упражнения («мешает правая нога, нога и рука стали неловкими»), правая рука дрожит, и пациентка вынуждена постоянно ее прятать, чтобы друзья и сослуживцы не увидели.

Анамнез заболевания. Четыре года назад умер отец, после чего случился первый приступ чувства нехватки воздуха, с тех пор приступы периодически повторялись, пациентка пила «какие-то успокоительные таблетки и капли», которые, по ее мнению, помогли, приступы стали реже и слабее. Два года назад заметила скованность в правой руке и начала подволакивать правую ногу при ходьбе, год назад появилась дрожь в правой руке. К врачам по этому поводу не обращалась, начала больше заниматься спортом и чувствовала себя удовлетворительно. Полгода назад, после смерти мужа, заметила резкое ухудшение состояния: усилились тремор и проблемы с походкой, общее самочувствие и настроение резко ухудшились, приступы участились до нескольких раз в день и стали интенсивнее, пациентка боится их наступления и того, что с ней произойдет что-то нехорошее во время приступа. Отмечает отсутствие аппетита, подташнивание, за последние полгода похудела на 5 кг, также беспокоят запоры.

Анамнез жизни. Образование высшее, работает по специальности – инженер. Живет одна, муж и родители умерли. Вредные привычки отрицает. Операций, травм не было. Психических заболеваний в анамнезе нет. Климакс с 48 лет (принимает Климонорм).

Сопутствующие заболевания: холецистит с 2011 г., гипотиреоз (принимает L-тироксин).

При осмотре состояние относительно удовлетворительное, телосложение астеническое, кожные покровы и слизи-

стые чистые, периферических отеков нет. Увеличенных лимфоузлов нет. Артериальное давление (АД) 118/62 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 72 уд/мин, тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. Дыхание ритмичное – 20 в минуту, при аускультации везикулярное, хрипов нет. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Стул: запоры. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание (со слов пациентки): свободное, безболезненное.

В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирована в месте, времени и собственной личности. Пациентка контактна, много жалуется и плачет, встревожена. Лицо гипомимичное, практически нет морщин. Нарушения слюноотделения и глотания отрицает. Обслуживает себя сама, но в последнее время стало труднее резать продукты, почерк стал менее разборчивым из-за дрожания.

Краниальная иннервация: острота и поля зрения в норме. Движения глазных яблок в полном объеме, диплопии, нистагма нет, фотореакции живые. Чувствительность на лице интактна. Мимические пробы выполняет удовлетворительно, но отмечается общая гипомимия. Дисфонии, дизартрии и дисфагии нет. Мягкое небо и язык по средней линии без амиотрофий и фасцикуляций.

Мышечная сила – 5 баллов в руках и ногах. Сухожильные рефлексы – S=D, зоны вызывания обычные, патологических пирамидных знаков нет. Наблюдается повышение мышечного тонуса по пластическому типу, в аксиальной мускулатуре и конечностях, больше справа, синдром «зубчатого колеса» в правой руке, умеренная олигобрадикинезия, больше справа.

В пробе Ромберга устойчива, постуральные рефлексы сохранены. Походка: небольшое укорочение длины и высоты шага, немного отстает правая нога, ахейрокинез справа. Наблюдается легкий тремор покоя и легкий постуральный тремор в правой руке. Чувствительность интактна. Тазовые функции контролирует, отмечают запоры.

Суммарный балл по унифицированной шкале оценки БП составляет 34.

Данные дополнительного обследования. *Заключение после магнитно-резонансной томографии:* участков вещества мозга с патологически измененным МР-сигналом не выявлено, признаки умеренно выраженной внутренней гидроцефалии.

Электрокардиография: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 68 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца, непостоянная блокада правой ножки пучка Гиса.

Психометрическое тестирование пациентки:

- по шкале тревоги Спилбергера набрала 39 баллов по реактивной тревожности и 60 – по личностной (при норме менее 30), что соответствует высокому уровню тревожности;
- по шкале депрессии Бека – 19 баллов при норме менее 10, оценка соответствует депрессивному расстройству средней степени выраженности;
- по шкале краткой оценки психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE) – 29 баллов при норме 28–30.

С учетом проведенного обследования пациентке поставлен **диагноз:** БП, ригидно-дрожательная форма, II стадия. Тревножно-депрессивное расстройство.

Диагнозу БП пациентка не верит, настаивает на собственной версии: после смерти мужа у нее развилась депрессия, и все дело только в ней. От предложенной терапии отказывается, после долгих уговоров и объяснений согласилась принимать только антидепрессант.

Пациентке назначены пароксетин (1 таблетка в сутки в первую неделю, далее – 2 таблетки в сутки) и повторная консультация через месяц.

Повторная консультация 1. Через 2 мес больная пришла на прием. За это время приступы практически прекратились, головные боли стали реже и менее интенсивные. Пациентка выглядит бодрее, перестала плакать. Рассказывает, что начала активно бороться с БП, пыталась лечиться народными средствами, однако скованность и дрожание продолжают беспокоить, боли и онемение в правой половине тела уменьшились, но до конца не прошли. Женщина согласна попробовать терапию противопаркинсоническими препаратами.

Рекомендовано:

- ропинирол 2 мг/сут с постепенным повышением до 6 мг/сут;
- продолжить прием пароксетина по 2 таблетки в сутки;
- включить в рацион больше фруктов и овощей, рыбу, морепродукты;
- повторная консультация через 2 нед.

Повторная консультация 2. Через 2 нед пациентка отмечает, что чувствует себя значительно лучше, настроение ровное, снова с удовольствием занимается спортом и продуктивно работает. Приступов панических атак за это время не было. Головные боли случаются значительно реже, если сильно переутомится на работе. Боли и онемение в правых конечностях и туловище исчезли, скованность стала меньше, проще выполнять мелкие движения, походка выровнялась. Пациентка смирилась со своим диагнозом, готова выполнять все врачебные рекомендации. Сообщает, что в последние несколько дней при переходе на дозу препарата ропинирол 6 мг/сут появлялась тошнота, поэтому вернулась к дозе 4 мг/сут.

В неврологическом статусе отмечается положительная динамика в виде уменьшения скованности и тремора.

Суммарный балл по унифицированной шкале оценки БП – 24.

Повторное психометрическое тестирование пациентки:

- по шкале тревоги Спилбергера набрала 32 балла по реактивной тревожности и 40 баллов – по личностной (при норме менее 30), что соответствует среднему уровню тревожности;
- по шкале депрессии Бека – 11 баллов при норме менее 10, оценка соответствует легкому депрессивному расстройству.

Рекомендовано:

- продолжить прием пароксетина не менее 6 мес;
- ропинирол 6 мг/сут (утром) постоянно;
- домперидон (Мотилиум) – 1 таблетка утром перед завтраком (для купирования тошноты);
- динамическое наблюдение 1 раз в 6 мес.

Таким образом, на фоне повторяющихся стрессовых ситуаций у пациентки развиваются паническое расстройство и депрессия. Ее состояние усугубляется присоединением двигательных симптомов БП. При первичном обращении в клинической картине доминирует аффективная симптоматика, пациентка негативно настроена, не хочет верить в диагноз БП и принимать предложенные лекарственные препараты. Поэтому на первом посещении назначения ограничиваются одним антидепрессантом. Пациентке назначен препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Эта группа препаратов рекомендуется для терапии аффективных расстройств у пациентов с БП. Она достаточно эффективна и хорошо переносится по сравнению с трициклическими антидепрессантами. Из многочисленных представителей СИОЗС был выбран пароксетин благодаря его высокой эффективности не только при депрессивных, но и при тревожных расстройствах, в частности при панических атаках. При следующем посещении эмоциональное состояние пациентки значительно улучшилось, что позволило расширить назначения и добавить проти-

вопаркинсоническую терапию. Молодой возраст больной и нелеченый паркинсонизм предполагают начало с монотерапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР). Еще одним положительным моментом такой терапии является ее антидепрессивное действие. Среди препаратов данной группы нами был выбран ропинирол (пролонгированная форма) в связи с рядом преимуществ: хорошая эффективность, широкое терапевтическое окно, простая титрация, прием 1 раз в сутки и хорошая переносимость. Тем не менее у пациентки возник побочный эффект – тошнота при наращивании дозы препарата до 6 мг, в связи с чем при повторной консультации был назначен домперидон (Мотилиум).

Домперидон – антагонист дофамина, обладающий противорвотными свойствами, схожими с действием метоклопрамида и некоторых нейролептиков. В отличие от этих лекарственных препаратов домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому не

мешает действию дофаминергических препаратов в центральной нервной системе, одновременно купируя нежелательные эффекты, связанные с периферическим действием дофамина. Домперидон часто назначается при БП и хорошо помогает для устранения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Результатом проводимой комплексной терапии стали значительное снижение уровня тревожно-депрессивных расстройств, исчезновение панических атак и улучшение в двигательной сфере БП. Пациентке была объяснена важность длительного приема антидепрессанта для предотвращения рецидива панического и депрессивного расстройства.

Необходимыми моментами терапии пациента с дебютом БП являются разъяснение необходимости постоянного приема противопаркинсонических препаратов, правильное питание и физические упражнения для предотвращения запоров.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: aapilipovich@mail.ru

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на статининдуцированную миопатию (клинический случай тяжелой врожденной миопатии, развившейся на фоне длительного приема статинов)

Т.А.Деева[✉], О.М.Драпкина

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Цель клинического наблюдения – продемонстрировать случай тяжелой врожденной миопатии и поражения печени у пациентки пожилого возраста, которая длительное время принимала статины (симвастатин); обсудить алгоритм ведения пациентов при подозрении на патологию мышечной системы (рабдомиолиз); акцентировать внимание врачей на необходимости тщательного и подробного обследования пациентов при сохраняющихся высоких цифрах креатинфосфокиназы (КФК) и трансаминаз крови после отмены статинов для исключения более редких заболеваний – врожденных миопатий. Данный клинический случай демонстрирует развитие наследственной миопатии, которая длительное время маскировалась себя как статининдуцированная патология.

Особенности клинического наблюдения. Пациентке с высокими цифрами холестерина (ХС) были назначены статины. В течение 4 лет (с 2006 г.) она регулярно принимала данные препараты и контролировала биохимические показатели крови, которые оставались в пределах нормальных значений, уровень ХС был нормализован. За последний год перед госпитализацией в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко по поводу разных заболеваний неоднократно получала препараты, усиливающие гепатотоксическое и миотоксическое действие статинов. С 2010 г. пациентка отметила появление постепенно нарастающей неврологической симптоматики. В анализах крови в этот период было отмечено 6–7-кратное повышение уровня трансаминаз. Длительное время у пациентки не исследовался уровень КФК, – когда впервые возникло подозрение на миопатию, уровень КФК составил 13 верхних границ нормы. Но даже после отмены статинов уровень КФК не только не нормализовался, но и продолжал неуклонно повышаться. Была проведена дифференциальная диагностика и исключены возможные заболевания, при которых повышается уровень трансаминаз и КФК. По алгоритму ведения пациентов с подозрением на статининдуцированное поражение мышечной системы пациентке были проведены электронейромиография, биопсия печени и скелетной мышцы, по результатам которых диагноз статининдуцированной миопатии оставался маловероятным. Для исключения паранеопластического процесса пациентке была проведена позитронно-эмиссионная томография и исследованы онкомаркеры. Данных за онкологический процесс получено не было. Пациентка была направлена в Научный центр неврологии РАМН, где после обследования был сформулирован следующий диагноз: «окулофарингеальная мышечная дистрофия» (наследственно-дегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофиями).

Заключение. На сегодняшний день статины – неотъемлемый компонент первичной и вторичной профилактики, а также лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Данный класс лекарственных препаратов многоцентровыми исследованиями подтвердил и доказал свою эффективность и безопасность. Принимая решение о необходимости назначения статинов, характере их режима и дозе, следует учитывать межлекарственные взаимодействия с другими назначаемыми препаратами, характеристики самого пациента, которые могут увеличивать риск индуцированной статинами миопатии. Кроме того, оценивая возможный риск развития побочных эффектов статинов, предпочтение нужно отдавать гидрофильным статинам с наименьшим риском токсического действия на гепатобилиарную и мышечную системы.

Ключевые слова: статины, миопатия, рабдомиолиз, креатинфосфокиназа, наследственная миопатия, окулофарингеальная мышечная дистрофия.

[✉]deeva_ta@mail.ru

Для цитирования: Деева Т.А., Драпкина О.М. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на статининдуцированную миопатию (клинический случай тяжелой врожденной миопатии, развившейся на фоне длительного приема статинов). Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 21–26.

Algorithm of management of patients with suspected statininduced myopathy (clinical case of severe congenital myopathy developed along with of long-term statin therapy)

T.A.Deeva[✉], O.M.Drapkina

Clinic of internal diseases named after Vasilenko, University clinical hospital №2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Pogodinskaya, d. 1, str. 1

The purpose of clinical supervision is to demonstrate a case of severe congenital myopathy and liver injury for patient of older age, that took statins (simvastatin) for a long time; to discuss the algorithm of management of patients with suspected pathology of the muscular system (rhabdomyolysis); in order to draw the attention of physicians to the need for a thorough and detailed examination of the patients with persistent high numbers creatinephosphokinase (CPK) and transaminase blood after discontinuation of statins to exclude more rare diseases – congenital myopathies. This clinical case demonstrates the development of hereditary myopathy, which for a long time, masked itself as statininduced myopathy pathology.

Peculiarities of the clinical observations. The patient with high numbers of cholesterol (LDL) had been prescribed statins. During 4 years (since 2006), she regularly took these drugs and controlled biochemical parameters of blood, which remained within normal values, the cholesterol level was normalized. For the last year before admission to the Clinic of internal diseases named after Vasilenko for survey about different diseases, she has received many drugs that enhance hepatotoxic and myotoxicity action of statins. Since 2010, the patient noted the emergence of gradually increasing neurological symptoms. 6–7-fold increase in transaminases was marked in the blood during this period. For a long time, the patient was not studied CPK level, when myopathy was suspected first time, the CPK level was 13 upper limits of normal. But even after discontinuation of statins the CPK level had not normalized, but had continued steadily to increase. Differential diagnosis was conducted and possible diseases with increased levels of transaminases and CPK were excluded. According to the algorithm for management of patients with suspected statininduced defeat muscular system, the patient had been conducted electroneuro-myography, liver biopsy and skeletal muscle, resulting in the unlikelihood of statininduced myopathy as a diagnosis. Positron emission tomography and studied the tumor markers were conducted for patient to exclude a paraneoplastic process. Data for cancer process had not been received. Finally, the patient had been sent to the Research center of neurology RAMS, where the following diagnosis had been formulated after a survey: "oculopharyngeal muscular dystrophy" (hereditary-degenerative disease characterized by progressive muscular weakness and atrophy).

Conclusion. As of today, statins are an integral component of primary and secondary prevention and treatment of cardiovascular diseases and their complications. This class of drugs confirmed and proved its effectiveness and safety by multicenter studies. However, making a decision about the need for statin use, the nature of their regime and dose, it is necessary to consider their interactions with other prescribed drugs, characteristics of the patient, which can increase the risk of statin induced myopathy. In addition, assessing the potential risk of adverse effects of statins, preference must be given to hydrophilic statins with the lowest risk of toxic effects on hepatobiliary and muscular system.

Key words: statins, myopathy, rhabdomyolysis, creatinephosphokinase, hereditary myopathy, oculopharyngeal muscular dystrophy.

[✉]deeva_ta@mail.ru

For citation: Deeva T.A., Drapkina O.M. Algorithm of management of patients with suspected statininduced myopathy (clinical case of severe congenital myopathy developed along with of long-term statin therapy). Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 21–26.

Актуальность проблемы безопасности длительного применения статинов заставляет проводить в данном направлении все новые и новые исследования, дискутировать по данному вопросу. Известно, что статины – конкурентные ингибиторы фермента гидроксид-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), регуляторного энзима синтеза холестерина (ХС) в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС гепатоциты на своей поверхности увеличивают количество мембранных рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП). Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и таким образом снижают концентрацию ХС в крови [1]. Уникальность этого класса препаратов заключается не только в позитивном влиянии на показатели липидного спектра, но и в наличии у них целого ряда плеiotропных эффектов. Известно, что статины влияют на увеличение биодоступности оксида азота (NO), стабилизацию атеросклеротической бляшки, оказывают противовоспалительное, антитромботическое, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, улучшают эластичность артерий и эндотелиальную функцию [2]. Например, на улучшение функции эндотелия сосудов их действие реализуется двояко: опосредованно – через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий вследствие усиления сосудорасширяющих и снижения активности сосудосуживающих стимулов в стенке сосудов (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [3]. Это благотворное свойство статинов на эндотелий сосудов проявляется уже при малых дозах, и для этого не требуется продолжительных сроков лечения.

Помимо этого статины оказывают влияние на продукцию эндотелием NO, могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и косвенно увеличивать биодоступность NO, независимо от уровня ХС [3]. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что статины уменьшают пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, которые являются ключевыми процессами в атерогенезе. Имеются экспериментальные и клинические подтверждения того, что статины обладают ингибирующим действием на воспалительные процессы, например, они снижают уровень С-реактивного белка – маркера воспалительной реакции, в том числе и в сосудистой стенке. Статины ингибируют синтез мевалоната – промежуточного продукта синтеза не только ХС, но и изопrenoидных соединений, таких как фарнезилпирофосфат (ФПФ) или геранилгеранилпирофосфат (ГГПФ); рис. 1. Эти молекулы участвуют в прикреплении сигнальных белков (например, малых G-белков, таких как Rho и Ras) к клеточной мембране. Фиксация этих белков к мембране – необходимый элемент для эффективного проведения разных сигналов от ростовых факторов и некоторых гормонов в клетках, что создает условия для пролиферации и дифференцировки, в том числе гладкомышечных и иммунных клеток. Кроме того, статины снижают синтез ФПФ, который также служит промежуточным продуктом в синтезе убихинона или коэнзима Q10 (CoQ10). Доказано, что терапия статинами вызывает уменьшение уровня CoQ10 в крови [4]. Убихинон – молекула, необходимая для работы цепи переноса электронов (ЦПЭ). Снижение синтеза убихинона может приводить к уменьшению выработки аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях. На этом основана одна из гипотез, что статининдуцированный дефицит CoQ10 имеет значение в патогенезе статиновой миопатии. Статины снижают уровень ЛПНП в плазме крови, а CoQ10 главным образом транспортируется с помощью ЛПНП, но его снижение также обнаруживается в тромбоцитах и лимфоцитах пациентов, получавших статины, потому что действительно может быть связано с ингибированием синтеза CoQ10 [5, 6].

Миопатия проявляется болью (миалгия) и слабостью в мышцах тела и сопровождается повышением уровня КФК.

Рис. 1. Миалгия: предполагаемые механизмы (P.Thompson, 2003, с изменениями [8]).



Примечание. Пренирование – присоединение остатков изопреноидов (фарнезила и ГГПФ); C10, C15, C20, C30 – количество атомов углерода.

Рабдомиолиз – крайняя степень миопатии, характеризующаяся разрушением миоцитов, резким повышением КФК (более чем в 10 раз от верхнего значения нормы) в сочетании с повышением уровня креатинина (с указанием на поражение почек по типу нефропатии, обусловленной миоглобинурией), развитием острой почечной недостаточности [7]. Точная причина развития миопатии при проведении терапии статинами неизвестна. Из возможных механизмов обсуждают снижение содержания ХС в мембране миоцитов. Потенциальная способность вызывать миопатию и рабдомиолиз характерна для всех статинов [7]. Описаны серии смертельных случаев от рабдомиолиза при применении церивастатина, – учитывая его доказанную опасность и тяжелые побочные эффекты, в 2001 г. препарат был снят с производства. Однако другие статины за годы применения доказали свою клиническую эффективность и безопасность и остаются неоспоримыми лидерами в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), атеросклероза и связанных с ним острых и хронических заболеваний.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б. 63 лет госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко в начале октября 2010 г. в связи с жалобами на слабость и снижение силы в мышцах верхних и нижних конечностей, резкую общую слабость, периодическое покашливание при глотании, эпизодическое нарушение глотания, снижение физической активности в течение всего дня, боль при движениях в суставах кистей рук (преимущественно дистальных межфаланговых суставов больших пальцев обеих рук), их отечность, покалывание кистей рук (преимущественно в ночное время), периодические тянущие боли в поясничной области, снижение массы тела на 10 кг за 7–8 мес.

Из анамнеза известно, что около 4 лет (с 2006 г.) по поводу высоких цифр общего ХС, выявленных при плановом обследовании, принимала симвастатин в начальной дозе 40 мг с последующим уменьшением до 20 мг/сут. На фоне этой терапии чувствовала себя удовлетворительно, содержание ХС сыворотки крови снизилось до 5–6 ммоль/л. Пациентке было рекомендовано регулярное исследование биохимических показателей крови, которые оставались в пределах нормальных значений.

В течение 2009 г. периодически получала терапию разными препаратами, а именно: по поводу пневмонии были назначены антибиотики (название или группу пациентка не вспомнила), после чего развился кандидоз полости рта, который плохо поддавался лечению, – были назначены противогрибковые препараты (название не вспомнила) в течение 2 мес. На данном этапе пациентку неврологическая симптоматика не беспокоила, и врачи не учитывали

межлекарственные взаимодействия статинов с назначаемыми средствами.

Неврологическая симптоматика присоединялась постепенно в течение года: в конце февраля 2010 г. у пациентки вдруг возникло чувство онемения и покалывания в первых трех пальцах обеих рук, они стали отекают, появилось ограничение движений суставов, преимущественно правой руки. В конце мая пациентка ощутила сначала покалывание, а затем потерю чувствительности кожи нижней половины лица (больше справа – до надбровной дуги) и скованность нижнечелюстного сустава (ограничение в его подвижности), а также онемение правой половины языка и потерю чувствительности кожи носа, присоединились периодическое покашливание при глотании, эпизодическая дисфагия. В июне отмечены нарастающая общая слабость, слабость в ногах (стало трудно передвигаться, даже на небольшие расстояния), появились отеки ног. Пациентка самостоятельно сдает анализы крови (13 июля), и впервые выявляется изолированное повышение содержания сывороточных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 3 раза (124 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в 3,5 раза (143 Ед/л). В связи с указанными обстоятельствами самостоятельно отменила прием симvastатина.

По поводу ранее описанных жалоб пациентка неоднократно наблюдалась, была госпитализирована и проходила обследование в неврологических клиниках и больницах, где данные нарушения расценивались в рамках неврологических проявлений, однако повышение уровня сывороточных трансаминаз, которые постепенно нарастали (в начале сентября уровень АЛТ – 237 Ед/л, АСТ – 267 Ед/л), объяснить заболеваниями нервной системы было нельзя. В этот период содержание КФК не исследовалось. В течение 1 года получала следующее лечение: ноотропные, метаболические препараты (Мексидол, Берлитион), а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), витаминотерапию (в частности, никотиновой кислотой), транквилизаторы группы бензодиазепина (клоназепам) и антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина (амитриптилин). В связи с описанными ранее жалобами, ухудшением состояния, нарастающей симптоматикой пациентка была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко.

Из анамнеза жизни: воздействию профессиональных вредностей не подвергалась, пагубные привычки отрицает. Из перенесенных заболеваний следует отметить надвлагалищную ампутацию матки по поводу миомы в 1974 г. и резекцию левой доли щитовидной железы по поводу множественного узлового зоба в 1993 г., в связи с чем была назначена заместительная терапия L-тироксина в дозе 50 мкг/сут. Аллергический анамнез не отрицает. Наследственный анамнез: мать умерла в 53 года от ССЗ, отец погиб. Заболеваний мышечной системы у родственников не отмечалось.

При объективном обследовании обращало на себя внимание следующее: гипомимия лица, пациентка повышенного питания (индекс массы тела 29,3 кг/м²), определялись отеки стоп и кистей, симметричная атрофия мышц верхних и нижних дистальных отделов конечностей. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологии не выявлено. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

На основании полученных данных был сформулирован предварительный диагноз: «лекарственный гепатит и миопатия (индуцированные приемом симvastатина)». Следует отметить, что повышение активности сывороточных трансаминаз у пациентов может быть связано не только с заболеваниями печени, но и встречаться при миопатиях

врожденного или приобретенного характера, целиакии, нарушении функции щитовидной железы, физических нагрузках и недостаточности надпочечников. Нельзя забывать о возможном повышении трансаминаз при приеме ряда других лекарственных препаратов.

В клинических анализах крови наблюдалось незначительное повышение содержания тромбоцитов (от 378 до 412 тыс./л), при поступлении отмечался эпизод увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 25 мм/ч (табл. 1). В биохимических анализах крови обнаружено повышение АЛТ и АСТ практически в 5 раз, в дальнейшем содержание АЛТ снизилось в 3,4 раза от верхней границы нормы (137 Ед/л), а АСТ оставалось в пределах высоких значений, показатели билирубина без отклонений от нормы. Впервые был исследован уровень КФК, при этом обращает на себя внимание 13-кратное повышение ее активности (2633 Ед/л), в последующем этот показатель вырос до 2955 Ед/л (до 15 раз). Также было выявлено понижение концентрации альбумина до 3,2 г/дл (табл. 2).

Анализ мочи: параметры остались в пределах нормальных значений (отсутствуют признаки протеинурии); табл. 3. По результатам электрофореза белков наблюдается диспротеинемия – небольшое снижение относительного содержания альбуминов сыворотки, и несколько повышено относительное содержание β-глобулина. Альбумины/глобулины (А/Г-коэффициент) – 1,22. Показатели свертывающей системы крови: несколько повышен уро-

Таблица 1. Анализ крови пациентки Б. 63 лет

Показатели крови	08.10.10	17.10.10
Гемоглобин, г/л	133,7	135,1
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,450	4,540
Гематокрит, %	39,79	40,46
Цветовой показатель	0,90	0,8
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,93	8,09
Нейтрофилы, %	74,08	68,6
Лимфоциты, %	18,52	22,1
Моноциты, %	5,49	7,3
Эозинофилы, %	1,53	1,5
Базофилы, %	0,38	0,5
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	378,0	412,
СОЭ, мм/ч	25	7

Таблица 2. Биохимические анализы крови пациентки Б. 63 лет

Показатели крови	08.10.10	17.10.10	08.11.10
Na, ммоль/л	137,1	136,6	138,9
K, ммоль/л	5,14	4,61	4,89
АЛТ, Ед/л	196	199	137
АСТ, Ед/л	208	207	214
ГГТ, Ед/л	16	25	
Холинэстераза, Ед/л	7596	7625	
ЩФ, Ед/л	51	50	
Общий белок, г/дл	6,4	6,2	6,7
Альбумин, г/дл	3,2	3,2	3,2
Глюкоза, мг/дл	81	87	
Общий билирубин, мг/дл	0,7	0,4	
Прямой билирубин, мг/дл	0,0	0,0	
КФК, Ед/л		2633	2955
Креатинин, мг/дл		0,7	

Примечание. ГГТ – γ-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

вень фибриногена. Ревмопробы: отмечено незначительное неспецифическое повышение С-реактивного белка до 1,31 мг/дл. По данным иммунологических исследований выявлено повышение уровня иммуноглобулина А до 435 мг/дл. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены стеатоз печени, холестероз, деформация и умеренные застойные явления в желчном пузыре. Ультразвуковые признаки стеатоза поджелудочной железы: умеренное расширение чашечек лоханок правой почки. При эзофагогастродуоденоскопии – деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс.

Для уточнения природы заболевания исследовались такие скрининговые показатели, как маркеры вирусных гепатитов, аутоиммунные антитела (ANA, ASMA, анти-LKM1, pANCA), церулоплазмин и сывороточное железо, – показатели пациентки соответствовали нормальным значениям. Таким образом, были исключены вирусные и аутоиммунные гепатиты, болезнь Вильсона–Коновалова и гемохроматоз, данные за α -антитрипсиновую недостаточность также не были получены. Гормоны щитовидной железы без отклонения от нормы. Кроме того, оценивались показатели липидного спектра, отмечено повышение уровня липопротеидов очень низкой плотности, ЛПНП и триглицеридов, полученные результаты соответствовали дислипидемии IIb типа по Фредриксону.

Анализ лекарственных препаратов и их вероятных побочных эффектов позволил связать клинические симптомы нашей пациентки с приемом статинов. В перечне побочных действий статинов указывается повышение уров-

ня сывороточных трансаминаз и миопатии. Помня о возможных лекарственных взаимодействиях, следует обратить внимание на прием пациенткой Б. 63 лет совместно со статинами или сразу после их отмены других лекарственных средств на протяжении последнего года (антибиотиков, противогрибковых препаратов – название и группу пациентка не помнила, – никотиновую кислоту, транквилизаторы группы бензодиазепамина [клоназепам] и антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина). Ни один из этих препаратов не способен вызывать миопатию, но данные лекарственные средства способны потенцировать действие статинов, что может привести к реализации их побочных эффектов (табл. 4).

Помимо лекарственного взаимодействия необходимо учитывать характеристики самого пациента, которые могут увеличивать риск индуцированной статинами миопатии. Наша пациентка – женщина 63 лет, при детальном сборе анамнеза выяснилось, что она на протяжении длительного времени употребляла грейпфрутовый сок (по 1–2 стакана 2–3 раза в неделю), и ей была выполнена резекция щитовидной железы, по поводу чего в настоящее время проводится медикаментозная компенсация (см. табл. 4). Интересно, что сок грейпфрута, а также апельсин горький (Orange bitter), который используется как пищевая добавка в разных продуктах питания и лекарственных средствах, содержат флавоноиды и дериваты фурукумарина, которые ингибируют ферменты метаболизма статинов (цитохром P-450). Установлено, что одновременное употребление грейпфрутового сока более 1 л в день в сочетании со статинами может привести к развитию побочных эффектов [9].

Пациентке Б. 63 лет был сформулирован следующий диагноз: неалкогольный стеатогепатит на фоне нарушения липидного обмена (дислипидемия IIb по Фредриксону) с признаками биохимической активности. Статининдуцированная миопатия (?). Гипертоническая болезнь II ст. умеренного риска. Атеросклероз аорты, сосудов сердца и головного мозга. Многоузловой эутиреоидный зоб 0 степени. Резекция левой доли щитовидной железы в 1993 г. Медикаментозная компенсация (L-тироксин 50 мкг/сут).

Однако с учетом ухудшения самочувствия, сохраняющихся и прогрессирующих жалоб пациентки и продолжающегося увеличения уровня КФК (более 10 норм) на фоне полной отмены статинов (отсутствия терапии более 4 мес), диагноз «статининдуцированная миопатия» оставался сомнительным и пациентка требовала дообследования (рис. 2).

Согласно данному алгоритму (см. рис. 2) необходимо было исследовать анализ мочи (для исключения миоглобинурии), провести электронейромиографию (ЭНМГ), биопсию мышц. Следуя представленным рекомендациям, были выполнены:

- анализ мочи – как уже было отмечено, параметры оставались в пределах нормальных значений (отсутствуют признаки миоглобинурии); см. табл. 3;
- ЭНМГ, при которой выявлен мышечный уровень поражения с признаками текущего процесса, а также поражение чувствительных и в меньшей степени моторных волокон исследованных нервов с признаками аксонопатии;
- биопсия скелетной мышцы: фрагмент скелетной мышцы с неравномерной толщиной отдельных волокон, значительным утолщением отдельных из них с нечетко выраженной поперечной исчерченностью и изредка мелкими вакуолями (просветлениями). Кровеносные сосуды обычного строения. Встречающиеся участки фрагментации поперечно-полосатых мышечных волокон расцениваем как артефакт.

Заключение: выявленные признаки, возможно, следует отнести к проявлениям дистрофии мышечных волокон.

Таблица 3. Анализ мочи пациентки Б. 63 лет

Количество мочи	60 мл
Относительная плотность	1023
Цвет	Соломенно-желтый
Прозрачность	Полная
Реакция	5,0
Белок	Нет
Сахар	Нет
Уробилин	В пределах нормы
Кетоновые тела	Нет
Клетки плоского эпителия	Немного
Лейкоциты	1–3 в п/зр.
Эритроциты	001 в препарате
Цилиндры	–
Слизь	Немного
Бактерии	Немного

Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов при подозрении на статининдуцированную миопатию [10].



Дополнительно была проведена биопсия печени (для подтверждения жировой дистрофии печени и исключения других возможных заболеваний): в биоптате – в долях очаги крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов и небольшие участки их гидропической дистрофии. В портальных трактах – слабые фиброзные изменения и слабая лимфоидная инфильтрация. Хронический гепатит, индекс гистологической активности (ИГА) 0+1+1+1-3 балла, (минимальный) очень слабый фиброз. Инфильтрации миелоидных или лимфоидных клеток не обнаружено.

Диагноз пациентки оставался неясным. Для исключения паранеопластического процесса было рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), исследование онкомаркеров (CA15-3; CA72-4; Cyfra-21-1; нейрон-специфическая энолаза [NSE]; антиген плоскоклеточного рака [SCC]; Urinary Bladder Cancer – UBC).

Пациентка была выписана для дообследования. В терапию рекомендовано добавить Кудесан (убихинон) по 1 таблетке 3 раза в день (60 мг/сут), продолжить прием L-тироксина по 50 и 75 мг через день, Конкор 5 мг по 1 таблетке утром под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений, осуществлять регулярный контроль уровня КФК, АЛТ, АСТ.

Через 3 нед пациентка вновь обратилась в клинику. В состоянии больной наблюдалась отрицательная динамика, жалобы прогрессировали (дополнительно появилась «скованность» шеи), она с трудом самостоятельно передвигалась по отделению, неврологическая симптоматика усилилась. Получены следующие результаты.

Данные лабораторных анализов: креатинин 53,4 мкмоль/л (норма), КФК 7995 Ед/л (практически 40-кратное увеличение), АЛТ 158 Ед/л (4-кратное увеличение), АСТ 225 Ед/л (увеличение в 5,6 раза). Т3 – 1,7 нмоль/л, Т4 – 115 нмоль/л, ТТГ – 3,71 мЕд/л, гормоны щитовидной железы в пределах нормальных значений. Пациентка предоставила результаты исследования рекомендованных онкомаркеров (CA15-3; CA72-4; Cyfra-21-1; NSE; SCC; UBC), обращало на себя внимание увеличение в 3 раза NSE, остальные маркеры были в пределах нормальных значений.

ПЭТ: на момент исследования убедительных данных о наличии активной специфической ткани не получено. Повышенное накопление препарата в области передней поверхности шеи может быть обусловлено как наличием активной специфической ткани, так и воспалительными изменениями (тиреоидит?). Повышенное накопление препарата в проекции ворот левой почки вероятнее всего обусловлено его гиперфиксацией в лоханке почки и носит физиологический характер.

Пациентке была рекомендована консультация в Научном центре неврологии РАМН, где после обследования был сформулирован следующий диагноз: «окулофарингеальная мышечная дистрофия». Таким образом, у пациентки с длительным анамнезом по применению статинов проявилось самостоятельное заболевание – наследственная миопатия. Неизвестно, какую роль в данном случае сыграли статины, – послужили они пусковым механизмом (триггером) или, наоборот, оказали протективное действие, и пациентка смогла дожить до возраста, в котором развилась данная патология (известно, что мать пациентки умерла в 53 года от ССЗ; наследственный анамнез по миопатии не отягощен). У пациентов с подозрением на

окулофарингеальную мышечную дистрофию для подтверждения диагноза необходимо провести молекулярно-генетический анализ, направленный на выявление мутаций в гене PABP2 (полиаденилсвязывающем протеине-2; OMIM 602 279), локализованном в области 14q11.2-q13 [11]. Возможен как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный вариант болезни. Основной тип мутаций – короткая экспансия тринуклеотидного повтора GCG в кодирующей части гена. В норме число повторов не превышает 6, однако у 2% здоровых людей число повторов может достигать 7, что расценивается как проявление нормального полиморфизма. У больных с окулофарингеальной миопатией число повторов увеличено до 8–13. Тяжесть проявления заболевания зависит от количества повторов [11]. В ряде случаев необходимо исследование концентрации определенных белков в биоптате мышечного волокна.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует развитие наследственной миопатии, которая длительное время маскировала себя как статининдуцированная патология. «Post hoc, ergo propter hoc», что в переводе с латинского означает: «После не значит вследствие» и как нельзя лучше подходит к данной клинической демонстрации. При любом подозрении на миопатию или рабдомиолиз у пациентов, длительно принимающих статины, при сохраняющихся высоких показателях трансаминаз и КФК после отмены препаратов необходимо тщательное и подробное обследование по предложенному алгоритму для исключения более редких заболеваний – наследственных миопатий.

Однако в случае подтвержденной статининдуцированной миопатии существуют рекомендации Национальной липидной ассоциации США (The National Lipid Association Statin Safety, 2006) по вопросам безопасности лечения статинами, которые полезно учитывать при проведении терапии [12]:

- Терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля за активностью печеночных ферментов, однако необходимо систематическое наблюдение за больным, для того чтобы не пропустить симптомов желтухи, усталости, недомогания, летаргии, гепатотоксичности.
- При необходимости нужно определить билирубин по фракциям. Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ.
- Если появились признаки активного заболевания печени, статины следует отменить.
- При повышении уровня ферментов АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы на терапии статинами необходимости в их отмене нет.
- Пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает трех верхних пределов нормы.

Благодаря плейотропным эффектам статинов их применение возможно при многих патологических состояниях, в том числе не связанных с ССЗ. Данные большого количества исследований позволяют говорить об эффективности

Таблица 4. Факторы риска статининдуцированной миопатии и рабдомиолиза

Статининдуцированная миопатия (факторы риска)	Препараты
Пожилой возраст Женский пол Почечная недостаточность Диета (например, употребление грейпфрутового сока) Гипотиреоз Назначение большого количества препаратов (полипрагмазия) Увеличение дозы статинов (более 80 мг/сут)	Противогрибковые азолы (интраконазол, флюконазол, кетоконазол), ниацин (никотиновая кислота), НПВП (Мовалис), ингибиторы обратного захвата серотонина, транквилизаторы группы бензодиазепинов

и относительной безопасности терапии статинами, в том числе при заболеваниях печени [2].

Однако, по данным метаанализа с участием более 80 тыс. пациентов, результаты которого были опубликованы в «Европейском журнале профилактической кардиологии» («European Journal of Preventive Cardiology») в 2014 г. Побочные эффекты выявлялись у пациентов, ранее не принимавших статины: в 14,6% случаев у больных, принимающих статины, и в 14,9% случаев у пациентов, принимающих плацебо. В группах, в которых ранее когда-либо до исследования назначались статины, побочные эффекты выявлялись в 9,9% у пациентов, принимающих статины, и 11,2% пациентов группы плацебо [13]. Аналогично, сопоставимое число пациентов вышло из испытаний, поскольку у них наблюдались нежелательные явления (около 12–15%). В списке побочных эффектов статинов рассматривались тошнота, бессонница, усталость, нарушение работы желудочно-кишечного тракта, мышечная боль, почечная недостаточность, миопатия и рабдомиолиз, но только риск наступления сахарного диабета был действительно увеличен на терапии статинами. По сравнению с плацебо у пациентов, которым впервые были назначены статины, распространенность диабета возросла на 0,5% (однако также отмечалось снижение уровня смертности на 0,5%), что может указывать на развитие статининдуцированного сахарного диабета.

По результатам многочисленных фармакокинетических и клинических исследований вопрос о гепатотоксичности статинов практически снят. Вероятность риска развития нежелательных нарушений со стороны гепатобилиарной системы невысока (по данным разных авторов, побочные эффекты в среднем составляют от 0,1 до 2%), но она возрастает с увеличением дозы статинов и зависит от физико-химических свойств самого препарата. The National Lipid Association Statin Safety (США) делает заключение, что частота бессимптомного повышения уровня трансаминаз при использовании начальных или средних доз не превышает 1%, – этот показатель увеличивается до 2–3% при использовании любого статина в дозе 80 мг/сут [14]. Оценивая возможный риск развития побочных эффектов, предпочтение лучше отдавать гидрофильным статинам с наименьшим риском токсического действия на гепатобилиарную и мышечную системы, таким как розувастатин или флувастатин. У пациентов с патологией печени благоприятный профиль безопасности продемонстрировал розувастатин (препарат IV поколения). В ряде исследований, таких как STELLAR (2003 г.), COMPELL (2006 г.), MERCURY (2006 г.), SOLAR (2007 г.), ORION (2008 г.), JUPITER (2008 г.), LUNAR (2012 г.), розувастатин показал свое значительное превосходство по ги-

полипидемической мощности в сравнении с другими статинами. В связи с этим розувастатин возможно назначать в более низких и эффективных дозах, особенно у пациентов с уже подтвержденными заболеваниями печени и мышечной системы.

Литература/References

1. Национальный доклад. Под ред. акад. РАМН Л.А.Бокерия, акад. РАМН Р.Г.Оганова. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2010. / Natsional'nyi doklad. Pod red. akad. RAMN L.A.Bokeriia, akad. RAMN R.G.Oganova. M.: NTSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN, 2010. [in Russian]
2. Драпкина О.М., Деева Т.А. Статины и фиброз. Есть ли связь? Справ. поликлин. врача. 2011; 7: 15–7. / Drapkina O.M., Deeva T.A. Statiny i fibroz. Est' li svyaz? Sprav. poliklin. vracha. 2011; 7: 15–7. [in Russian]
3. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Можно ли назначать статины пациентам с патологией печени? Справ. поликлин. врача. 2007; 5 (5). / Drapkina O.M., Klimenkov A.V., Ivashkin V.T. Mozhno li naznachat' statiny patsientam s patologiei pecheni? Sprav. poliklin. vracha. 2007; 5 (5). [in Russian]
4. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007; 49 (23): 2231–7.
5. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. Mitochondrion 2007; (Suppl. 7): S168–74.
6. Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (3). / Drapkina O.M., Chernova E.M., Korneeva O.N. Statiny i miopatii: molekuliarnye mekhanizmy. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2012; 8 (3). [in Russian]
7. Аронов Д.М. Статины: вопросы безопасности и переносимости. Справ. поликлин. врача. 2005; 3 (2). / Aronov D.M. Statiny: voprosy bezopasnosti i perenosimosti. Sprav. poliklin. vracha. 2005; 3 (2). [in Russian]
8. Thompson PD et al. JAMA 2003; 289 (13): 1681–90.
9. Escobar C, Echarri R, Barrios V. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 525–33.
10. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ 2008; 337: a2286.
11. Евтушенко С.К. и др. Окулофарингеальная миодистрофия. Научный обзор и описание клинического случая поздней диагностики заболевания у взрослого пациента. Междунар. неврол. журн. 2011; 7 (45). / Evtushenko S.K. i dr. Okulofaringeal'naiia miodistrofiia. Nauchnyi obzor i opisaniie klinicheskogo sluchaia pozdnei diagnostiki zabolovaniia u vzroslogo patsienta. Mezhdunar. nevrol. zhurn. 2011; 7 (45). [in Russian]
12. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2009. / Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tseliu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii (chertyi peresmotr). 2009. [in Russian]
13. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. Eur J Prevent Cardiol 2014. DOI: 10.1177/2047487314525531
14. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA et al. Am J Cardiol 2006; 97: 89C–94C.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Деева Татьяна Андреевна – соискатель каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: deeva_ta@mail.ru

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: drapkina@yandex.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил

Д.И.Трухан[✉]

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Лекарственная безопасность и коморбидность тесно переплетаются при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), относящихся к числу наиболее распространенных лекарственных средств. С приемом НПВП ассоциируется целый спектр разных осложнений, одним из наиболее распространенных является НПВП-гастропатия. К основным направлениям обеспечения лекарственной безопасности при использовании НПВП относятся: 1) выявление пациентов с повышенным риском развития осложнений; 2) протекторная терапия; 3) выбор оптимального препарата с позиций эффективности и безопасности. Перспективным препаратом из группы НПВП с позиций эффективности и лекарственной безопасности остается амтолметин гуацил.

Ключевые слова: лекарственная безопасность, коморбидность, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, профилактика, лекарственная безопасность, амтолметин гуацил, Найзилат®.

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil

D.I.Trukhan[✉]

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

Drug safety and comorbidity are closely intertwined with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are among the most common drugs. Since NSAIDs associated a range of different complications. One of the most common complications is NSAIDs gastropathy. The main areas to ensure drug safety in the use of NSAIDs include: 1) identification of patients at increased risk of complications; 2) tread therapy; 3) selection of the best drug with efficacy and safety positions. Promising drug from the group of NSAIDs with the efficacy and drug safety products is amtolmetin guacil.

Key words: drug safety, comorbidity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-gastropathy, prevention, drug safety, amtolmetin guacil, Niselat®.

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33.

В настоящее время к важным составляющим рациональной фармакотерапии [1, 2] относятся коморбидность и лекарственная безопасность [3, 4].

Коморбидность

Сопутствующая патология, выявляемая благодаря совершенствованию диагностических возможностей, присутствует в большинстве клинических случаев. В отечественных работах сосуществование болезней нередко описывают как сочетанные, сопутствующие, ассоциированные состояния и заболевания. В зарубежной научной литературе чаще применяют термины «коморбидные состояния» или «коморбидные заболевания» (comorbid conditions, comorbid diseases), «коморбидность» (comorbidity). Коморбидность (от лат. *co* – вместе + *morbus* – болезнь) – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Эта проблема в последнее десятилетие широко изучается в различных аспектах у разных категорий пациентов [5–11]. Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические, ятрогенные, социальные, экологические, сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения. К основным причинам коморбидности относятся: анатомическая близость пораженных болезнью органов, единый патогенетический механизм нескольких болезней, временная причинно-следственная связь между болезнями, одна болезнь как осложнение другой.

Современная фармакология не стоит на месте – постоянно синтезируются новые лекарственные препараты, расширяющие возможности лечения разных заболеваний, разрабатываются новые схемы применения «старых» ле-

карственных препаратов, что также способствует повышению эффективности лекарственной терапии. Однако последняя всегда сопряжена с риском причинения вреда здоровью пациента самим лекарством, призванным противостоять заболеваниям. В этой связи к четырем основным причинам коморбидности целесообразно отнести еще одну: болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни.

Лекарственная безопасность

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Активный сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов и разработка программ по мониторингу безопасности лекарственных средств были инициированы талидомидовой трагедией в 1960-х годов. Несмотря на существующую под эгидой Всемирной организации здравоохранения международную программу мониторинга лекарств, начало XXI в. ознаменовалось двумя крупными «провалами» лекарственных препаратов – церивастатина и рофекоксиба. И это далеко не единственные негативные примеры последнего десятилетия [3, 4].

Большая группа проблем современной медицины непосредственно обусловлена действием лекарственных препаратов: НПВП-гастропатия, лекарственные поражения печени, нарушения кишечного микробиоценоза. Прием пациентами различных лекарственных препаратов на сегодняшний день рассматривается в качестве возможных этиологических и провоцирующих (триггеров) факторов развития целого ряда заболеваний разных органов и систем [2, 4].

Лекарственная безопасность и коморбидность тесно переплетаются при использовании нестероидных противо-

воспалительных препаратов (НПВП), относящихся к числу наиболее распространенных лекарственных средств.

Нестероидные противовоспалительные препараты

К основным терапевтическим эффектам НПВП относятся: противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий. Показаниями к назначению НПВП являются боль, лихорадка, воспалительные процессы различной природы, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота – АСК) [12, 13].

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП, в течение года число принимающих НПВП составляет более 300 млн, при этом лишь 1/3 из них используют НПВП по назначению врача. В конце XX и начале XXI в. отмечается тенденция увеличения потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [12, 13]. В значительной мере широкому распространению приема НПВП способствуют увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, рост распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата с увеличением возраста пациентов [13, 14].

НПВП активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и патологических состояний и входят в арсенал врачей разных специальностей.

К сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр разных, иногда фатальных, осложнений. Так, на долю НПВП приходится 20–25% всех зарегистрированных случаев лекарственной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в США с употреблением НПВП связано 16,5 тыс. случаев смерти в год и 107 тыс. госпитализаций [13, 15–20].

Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Данная проблема актуальна не только в медицинском, но и социально-экономическом аспекте, она значительно увеличивает количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований [21–25].

Побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой группы лекарственных препаратов и определяются их основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП обусловлено подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию простагландинов – важнейших медиаторов боли и воспаления в зоне патологического процесса.

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (индометацин, диклофенак, кеторолак и др.), оказывая противовоспалительный и обезболивающий эффекты, обладают рядом нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) несколько уступают в проявлении прямых эффектов неселективным НПВП, но в своих побочных реакциях менее агрессивны в отношении ЖКТ. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы – целекоксиб, эторикоксиб) имеют значительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Особую актуальность приобретает негативное специфическое действие НПВП на слизистую оболочку ЖКТ.

НПВП-гастропатия

Термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) был предложен в 1986 г. для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [25–27].

Данным термином принято обозначать специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, которая возникает в результате системного негативного воздействия НПВП и проявляется не только диспепсией и эпигастриальной болью, но и развитием эрозий слизистой оболочки, язвами и «гастроинтестинальными катастрофами» (кровотечениями и перфорацией). В отличие от классической язвенной болезни НПВП-гастропатия чаще поражает не двенадцатиперстную кишку (ДПК), а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [25, 26]. В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв ДПК – у 30% пациентов, принимающих НПВП. У больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается как 1,3–1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные осложнения в качестве одной из частых причин смерти при этом заболевании [12, 28].

Основной причиной развития НПВП-гастропатии считается существенное снижение защитного потенциала слизистой желудка и ДПК, связанное с подавлением синтеза «цитопротективных» простагландинов. Эти вещества регулируют синтез поверхностных мукополисахаридов и бикарбонатов, стимулируют репаративный потенциал клеток и поддерживают активный кровоток в подслизистом слое, тем самым предохраняя слизистую оболочку от повреждающего действия соляной кислоты и пепсина [24, 29]. Гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВП, поскольку лишь отчасти связана с локальным повреждающим влиянием НПВП на слизистую и в основном обусловлена ингибированием ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов [30].

Проблема НПВП-гастропатии является междисциплинарной и находится на стыке нескольких врачебных специальностей: с одной стороны, терапевты и врачи общей практики, ревматологи, неврологи, травматологи наиболее часто назначают НПВП, с другой – гастроэнтерологи, которые по определению должны диагностировать и лечить пациентов с нестероидной гастропатией.

НПВП-гастропатия сопряжена с диагностическими сложностями субъективного генеза, поскольку врачи в практической деятельности часто упускают связь поражения желудка или ЖКТ с приемом НПВП [19, 31]. При длительном (более 6 нед) использовании НПВП гастродуоденопатии формируются у 70% больных [32, 33]. Симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии развиваются примерно у 30–40% пациентов, длительно принимающих НПВП. У 1/2 из них при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого 4–5-го – язвы.

По результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) выделяют 2 варианта поражения ЖКТ. НПВП-индуцированная гастропатия характеризуется поражением верхних отделов ЖКТ, возникающих в хронологической связи с приемом НПВП, и наличием повреждения слизистой оболочки, подтвержденного ФЭГДС. НПВП-ассоциированная диспепсия характеризуется возникновением диспепсии в хронологической связи с приемом НПВП при отсутствии повреждения слизистой оболочки ЖКТ, подтвержденного ФЭГДС [12, 27, 34].

У 4 из 5 пациентов, принимающих НПВП, отмечается бессимптомное течение гастропатии, обусловленное имеющимся болевым синдромом, который связан с основным заболеванием, наличием сопутствующей патологии

(болезни сердца, сосудов, почек и других органов) и анальгетическим эффектом самих НПВП.

К ведущим симптомам НПВП-гастропатии относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [12, 18, 21, 35]. Вместе с тем часто клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между клинической симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Нередко при наличии множественных эрозий и язв желудка и луковицы ДПК НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу. Напротив, у пациентов с выраженной клинической симптоматикой при эндоскопическом исследовании выявляются минимальные изменения слизистой оболочки.

К дополнительным клиническим характеристикам НПВП-гастропатии относятся:

- 1) дебют клинических (или только эндоскопических) проявлений в первые 1–3 мес от начала приема НПВП;
- 2) часто внезапное развитие поражения ЖКТ, которое может быть спрогнозировано только по совокупности факторов риска;
- 3) локализация язв и эрозий преимущественно в антральном отделе желудка;
- 4) рецидивирующий характер течения [12, 13].

В реальной клинической практике приходится сталкиваться не только с поражением верхних отделов ЖКТ, но и с энтеропатией. По данным аутопсий, поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% у больных, не принимавших НПВП [36].

Профилактика НПВП-гастропатии

За последнее десятилетие был разработан ряд национальных и международных рекомендаций по профилактике НПВП-индуцированных желудочно-кишечных осложнений [37–42], однако эта проблема сохраняет свою актуальность.

К основным направлениям обеспечения лекарственной безопасности при использовании НПВП (или любого другого препарата) в практике врачей разных специальностей можно отнести:

- 1) выявление пациентов с повышенным риском развития осложнений;
- 2) протекторную терапию;
- 3) выбор оптимального препарата с позиций эффективности и безопасности [1, 4, 27, 43, 44].

Факторы риска

Ведущими факторами риска повреждения ЖКТ при назначении НПВП являются:

- 1) женский пол;
- 2) возраст старше 65 лет, язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в анамнезе;
- 3) высокие дозы НПВП;
- 4) одновременный прием нескольких НПВП или НПВП с АСК или другим антиагрегантом;
- 5) наличие заболевания, требующего длительного приема НПВП;
- 6) сопутствующая терапия глюкокортикостероидными гормонами, иммунодепрессантами, антикоагулянтами;
- 7) наличие *Helicobacter pylori*;
- 8) семейный язвенный анамнез [12, 13, 27].

Рекомендации ACG (American College of Gastroenterology) к факторам риска дополнительно относят: начальный период приема НПВП (первые 1–2 нед); прием препаратов натощак (до еды); употребление алкоголя, курение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [40].

Существенно увеличивает вероятность развития НПВП-индуцированного поражения ЖКТ наличие у пациента нескольких факторов риска.

Стратификация факторов риска подразделяет пациентов на 3 группы:

- 1) высокого риска – имеющие осложнения язвенной болезни в анамнезе, особенно недавние, а также 3 фактора риска и более;
- 2) среднего/умеренного – 1–2 фактора риска;
- 3) низкого – отсутствие факторов риска [21, 45].

Пациентам, которые относятся к группе высокого риска, по возможности лучше избегать приема НПВП. Если же противовоспалительная терапия необходима, ее следует назначать с максимальной осторожностью: минимальная доза на минимальный период, селективные ЦОГ-2 с одновременным курсом протекторной терапии. Пациентам, которые могут быть отнесены к группе умеренного риска, рекомендуется протекторная терапия. Лицам без факторов риска (низкий риск) профилактические назначения не требуются [21, 40, 46, 47].

Протекторная терапия

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются препаратами выбора для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, в том числе и у пациентов старшей возрастной группы. Они существенно превосходят по эффективности блокаторы H_2 -рецепторов гистамина при язвах желудка (именно эта локализация поражений типична для НПВП-гастропатии), значительно лучше переносятся пациентами, чем мизопростол, и имеют более удобный режим дозирования [32, 33, 48, 49]. Для достижения антисекреторного эффекта, как правило, требуется небольшая доза препарата. Используется любой ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг и эзомепразол 20 мг), прием осуществляется однократно утром за 30–60 мин до еды.

Проведение гастропротекции целесообразно при наличии у пациента выраженных симптомов диспепсии [20] или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [34, 50], а также опасениях пациента в отношении развития патологии ЖКТ на фоне противоревматической терапии [12, 13].

Вместе с тем ИПП защищают лишь верхние отделы ЖКТ, не предотвращая развитие энтеропатии. К основным побочным эффектам ИПП относят запоры и развитие гипомagneмии. Кроме этого, длительный прием ИПП ассоциируется с повышением риска развития кишечных инфекций, негативным фармакологическим взаимодействием с рядом важных лекарств и прогрессированием остеопороза [36].

Еще одним направлением в профилактике и лечении НПВП-гастропатии является проведение эрадикационной терапии *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* редуцирует риск осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв у принимающих НПВП. Особенно показана эрадикация *H. pylori* пациентам с отягощенным анамнезом по язвенной болезни. Согласно рекомендациям Маастрихт IV [51] пациенты, длительно принимающие НПВП/АСК, должны быть тестированы в отношении *H. pylori* и при положительном ответе пролечены по классической схеме, в основе которой также присутствуют ИПП. Однако проведение только эрадикации *H. pylori* не приводит к снижению частоты язв желудка и ДПК у пациентов, уже получающих НПВП. Эти больные нуждаются в длительном применении ИПП.

Выбор оптимального препарата из группы НПВП

Выбор с позиций эффективности и безопасности оптимального препарата из группы НПВП является одним из наиболее обсуждаемых в широкой клинической практике у пациентов с сопутствующими неврологическими и рев-

матологическими проблемами, когда имеется комбинация болевого синдрома и воспалительной реакции со стороны опорно-двигательного аппарата, а также необходимости длительного назначения НПВП [16, 17, 23, 29, 43, 46, 52].

Из препаратов группы НПВП предпочтение отдается селективным ингибиторам ЦОГ-2, которые являются менее токсичными по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и сочетают в себе быстрый обезболивающий и мощный противовоспалительный эффекты [53]. Вместе с тем кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен, что наглядно продемонстрировал рофекоксиб [54]. Установлено, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает артериальное давление и потенцирует сердечную недостаточность, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные НПВП [47, 54, 55]. Негативные эффекты селективных ЦОГ-2 НПВП на агрегацию тромбоцитов устраняются сочетанием с малыми дозами АСК (однако такая комбинация требует дополнительного назначения ИПП) или клопидогрелом.

Амтолметин гуацил

Перспективным лекарственным препаратом из группы НПВП является амтолметин гуацил (АМГ), обладающий сопоставимой с традиционными НПВП эффективностью и хорошим профилем безопасности сердечно-сосудистой системы и ЖКТ [24, 27, 29–31, 36, 47, 52, 56–63].

АМГ – предшественник толметина, неселективный ингибитор ЦОГ. Препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом [64]. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом. АМГ подавляет провоспалительные факторы, снижает агрегацию тромбоцитов; угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает образование простагландинов (в том числе в очаге воспаления), подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления.

АМГ уменьшает проницаемость капилляров, стабилизирует лизосомальные мембраны, тормозит синтез или инактивирует медиаторы воспаления (простагландины, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента); блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления; влияет на таламические центры болевой чувствительности; снижает концентрацию биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами; увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата; устраняет или снижает интенсивность болевого синдрома, уменьшает утреннюю скованность и отеки, увеличивает объем движений в пораженных суставах через 4 дня лечения.

Защитное действие АМГ на слизистую оболочку желудка реализуется путем стимуляции рецепторов капсаицина (также их называют ваниллоидными рецепторами), присутствующих в стенках ЖКТ. Вследствие того что в составе АМГ присутствует ванилиновая группа, он может стимулировать капсаициновые рецепторы, что, в свою очередь, вызывает высвобождение пептида, кодируемого геном кальцитонина (CGRP), и последующее увеличение продукции оксида азота (NO).

Интерес к NO в связи с назначением НПВП обусловлен физиологическими свойствами этой небольшой молекулы, обладающей широким спектром разнообразных эффектов воздействия на органы и ткани. Для слизистой оболочки желудка NO является фундаментальным фактором

защиты, дублирующим гастропротективные свойства простагландинов, и оказывает с ними синергичный эффект. NO стимулирует секрецию слизи, регулирует микроциркуляцию, ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелию с высвобождением свободных радикалов. Стимулирующий эффект NO на секрецию слизи является важным процессом, обеспечивающим восстановление слизистой оболочки желудка при развитии повреждений ее поверхности. NO является важнейшим компонентом защиты эндогенной системы слизистой оболочки желудка, ДПК и тонкой кишки от повреждений, поддерживает целостность структуры и функции ЖКТ, повышая резистентность слизистой оболочки к повреждающим факторам посредством увеличения слизиобразования, секреции бикарбоната, кровотока и снижения провоспалительной активации клеточного состава [24, 65–70].

Из других эффектов NO 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.

В эксперименте для АМГ были продемонстрированы выраженные антиоксидантные свойства [71, 72] и гастропротективный эффект в отношении повреждающего действия других НПВП и этанола [73, 74].

В клинических исследованиях [57, 75–77] наглядно показано, что обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с неселективными НПВП (пироксикам, диклофенак). Об эффективности АМГ в сравнении с диклофенаком и другими НПВП (толметин, напроксен, индометацин, флурбипрофен, ибупрофен, дифлунисал) свидетельствует метаанализ, основанный на данных 18 клинических исследований [64]. Частота побочных эффектов, выраженность и частота повреждений слизистой оболочки желудка и ДПК по данным эндоскопического исследования, а также случаи преждевременного прекращения терапии во всех 18 исследованиях были ниже в группе АМГ по сравнению с другими НПВП [64]. Отмечена хорошая переносимость АМГ пациентами при длительном применении (в течение 6 мес).

В сравнительном исследовании безопасности и эффективности АМГ у больных ревматоидным артритом и целекоксиба, который в течение длительного времени считался стандартом гастроудуоденальной безопасности среди всех современных НПВП, были отмечены одинаковая эффективность и безопасность АМГ и целекоксиба [78]. Вместе с тем, в отличие от селективных ЦОГ-2 НПВП, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов [79], АМГ обладает сравнимой с действием АСК антиагрегационной активностью [80]. Благодаря наличию этого фармакологического эффекта АМГ является более подходящим, чем селективный ингибитор ЦОГ-2, для пациентов с одним или более кардиоваскулярным фактором риска.

Учитывая актуальность проблемы НПВП-гастропатии и высокую частоту применения НПВП в практике врачей разных специальностей, препарат АМГ, безусловно, займет достойные позиции в терапии боли и воспаления [24, 27, 29–31, 36, 47, 52, 56–63].

АМГ на российском фармацевтическом рынке представлен препаратом Найзилат® (компания «Д-р Редди's Лабораторис Лтд.»). Найзилат® (АМГ) – первый NO-ассоциированный НПВП в России, обладающий клинически выраженными обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами, которые сравнимы с неселективными (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и селективными ЦОГ-2 НПВП, и высокой безопасностью, обусловленной в первую очередь его гастропротективными свойствами.

К основным показаниям к назначению препарата Найзилат® относятся: болевой синдром средней и слабой интенсивности при остеоартрозе, ревматоидном артрите,

анкилозирующем спондилите, при обострении подагры, бурсите, тендовагините, артралгии, миалгии, невралгии, мигрени, зубной и головной боли, альгодисменореи, при травмах и ожогах.

Рекомендуемая доза препарата Найзилат® составляет 600 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1800 мг. Для сохранения гастропротективного действия Найзилат® следует принимать на голодный желудок.

Уникальный двойной механизм защиты желудка и хорошая переносимость при длительных курсах терапии позволяют рассматривать Найзилат® (АМГ) с позиций лекарственной безопасности и коморбидности в качестве препарата выбора из группы НПВП у пациентов с сопутствующей гастроэнтерологической и другой соматической патологией.

Литература/References

1. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справ. поликли. врача. 2012; 10: 18–24. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologii. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 10: 18–24. [in Russian]
2. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9. / Trukhan D.I. Vybor lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9. [in Russian]
3. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2013; 4: 81–7. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Lekarstvennaia bezopasnost' v gastroenterologii. Eksperiment. i klin. gastroenterologiya. 2013; 4: 81–7. [in Russian]
4. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Lekarstvennaia bezopasnost' i ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologicheskoi praktike. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 9–16. [in Russian]
5. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение. Новости медицины и фармации. 2007; 1 (205). <http://archive.today/smbi> / Lazebnik L.B. Polimorbidnost' i starenie. Novosti meditsiny i farmatsii. 2007; 1 (205). <http://archive.today/smbi> [in Russian]
6. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клин. медицина. 2009; 12: 69–71. / Belialov F.I. Dvenadsat' tezisov komorbidnosti. Klin. meditsina. 2009; 12: 69–71. [in Russian]
7. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать. Врач скорой помощи. 2011; 7: 4–14. / Vertkin A.L., Rumiantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost': ot istokov razvitiia do sovremennogo poniatia. Kak otsenit' i prognozirovat'. Vrach skoroi pomoshchi. 2011; 7: 4–14. [in Russian]
8. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013; 6: 66–8. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Komorbidnost'. Lechashchii vrach. 2013; 6: 66–8 [in Russian]
9. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013; 8: 78–82. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Komorbidnost'. Lechashchii vrach. 2013; 8: 78–82. [in Russian]
10. Димов А.С., Максимов Н.И. Клинико-организационные и эпидемиологические проблемы сопутствующих заболеваний при кардиальной патологии. Кардиология. 2013; 7: 85–92. / Dimov A.S., Maksimov N.I. Kliniko-organizatsionnye i epidemiologicheskie problemy soputstvuiushchikh zabolevanii pri kardial'noi patologii. Kardiologiya. 2013; 7: 85–92. [in Russian]
11. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск, 2014. / Belialov F.I. Lechenie vnutrennikh boleznei v usloviakh komorbidnosti. Irkutsk, 2014. [in Russian]
12. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
13. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова М.: Литтерра, 2007. / Ratsional'naia farmakoterapiia revmaticheskikh zabolevanii: Rukovodstvo dlia praktikuishchikh vrachei. Pod obshch. red. V.A.Nasonovoi, E.L.Nasonova M.: Litterra, 2007. [in Russian]

14. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Рус. мед. журн. 2006; 25: 1769–77. / Nasonov E.L., Karateev A.E. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. Rus. med. zhurn. 2006; 25: 1769–77. [in Russian]
15. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. Рус. мед. журн. 2006; 15: 1073–8. / Karateev A.E., Nasonov E.L. NPVP-assotsirovannaya patologiya ZhKT: real'noe sostoianie del v Rossii. Rus. med. zhurn. 2006; 15: 1073–8. [in Russian]
16. Евсеев М.А. Алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Consilium Medicum. 2008; 7: 148–53. / Evseev M.A. Algoritmy bezopasnoi terapii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. Consilium Medicum. 2008; 7: 148–53. [in Russian]
17. Каратеев А.Е. Нимесулид и пищеварительная система человека. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012; 8: 57–62. / Karateev A.E. Nimesulid i pishchevaritel'naia sistema cheloveka. Consilium Medicum. Gastroenterologiya. 2012; 8: 57–62. [in Russian]
18. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni: Kardiologiya. Revmatologiya. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
19. Верткин А.Л., Носова А.В., Алисов В.А., Заиченко Д.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. Consilium Medicum. 2013; 8: 63–7. / Vertkin A.L., Nosova A.V., Ali-sov V.A., Zaichenko D.M. Vybór nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov dlia kupirovaniia bolevoogo sindroma v klinicheskoi praktike. Consilium Medicum. 2013; 8: 63–7. [in Russian]
20. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmaticheskikh boleznei. SPb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
21. Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы. Рус. мед. журн. 2009; 2: 54–7. / Lapina T.L. Gastropatiia, indutsirovannaya nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: puti resheniia problemy. Rus. med. zhurn. 2009; 2: 54–7. [in Russian]
22. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2009; 2: 71–6. / Pakhomova I.G. NPVP-indutsirovannye porazheniia zheludochno-kishechnogo trakta: problemy, osobennosti i puti resheniia. Consilium Medicum. Gastroenterologiya. 2009; 2: 71–6. [in Russian]
23. Грищенко Е. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез профилактика и лечение. Ремедиум. 2012; 10: 43–4. / Grishchenko E. Gastropatii, vyzvannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: patogenezi profilaktika i lechenie. Remedium. 2012; 10: 43–4. [in Russian]
24. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. Рус. мед. журн. 2014; 10: 772–6. / Pakhomova I.G. Noveye vozmozhnosti v minimizatsii riska NPVP-indutsirovannykh gastropatii. Rus. med. zhurn. 2014; 10: 772–6. [in Russian]
25. Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Drugs 2012; 72 (7): 873–9.
26. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. Clin Interv Aging 2011; 6: 125–31.
27. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. Consilium Medicum. 2014; 8: 14–9. / Trukhan D.I. Vybór nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozitsii profilaktiki NPVP-gastropatii i lekarstvennoi bezopasnosti. Consilium Medicum. 2014; 8: 14–9. [in Russian]
28. Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. Health Technol Assess 2006; 10 (38): 1–183.
29. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. Consilium Medicum. 2013; 9: 76–80. / Pasechnikov V.D. Mekhanizmy zashchity slizistoi obolochki zheludka i NO-vysvobozhdaushchie nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty. Consilium Medicum. 2013; 9: 76–80. [in Russian]
30. Каратеев А.Е. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Совр. ревматология. 2014; 2: 72–8. / Karateev A.E. Na puti k sozdaniyu novoi generatsii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: amtometin guatsil. Sovp. revmatologiya. 2014; 2: 72–8. [in Russian]
31. Якоб О.В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии? Фарматека. 2013; 6: 16–21. / Iakob O.V. Est' li vozmozhnost' snizit' risk razvitiia NPVP-gastropatii? Farmateka. 2013; 6: 16–21. [in Russian]
32. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Терапия гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. Справ. поликлин. врача. 2011; 3: 26–31. / Maev I.V., Lebedeva E.G. Terapiia gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, u lits pozhilogo vozrasta. Sprav. poliklin. vracha. 2011; 3: 26–31. [in Russian]
33. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2011; 1: 16–21. / Maev I.V., Lebedeva E.G. Vozmozhnosti ingibitorov protonnoi pompy v terapii gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, u lits pozhilogo vozrasta. Consilium Medicum. Gastroenterologiya (Pril.). 2011; 1: 16–21. [in Russian]
34. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Bolezni pishchevoda, zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. Klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
35. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni: Gastroenterologiya. SPb.: SpetsLit, 2013. [in Russian]
36. Вялов С.С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики. Рус. мед. журн. 2014; 22. http://rmj.ru/articles_9750.htm / Vialov S.S. Protivovospalitel'naia terapiia i gastrotoksichnost': real'nye vozmozhnosti profilaktiki. Rus. med. zhurn. 2014; 22. http://rmj.ru/articles_9750.htm [in Russian]
37. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2007; 115: 1634–42.
38. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2008; 118: 1894–909.
39. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2908–18.
40. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am J Gastroenterol 2009; 104: 728–38.
41. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29 (5): 481–96.
42. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clin Ther 2010; 32 (4): 667–77.
43. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Акимова М.А. Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак. Consilium Medicum. 2014; 2: 84–9. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Akimova M.A. Vybór anal'getika na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi: v fokuse vnimaniia – ketorolak. Consilium Medicum. 2014; 2: 84–9. [in Russian]
44. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика в хирургической практике: внимание на кеторолак. Consilium Medicum. Хирургия (Прил.). 2014; 2: 51–4. / Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Vybór anal'getika v khirurgicheskoi praktike: vnimanie na ketorolak. Consilium Medicum. Khirurgiya (Pril.). 2014; 2: 51–4. [in Russian]
45. Chan FK. The David Y. Graham lecture: use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in a COX-2 restricted environment. Am J Gastroenterol 2008; 103 (1): 221–7.
46. Абдулганиева Д.И. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией. Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 6: 23–9. / Abdulganieva D.I. Osobennosti vedeniia bol'nykh s NPVP-indutsirovannoi gastropatiei. Klin. perspektivy v gastroenterologii, gepatologii. 2011; 6: 23–9. [in Russian]
47. Пиманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов? Consilium Medicum. 2014; 2: 95–9. / Pimanov S.I., Dikareva E.A., Makarenko E.V. Kak umen'shit' gastrointestinal'nyi risk pri ispol'zovanii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov? Consilium Medicum. 2014; 2: 95–9. [in Russian]

48. Маев И.В., Выючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2006; 6: 16–23. / Maev I.V., Viuchnova E.S., Lebedeva E.G. Mesto ingibitorov protonnoi pompy v terapii gastropatii, indutsirovannykh priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klin. perspektivy v gastroenterologii, gepatologii. 2006; 6: 16–23. [in Russian]
49. Цурко В.В., Егоров И.В. Ингибиторы протонной помпы в терапии воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Справ. поликлин. врача. 2013; 3. http://con-med.ru/magazines/physician/physician-03-2013/ingibitory_protonnoy_pompy_v_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_verkhnego_otdela_pishchevaritelnogo / Tsurko V.V., Egorov I.V. Ingibitory protonnoi pompy v terapii vospalitel'nykh zabolevaniy verkhnego otzela pishchevaritel'nogo trakta, indutsirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 3. http://con-med.ru/magazines/physician/physician-03-2013/ingibitory_protonnoy_pompy_v_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_verkhnego_otdela_pishchevaritelnogo [in Russian]
50. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. Рос. мед. вести. 2013; 1: 16–25. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolez' v praktike vracha pervogo kontakta. Ros. med. vesti. 2013; 1: 16–25. [in Russian]
51. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report Gut 2012; 61: 646–64.
52. Есин Р.Г. Современные принципы лечения боли: 10 постулатов, или Как избежать ошибок. Consilium Medicum. 2014; 9: 94–9. / Esin R.G. Sovremennye printsipy lecheniya boli: 10 postulatov, ili Kak izbezhat' oshibok. Consilium Medicum. 2014; 9: 94–9. [in Russian]
53. Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? Рус. мед. журн. 2013; 13. http://rmj.ru/articles_8770.htm / Karateev A.E. Chto luchshe dlia profilaktiki NPVP-gastropatii: koksiby ili kombinatsiya «traditsionnykh» NPVP i gastroprotektora? Rus. med. zhurn. 2013; 13. [in Russian]
54. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naya farmakoterapiya i lekarstvennaya bezopasnost' v kardiologii. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
55. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
56. Каратеев А.Е. Амтолметин гуацил – новое средство для купирования острой боли. Хирургия. 2013; 2. http://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-2-2013/amtolmetin_guatsil_novoe_sredstvo_dlya_kupirovaniya_ostroy_boli/ / Karateev A.E. Amtolmetin guatsil – novoe sredstvo dlia kupirovaniya ostroi boli. Khirurgiia 2013; 2. http://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-2-2013/amtolmetin_guatsil_novoe_sredstvo_dlya_kupirovaniya_ostroy_boli [in Russian]
57. Тавелла А., Урсини Дж. Клиническое исследование противовоспалительной активности и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта Амтолметина гуацила (нового НПВП) по сравнению с диклофенаком у пациентов пожилого возраста с патологиями костно-суставной системы. Рус. мед. журн. 2013; 32. http://rmj.ru/articles_9074.htm [in Russian]
58. Шавловская О.А. Амтолметин гуацил: опыт применения в клинической практике. Справочник поликлинического врача. 2014; 7: 54–8. / Shavlovskaya O.A. Amtolmetin guatsil: opyt primeneniya v klinicheskoi praktike. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2014; 7: 54–8. [in Russian]
59. Пахомова И.Г., Апэрэче Б.С. Перспективы использования оксид азота-ассоциированного нестероидного противовоспалительного препарата – амтолметин гуацила. Consilium Medicum. 2014; 9: 89–94. / Pakhomova I.G., Apereche B.S. Perspektivy ispol'zovaniia oksida azota-assotsirovannogo nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata – amtolmetin guatsila. Consilium Medicum. 2014; 9: 89–94. [in Russian]
60. Барышников Н.В., Белоусова Л.Н., Едемская М.А. Нестероидный противовоспалительный препарат с гастропротективным действием – миф или реальность? Consilium Medicum. 2014; 12: 72–4. / Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Edemskaia M.A. Nesteroidnyi protivovospalitel'nyi preparat s gastroprotektivnym deistviem – mif ili real'nost'? Consilium Medicum. 2014; 12: 72–4. [in Russian]
61. Сологова С.С., Максимов М.Л. Эффективность и гастропротективные свойства нового противовоспалительного препарата: амтолметин гуацил в лечении болевого синдрома. Рус. мед. журн. 2014; 18. http://rmj.ru/articles_9613.htm / Sologova S.S., Maksimov M.L. Effektivnost' i gastroprotektivnye svoystva novogo protivovospalitel'nogo preparata: amtolmetin guatsil v lechenii boleвого sindroma. Rus. med. zhurn. 2014; 18. http://rmj.ru/articles_9613.htm [in Russian]
62. Максимов М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов. Рус. мед. журн. 2014; 28. http://rmj.ru/articles_9862.htm / Maksimov M.L. Aktual'nye voprosy effektivnosti i bezopasnosti sovremennykh nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Rus. med. zhurn. 2014; 28. http://rmj.ru/articles_9862.htm [in Russian]
63. Цурко В.В., Шавловская О.А., Фокина Н.М. НПВП – что изменилось за последние 10 лет? Рус. мед. журн. 2014; 28. http://rmj.ru/articles_9854.htm / Tsurko V.V., Shavlovskaya O.A., Fokina N.M. NPVP – chto izmenilos' za poslednie 10 let? Rus. med. zhurn. 2014; 28. http://rmj.ru/articles_9854.htm [in Russian]
64. 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: 89–96.
65. Ham M, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 665–73.
66. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology 2008; 135: 41–60.
67. Naye-Hashemi H, Kaunitz J. Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25: 537–43.
68. Tulassay Z, Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24: 99–108.
69. Palileo C, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense mechanisms. Curr Opin Gastroenterol 2011; 27: 543–8.
70. Al-Jiboury H, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28: 594–601.
71. Kirkova M, Kesiova M, Konstantinova S et al. In vivo effects of amtolmetin-guacyl on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in different models of gastrointestinal injury. Autonomic Autacoid Pharmacol 2007; 27: 63–70.
72. Rong Z, Xu Y, Zhang C et al. Evaluation of intestinal absorption of amtolmetin-guacyl in rats: breast cancer resistant protein as a primary barrier of oral bioavailability. Life Sci 2013; 92 (3): 245–51.
73. Pisano C, Grandi D, Morini G et al. Gastroprotective effect of new antiinflammatory drug amtolmetin-guacyl in the rat. Involvement of nitric oxide. Dig Dis Sci 1999; 44: 713–24.
74. Li YH, Li J, Huang Y et al. Gastroprotective effect and mechanism of amtolmetin-guacyl in mice. World J Gastroenterol 2004; 10 (24): 3616–20.
75. Bianchi PG, Montrone F, Lazzaroni M et al. Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin-guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 3: 378–85.
76. Tavela G, Ursini G. Studio clinic sull'attivit  antinfiammatoria e sulla tollerabilit  gastroenterica di amtolmetin-guacyl, un nuovo FANS, in confronto a diclofenac, supazientianziani con patologie osteoarticolari. Clin Ther 1997; 148: 543–8.
77. Montrone F, Santandrea S, Caruso I et al. Amtolmetin-guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis. J Int Med Res 2000; 28: 91–100.
78. Jajic Z, Malaise M, Nekam K et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin-guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exper Rheumat 2005; 23: 809–18.
79. Wilner KD, Rushing M, Walden C et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2002; 42: 1027–30.
80. Tubaro E, Belogi I, Mezzadri CM. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. Arzneim Forsch Drug Res 2001; 51: 737–42.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Современные анальгетики. Стремимся к эффективности и безопасности

А.В.Амелин[✉]

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), метамизол (Анальгин), парацетамол (ацетаминофен), флупиртин, антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики широко применяются для лечения разных патогенетических вариантов боли. Выбирая средство для лечения боли, следует принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т.д. В настоящее время для практикующего врача предлагается «балансирование» между гастроэнтерологической и кардиоваскулярной безопасностью НПВП или поиск препаратов вне этого класса. Флупиртин является ярким подтверждением осознанного выбора анальгетика в зависимости от особенностей клинической ситуации.

Ключевые слова: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, флупиртин.

✉ avamelin@mail.ru

Для цитирования: Амелин А.В. Современные анальгетики. Стремимся к эффективности и безопасности. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 34–35.

Modern analgetics. Strive for efficiency and safety

А.В.Амелин[✉]

I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as metamizole (Analgin), paracetamol (acetaminophen), flupirtine, anticonvulsants, antidepressants and local anesthetics are widely used for the treatment of different pathogenetic types of pain. Means for selecting a pain treatment should take into account the presence of concomitant diseases of the gastrointestinal tract, the cardiovascular system, etc. Currently, the medical practitioner is required to «balance» between gastroenterology and cardiovascular safety of NSAIDs or search for drugs outside of this class. Flupirtine is a proof of informed choice of analgesic depending on the particular clinical situation.

Key words: analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, flupirtine.

✉ avamelin@mail.ru

For citation: Amelin A.V. Modern analgetics. Strive for efficiency and safety. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 34–35.

Широкая распространенность болевых синдромов, в том числе среди пациентов, имеющих сердечно-сосудистые, гастроэнтерологические заболевания, патологию гепатобилиарной системы, диктует необходимость тщательного выбора анальгетика. Многие врачи наверняка могут вспомнить таких пациентов, которые отказались от противоболевой терапии, аргументируя это тем, что анальгетики опасны для их здоровья.

Для лечения боли в первую очередь используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), метамизол (Анальгин), парацетамол (Ацетаминофен), флупиртин (Катадолон®) [1]. НПВП широко применяются для лечения боли слабой и умеренной интенсивности, вызванной не только воспалением, но и другими причинами [2]. При лечении нейропатической боли используют местные анестетики, антиконвульсанты и антидепрессанты. Для лечения хронических болевых синдромов незаменимы антидепрессанты. В ряде клинических ситуаций необходимы наркотические анальгетики [1].

Разнообразие механизмов возникновения болевых синдромов предполагает индивидуальное лечение пациента с учетом заболевания, явившегося причиной боли, а также клинических особенностей самого болевого синдрома. Кроме того, следует принимать во внимание огромное множество факторов: общее состояние пациента, наличие сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т.д. При разработке индивидуального подхода к лекарственному лечению, помимо непосредственного анальгетического эффекта, должны быть учтены другие положительные эффекты выбранного препарата, например, способность уменьшать мышечный спазм, оказывать седативное, антидепрессивное действие, улучшать сон и др. Следует отметить, что последние годы характеризуются угасанием споров о «самом эффективном анальгетике (НПВП)», и все сильнее разгораются дебаты «о самом безопасном анальгетике (НПВП)». Достижение той и/или другой позиции невозможно, поскольку эффективность и безопасность являются двумя сторонами одной медали.

Добиваясь повышения эффективности анальгезии известными способами, врачи неизбежно сталкиваются с ростом побочных эффектов. Не оправдала себя и стратегия

поиска самого безопасного анальгетика среди селективных НПВП. Накопленный опыт показал, что достижение гастроэнтерологической безопасности часто сопровождается ростом кардиоваскулярных осложнений. Поэтому в аннотациях для любых НПВП список противопоказаний примерно одинаковый. По мнению ряда экспертов, кардиоваскулярная безопасность НПВП имеет не меньшее значение, чем гастроэнтерологическая. Опасность появления инфаркта миокарда, ишемического инсульта, других тромбозов существенно возрастает при длительном использовании высоких доз НПВП, особенно у лиц с имеющейся сердечно-сосудистой патологией. Сердечно-сосудистые события на фоне применения НПВП связываются с прокоагулянтным действием этих препаратов, которое возникает вследствие нарушения равновесия между синтезом тромбоспандина А₂ (циклооксигеназа – ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицина (ЦОГ-2-зависимый процесс) [2]. По мнению ряда экспертов, развитие этой патологии весьма характерно для селективных ЦОГ-2-ингибиторов – особого класса НПВП, специально созданного для снижения риска развития гастроинтестинальных осложнений [3–6]. Однако выполненные в последние годы метаанализы кардиоваскулярной безопасности НПВП свидетельствуют, что любой препарат этого класса способен повышать риски развития кардиоваскулярных осложнений. При этом указывается, что выраженность риска может существенно отличаться при внутриклассовом сравнении НПВП [7–9]. Таким образом, для практикующего врача предлагается два подхода к безопасному лечению боли. Первый связан с «балансированием» между гастроэнтерологической и кардиоваскулярной безопасностью отдельных препаратов класса НПВП. Второй предполагает поиск препаратов вне класса НПВП.

В России наряду с метамизолом, который имеет существенные ограничения применения в странах Европы, ацетаминофен твердо занимает нишу безрецептурного анальгетика, эффективного и относительно безопасного при лечении умеренно выраженного болевого синдрома у пациентов, еще не прошедших тщательного обследования и у которых не оценены в должной степени возможные риски лекарственных осложнений [10]. В рекомендациях

европейской (EULAR) и американской (ACR) ассоциаций ревматологов место парацетамола четко определено в качестве первого терапевтического шага при лечении остеоартроза крупных суставов и суставов кистей [11–13]. Гепатотоксичность в той или другой степени характерна для всех анальгетиков. Вероятность поражения печени определяется не только токсичностью препарата, но и предрасполагающими факторами в виде сопутствующих острых и хронических заболеваний печени или одновременного использования нескольких анальгетиков [2].

Каждый анальгетик имеет свою нишу в лечении болевых синдромов и должен использоваться в зависимости от своих фармакологических свойств и особенностей клинической ситуации. Ярким подтверждением такой терапевтической парадигмы является флупиртин.

Известно, что препарат подавляет N-метил-D-аспартат-опосредованные механизмы формирования боли на уровне спинного мозга. Механизм его действия обусловлен селективной активацией нейрональных калиевых каналов, что приводит к стабилизации потенциала покоя афферентных нейронов и, таким образом, к угнетению передачи болевого сигнала, снижению мышечного напряжения, защите нейронов от чрезмерного возбуждения, что позволяет предотвратить хронизацию болевого синдрома.

Эффективность препарата доказана в многочисленных сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях при лечении послеоперационной боли [14], переломах при остеопорозе [15], мигрени [16]. В американском исследовании у 1300 пациентов из 26 центров показана высокая эффективность флупиртина в сравнении с кодеином, пентазоцином или комбинацией оксикодона с парацетамолом при лечении зубной боли и после операционной боли у женщин с эпизиотомией [17].

В дозе 100 мг/сут флупиртин обеспечивал уровень анальгезии, сходный с применением 60 мг опиоида дигидрокодеина при лечении послеоперационной боли по поводу гистерэктомии [18].

Флупиртин не оказывает влияния на параметры системной гемодинамики, сердечную деятельность и коагуляционные параметры крови [19, 20]. Не отмечено отрицательного действия флупиртина на функцию почек [21–24]. Наблюдение за 4820 пациентами показало, что флупиртин по сравнению с НПВП не вызывает гастроэнтерологических осложнений, что обусловлено отсутствием у него ЦОГ-зависимых механизмов действия [25, 26]. Современный взгляд на тактику применения флупиртина предполагает, что он может с успехом использоваться для лечения острых болевых синдромов, особенно ассоциированных с болезненным мышечным спазмом, а кардиоваскулярная и гастроэнтерологическая безопасность отличает его от других анальгетиков.

Таким образом, современная фармакология предлагает клиницисту достаточный арсенал анальгетиков. Искусство врача в том, чтобы выбрать для пациента именно тот препарат, который будет эффективен и максимально безопасен для него в данный момент времени. Наличие сопутствующих заболеваний во многом определяет выбор препарата для обезболивания.

Литература/References

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011. / Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei). Pod red. N.N.Iasno, M.L.Kukushkina. M.: Izd-vo RAMN, 2011. [in Russian]
2. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Под ред. Ю.Д.Игнатова, В.Г.Кукеса, В.И.Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. / Klinicheskaia farmakologiya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv. Pod red. Ju.D.Ignatova, V.G.Kukesa, V.I.Mazurova. M.: GEOTAR-Meditsina, 2010. [in Russian]
3. Hochman J, Shah N. What Price Pain Relief? Circulation 2006; 113: 2868–70.
4. Hermann M. Cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Curr Rheumatol Rep 2009; 11 (1): 31–5.
5. Aw T-J, Haas S, Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med 2005; 165: 490–6.
6. Wang P, Avorn J, Brookhart M et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension 2005; 46 (2): 273–9.
7. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a network metaanalysis. BMJ 2011; 342: 7086.
8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med 2011; 8: e1001098.
9. Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration, Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013; 382: 769–79.
10. Каратеев А.Е. Применение парацетамола при лечении острой и хронической боли: сравнительная эффективность и безопасность. Рус. мед. журн. 2010; 18 (25): 1477–88. / Karateev A.E. Primenenie parasetamola prilechenii ostroi i khronicheskoi boli: sravnitel'naia effektivnost' i bezopasnost'. Rus. med. zhurn. 2010; 18 (25): 1477–88. [in Russian]
11. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova, V.A.Nasonovoi. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
12. Zhang W, Doherty M, Arden N et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). Ann Rheum Dis 2005; 64 (4): 655–66.
13. 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 (ESCISt). Ann Rheum Dis 2003; 62 (12): 1145–55.
14. Mastrorandi P et al. Analgesic Activity of Flupirtine Maleate: a Controlled Double-blind Study with Diclofenac Sodium in Orthopaedics. J Intern Med Res 1988; 16: 338–48.
15. Ringe JD et al. Analgesic Efficacy of Flupirtine in Primary Care of Patients with Osteoporosis Related Pain. A multivariate analysis. Arzneim Forsch 2003; 53 (7): 496–502.
16. Million R et al. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. Curr Med Res Opin 1984; 9: 204–12.
17. McMahon FG et al. Clinical experience with flupirtine in the U.S. Postgrad Med J 1987; 63: 81–5.
18. Moore RA et al. Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery. Br J Anaesth 1983; 55: 429–32.
19. Sebening H, Schnelle H, Plominski R, Klein G. Einfluss von Flupirtin auf Hamodynamik und Blutgasesunder Probanden. Kardiologie 1991; 9: 55–62.
20. Riethmüller-Winzen H. Evaluation of renal tolerance of flupirtine (Retrospective evaluation). ASTA Medica Report No. D-09998/7500000125
21. Herrmann WM. Final report: Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtine in patients who require analgesics regularly over long periods of time. Open study over 12 months, single blind subsequent observation period of 14 days (including an «Additional evaluation about a group of very old patients >80 years») Degussa-Report No. D-09998/75 057 C 52
22. Turner P, Warrington SJ. Comparison of flupirtine and indomethacin effects on furosemide-induced diuresis. Degussa-Report No. D-09998/75 068
23. Riethmüller-Winzen H. Evaluation of renal tolerance of flupirtine (Retrospective evaluation). ASTA Medica Report No. D-09998/7500000127
24. Johnston A, Warrington SJ, Turner P, Riethmüller-Winzen H. Comparison of flupirtine and indomethacin on furosemide-induced diuresis. Postgrad Med J 1987; 63 (3): 959–61.
25. Meyer U, Nowak H. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Mono-Analgetikums. Z Allg Med 1986; 62: 486–8.
26. Nowak H. Klinische Untersuchung von Katadolon®. Studie zur Untersuchung der Wirkung über mehrere Tage. Degussa-Report No D 9998 76 043

Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Тева» 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7.495.6442234; факс: +7.495.6442235. www.teva.ru
OCEAN-KATneu-ART-110315-MEDIA-1304-100316

Вновь о проблеме безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: рациональный выбор

И.Г.Пахомова[✉], Л.П.Хорошина^{1,2}¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;²ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр. 194156, Россия, Санкт-Петербург, просп. Пархоменко, д. 15

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – эффективное средство патогенетической терапии острой или хронической боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления при многих заболеваниях и патологических состояниях, что привело к широкому применению НПВП в клинической практике и повседневной жизни. Вместе с тем данные препараты способны оказывать специфически негативное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Для профилактики данных осложнений необходимо назначать НПВП с наименьшим числом нежелательных явлений, учитывая не только эффективность, но и безопасность.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, нимесулид.

✉ pakhomova-inna@yandex.ru

Для цитирования: Пахомова И.Г., Хорошина Л.П. Вновь о проблеме безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: рациональный выбор. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 37–40.

On the issue of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their safety: a rational choice

I.G.Pakhomova[✉], L.P.Khoroshina^{1,2}¹I.I. Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41²Northwestern federal medical research center. 194156, Russian Federation, Saint Petersburg, prosp. Parkhomenko, d. 15

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) present quite an effective means of pathogenetic therapy of acute or chronic pain arising as a result of tissue damage and inflammation in many diseases and pathological conditions that led to the widespread use of NSAIDs in clinical practice and everyday life. However, these drugs are capable of specifically exert an adverse effect on the mucous membrane of the gastrointestinal tract. For the prevention of these complications NSAIDs with the least number of adverse events should be prescribed, with not only efficacy, but safety taken into account as well.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, nimesulidum.

✉ pakhomova-inna@yandex.ru

For citation: Pakhomova I.G., Khoroshina L.P. On the issue of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their safety: a rational choice. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 37–40.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на сегодняшний день являются одной из наиболее востребованных в современной клинической практике групп лекарственных средств. При этом область применения данных лекарственных средств варьирует от традиционной ревматологической практики до применения в неврологии, травматологии, кардиологии, гинекологии, а также описана тенденция позитивного влияния НПВП на онкологический процесс. Миллионы пациентов принимают НПВП ежедневно, причем многие из них – годами и десятилетиями. При этом около 20 млн человек принимают эти препараты без назначения и контроля врача, выпадая, таким образом, из поля зрения официальной медицинской статистики [1]. В этих условиях, к сожалению, средства массовой информации все чаще способствуют бесконтрольному использованию НПВП, что чревато неконтролируемым риском развития осложнений.

Первоочередное значение при выборе любого лекарственного средства имеют безопасность и высокая эффективность, которые чрезвычайно актуальны для пациентов с хронической болью, вынужденных принимать НПВП ежедневно и на протяжении многих месяцев и лет, что особенно важно для лиц старшей возрастной группы, которые зачастую имеют отягощенный полиморбидный фон. Данные обстоятельства диктуют необходимость более пристального внимания к вопросам безопасности и правильного использования препаратов из группы НПВП.

Общеизвестно, что в основе действия НПВП лежит угнетение синтеза простаноидов, которое обусловлено торможением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты. В организме человека ЦОГ присутствует в нескольких формах, основными являются ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Побочные эффекты применения НПВП

В настоящее время принято несколько классификаций НПВП. Наиболее рациональной для клинической практики является классификация НПВП по степени ингибирования ЦОГ (табл. 1) [2].

Высокая терапевтическая эффективность НПВП сопрягается с повышенным риском побочного действия. Известны многочисленные побочные эффекты при использовании НПВП [2]:

1. Пищеварительная система: эзофагопатия, НПВП-гастропатия, энтеропатия, колонопатия, гепатопатия, функциональная диспепсия.

Таблица 1. Классификация НПВП в зависимости от селективности ингибирования ЦОГ

Селективные ингибиторы ЦОГ-1	• АСК (в низких дозах: 75–325 мг/сут)
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	• АСК в высоких дозах • Фенилбутазон • Ибупрофен • Кетопрофен • Напроксен • Нифлумовая кислота • Пироксикам • Лорноксикам • Диклофенак • Индометацин и ряд других НПВП
Препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 (оксикамы, сульфонамиды, производные индолуксусной кислоты)	• Мелоксикам • Нимесулид • Набуметон
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы)	• Целекоксиб • Рофекоксиб • Парекоксиб • Эторикоксиб

2. Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, прогрессирование хронической сердечно-сосудистой недостаточности, периферические отеки.
3. Мочевыделительная система: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит.
4. Система кроветворения: нарушение агрегации тромбоцитов, повышенный риск кровотечения.
5. Дыхательная система: аспиринная бронхиальная астма.
6. Опорно-двигательная система: дегенеративное действие на хрящ, прогрессирование остеопороза.
7. Нервная система: нарушения функций центральной нервной системы, в том числе забывчивость, неспособность сосредоточиться, бессонница, паранойя, депрессия.

Наиболее часто в клинической практике встречаются поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые включают: НПВП-индуцированные гастропатии, энтеропатии, реже – эзофагопатии и колопатии [3]. Основными факторами в патогенезе НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий являются: непосредственное повреждение клеток эпителия за счет накопления в них ионизированных форм НПВП, а также блокада ЦОГ-1 с подавлением синтеза простагландинов, что приводит к существенному снижению кровотока и ишемии слизистой оболочки, утрате ее барьерных свойств за счет уменьшения продукции бикарбоната и слизи. Ингибирование ЦОГ, помимо указанных изменений, приводит к усилению синтеза лейкотриенов, активизирующих реакции воспаления, иммунного ответа и апоптоза в слизистой ЖКТ. Важно подчеркнуть, что поражение пищеварительной трубки при приеме НПВП в большей степени обусловлено системным эффектом препаратов этого класса и связано с блокадой ЦОГ-1, а не с их локальным раздражающим действием на слизистую оболочку (более актуально для неселективных НПВП). Значительно меньше гастротоксический эффект наблюдается при приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), анальгетиков со слабыми противовоспалительными свойствами (ибупрофена и парацетамола) и селективных блокаторов ЦОГ-2 (коксибов) [4, 5].

НПВП-гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов при длительном (более 6 нед) использовании НПВП, при этом изменения слизистой оболочки гастродуоденальной системы часто имеют рецидивирующий характер с минимальными субъективными ощущениями или с полным отсутствием клинических проявлений, что может быть причиной позднего обращения пациента за медицинской помощью. Наиболее частым осложнением НПВП-гастропатий является желудочно-кишечное кровотечение [2]. Типичным клиническим проявлением поражения ЖКТ при использовании НПВП является появление на фоне неизменной слизистой оболочки небольшие, единичных острых язв или множественных поверхностных геморрагических эрозий слизистой оболочки (Л.И.Аруин и соавт., 1998). Частота обнаружения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при эндоскопическом исследовании варьирует в пределах от 11 до 30% [5]. Скудная симптоматика гастро- и дуоденопатий обусловлена в первую очередь анальгезирующим эффектом самих НПВП. Вместе с тем у 30–40% больных, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии с появлением тошноты, иногда рвоты, изжоги, вздутия живота, диареи и запоров [6]. У 50% пациентов с симптомами диспепсии при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, у 20–25% – язвы, при этом четких гистологических критериев, отличающих НПВП-гастропатии от язвенной болезни, не существует. Эндоскопически НПВП-индуцированные язвы чаще располагаются в антральном отделе желудка, нежели в двенадцатиперстной кишке, могут поражать любые отделы ЖКТ

(от пищевода до прямой кишки) с развитием стриктур. Описаны случаи, когда НПВП расценивались как провоцирующие факторы в развитии неспецифического язвенного колита, эозинофильного колита. Возможно поражение слизистой оболочки толстой кишки при длительном использовании НПВП-препаратов в виде свечей.

Принято считать, что прогноз гастропатии в большинстве случаев благоприятен: обычно наблюдаемые при фиброгастродуоденоскопии поверхностные эрозии слизистой оболочки редко приводят к развитию таких серьезных осложнений, как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, исчезают самостоятельно и не требуют отмены НПВП [3].

Гастропатии, обусловленные приемом НПВП, необходимо дифференцировать от других вторичных язвенных поражений, возникающих у больных с портальной гипертензией, дыхательной недостаточностью, сепсисом, эритремией, заболеваниями печени и почек (сопровождающимися коагулопатией), тяжелыми травмами и ожогами, карциноидным синдромом, болезнью Крона, синдромом Золлингера–Эллисона, гиперпаратиреозом. Язвенные поражения при всех этих заболеваниях и состояниях имеют разные механизмы повреждения слизистой оболочки желудка.

Поражение кишечника является одной из клинических форм, характерных для развития осложнений у больных, вынужденных длительно использовать НПВП. Частота эндоскопически подтвержденного кровотечения из дивертикулов кишечника у больных, принимавших по каким-либо причинам АСК (≤ 325 мг/сут), была в 2,5 раза выше, чем у больных, не получавших АСК и другие противовоспалительные препараты [5]. По данным Н.В.Ширинской и В.А.Ахмедова (2011 г.), у пациентов, принимавших длительно НПВП, эрозивные изменения луковицы двенадцатиперстной кишки были отмечены в 10,7% случаев [7].

НПВП-индуцированные поражения тонкой кишки у больных, длительно принимающих НПВП, обусловлены отрицательным влиянием НПВП на энтероциты, когда снижается синтез простагландинов типа E_2 , возникает нарушение процессов пищеварения и всасывания, изменяется проницаемость кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов, создаются условия для нарушения микроциркуляции с последующим развитием язвенных поражений и риском развития их осложнений [8]. У больных с НПВП-индуцированной энтеропатией могут возникать нарушения гормонального фона. Так, отмечено достоверное повышение уровня гастрина, кортизола и тиреотропного гормона, а уровни инсулина и тироксина существенно снижаются [9].

Факторы риска НПВП-индуцированных поражений ЖКТ

Известно, что побочное действие НПВП проявляется не у всех пациентов, принимающих данные лекарственные средства. Объяснение этого феномена связано с наличием факторов риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ. Важнейшими среди них являются: пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез (эпизод желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе), прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы (в том числе низких доз АСК), тяжелые сопутствующие заболевания – такие как застойная сердечная недостаточность, сопутствующий прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов. К дополнительным факторам риска относят наличие ревматоидного артрита, женский пол, курение, прием алкоголя. К этой же группе причисляют и инфекцию *Helicobacter pylori* [10]. Особенно важно отметить значимость увеличения в несколько раз риска гастроинтестинальных катастроф при совместном приеме НПВП и антиагрегантов или антикоагулянтов, что

Таблица 2. Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих разные НПВП и антиагреганты или антикоагулянты

Скорректированные значения отношения рисков развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, в настоящее время принимающих разные НПВП, по использованию лекарственных препаратов, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений					
Используемый лекарственный препарат	Случаи		Контроли		Скорректированные значения относительного риска (95% ДИ)
	п	%	п	%	
АСК					
Отсутствие использования, АСК или НПВП	1076	57,8	15 925	83,6	1,00
Использование в настоящее время, только АСК	281	15,1	1290	6,8	1,44 (1,21–1,71)
Использование в настоящее время, только НПВП	400	21,5	1657	8,7	3,17 (2,68–3,75)
Использование в настоящее время, АСК и НПВП	106	5,7	180	0,9	5,19 (3,74–7,18)
Антикоагулянты					
Отсутствие использования, антикоагулянты или НПВП	1224	65,7	16 816	88,3	1,00
Использование в настоящее время, только антикоагулянты	133	7,1	399	2,1	1,91 (1,48–2,46)
Использование в настоящее время, только НПВП	462	24,8	1786	9,4	3,28 (2,79-3,84)
Использование в настоящее время, антикоагулянты и НПВП	44	2,4	51	0,3	5,31 (3,20–8,82)
Пероральные кортикостероиды					
Отсутствие использования, пероральные глюкокортикостероиды или НПВП	1296	69,6	16 918	88,8	1,00
Использование в настоящее время, только кортикостероиды	61	3,3	297	1,6	1,73 (1,23–2,43)
Использование в настоящее время, только НПВП	455	24,4	1747	9,2	3,18 (2,71–3,72)
Использование в настоящее время, кортикостероиды и НПВП	51	2,7	90	0,5	7,83 (4,79–12,79)
Castellsague J, Rosolen FPV, Drigo D 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.					

Castellsague J, Rosolen FPV, Drigo D 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.

встречается в клинической практике достаточно часто (табл. 2).

Понимание механизмов повреждения ЖКТ при применении НПВП привело к разработке разных схем профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ. Наиболее рациональным подходом считаются целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-индуцированной гастропатии с учетом факторов риска, что в большинстве случаев уменьшает частоту тяжелых побочных гастроинтестинальных эффектов.

Немаловажным для профилактики НПВП-индуцированных поражений верхних отделов ЖКТ является назначение селективных НПВП либо неселективных НПВП в комбинации с гастропротектором – ингибитором протонной помпы (ИПП). При низком риске (факторы риска отсутствуют) обычно применяются классические, «традиционные» НПВП.

Важно подчеркнуть, что в клинической практике, прежде всего врача-терапевта зачастую приходится сталкиваться с сочетанными проблемами ревматологии, неврологии, травматологии, когда имеют место сочетание болевого синдрома и воспалительной реакции со стороны опорно-двигательного аппарата, а также необходимость

длительного назначения НПВП. В подобных клинических ситуациях предпочтение отдается ингибиторам ЦОГ-2, обладающим селективностью, которые являются менее токсичными по сравнению с традиционными препаратами данной группы лекарств и сочетают в себе быстрое обезболивающее действие и мощный противовоспалительный эффект. Использование данных рекомендаций позволяет отчетливо проследить тенденцию к снижению риска развития НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ за последние годы.

Так, данные, полученные итальянскими учеными, 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% [11].

Динамика подобной направленности получена и в работе отечественных авторов, которые сравнивали частоту выявления эндоскопических язв у ревматологических больных в 1995–1996 и 2008–2009 гг. Так, частота встречаемости язв у больных в группе

Выбор НПВП с учетом гастроинтестинальных и кардиоваскулярных рисков.



1995–1996 гг. составила 15,3%, а в группе 2008–2009 гг. – лишь 6,5% [12].

Тем не менее, несмотря на то, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают риск язвообразования, при наличии у пациента 2 и более факторов повреждений слизистой оболочки ЖКТ частота развития НПВП-ассоциированных осложнений приближается к одинаковому показателю независимо от селективности НПВП. Так, по данным британских исследователей, у 9407 пациентов с язвами желудка, принимавших НПВП, сохранялся достаточно высокий риск развития кровотечений независимо от селективности применяемого НПВП [13]. Кроме того, появившиеся сообщения о нежелательных побочных эффектах некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему привели к снижению частоты использования их в клинической практике [14]. «Кардиоваскулярные катастрофы» обусловлены влиянием НПВП на баланс синтеза тромбосана A_2 (ЦОГ-1-зависимый процесс) – индуктора адгезии и агрегации тромбоцитов, а также на синтез антиагрегационного и вазодилатирующего простациклина (ЦОГ-2-зависимый процесс) в сторону тромбообразования. Кроме того, известно влияние НПВП на простагландиновые механизмы контроля артериальной гипертензии и провоцирование дестабилизации артериального давления (АД).

Нельзя не отметить и тот факт, что ЦОГ-2 может присутствовать в некоторых тканях (головной и спинной мозг, почки, костная ткань) в качестве «конститутивной» изоформы [2]. При этом фермент ЦОГ-2 может быть необходим для защиты желудка, а ЦОГ-1 может принимать участие в развитии воспаления, особенно на ранних стадиях.

Учитывая сказанное, наиболее оптимальным подходом к профилактике НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, а также к минимизации риска «кардиоваскулярных катастроф» является выбор в пользу преимущественно селективных НПВП, среди которых хорошо известен и активно применяется в клинической практике препарат нимесулид – Найз® (см. рисунок).

Фармакологические особенности нимесулида хорошо изучены и известны. Нимесулид – это препарат с быстрым анальгетическим и противовоспалительным эффектом, обладает хондропротекторным действием, позитивно влияя на деградацию хряща у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, восстанавливает количество рецепторов синовиальных фибробластов человека к глюкокортикоидам, предупреждая развитие резистентности к гормональным препаратам в процессе длительного лечения [15]. Кроме того, нимесулид оказывает влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), блокаду синтеза металлопротеиназ, антигистаминное действие, а также блокаду фермента фосфодиэстеразы IV, активирующей особенно агрессивные в очагах воспаления клетки (макрофаги и нейтрофилы).

Вместе с тем, оказывая меньшее влияние на ингибирование ЦОГ-1, нимесулид имеет более низкий по сравнению с неселективными НПВП риск развития гастроинтестинальных осложнений. Показательными в отношении риска развития НПВП-индуцированных поражений на фоне приема нимесулида и некоторых других НПВП являются данные масштабного эпидемиологического исследования J.Laporte и соавт., в котором анализировались причины 2813 эпизодов ЖКТ-кровотечений (7193 пациента в качестве контроля). Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, рофекоксиба – 7,2 [16]. Интересными представляются результаты работы итальянских ученых, оценивающих частоту встречаемости поражения верхних отделов ЖКТ на фоне приема ни-

месулида и других НПВП в период с 2001 по 2008 г. [11]. Значение относительного риска (95% доверительный интервал – ДИ) для пациентов, принимающих рофекоксиб, целекоксиб и нимесулид, составило меньше 2, тогда как в отношении других НПВП (напроксен, ибупрофен, диклофенак, эторикоксиб, мелоксикам, кетопрофен, пироксикам и кеторолак) данный показатель был несколько выше. Данный факт позволил авторам сделать вывод о том, что нимесулид характеризуется низким или средним повышением риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ.

Важно отметить вклад в исследования по изучению эффективности и безопасности нимесулида отечественных ученых. Так, за период с 1995 по 2009 г. в России было проведено 21 испытание, в котором нимесулид назначался в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных) пациентам с разным нозологическим профилем: с ревматическими заболеваниями, острыми травмами, после стоматологических операций, страдающим урологической патологией. Группу контроля составляли больные, которые получали другие НПВП (преимущественно диклофенак, парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат артрофон (n=526)). Полученные данные подтвердили как эффективность (не уступал или превосходил препараты группы контроля), так и безопасность нимесулида: число больных с диспепсией при применении нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения – 10,8%; язвы ЖКТ развились у 1,6 и 10,6% соответственно ($p < 0,001$) [17].

Вместе с тем нельзя не сказать и о тех клинических ситуациях, когда даже при использовании селективных НПВП необходимо дополнительное назначение гастропротекторов. В данной терапии (селективный ингибитор ЦОГ-2 + ИПП) нуждаются пациенты, которые имеют максимальный риск развития гастроинтестинальных осложнений: кровотечения или перфорация в анамнезе, а также сочетание более 2 факторов риска, что встречается в практике врача-клинициста нередко. Кроме того, согласно Маастрихту IV, 2010, пациентам, планирующим длительный прием НПВП (в том числе и низкие дозы АСК), необходимо обязательное обследование на инфекцию *H. pylori* и при выявлении таковой – проведение антихеликобактерной терапии с последующим назначением ИПП.

В заключение хотелось отметить, что, безусловно, абсолютно безопасных НПВП не существует, все препараты имеют недостатки и противопоказания. В настоящее время ведутся активный научный поиск и создание новых лекарственных веществ, способных конкурентно ингибировать ЦОГ-2. Разрабатываются препараты, ингибирующие как ЦОГ-2, так и липооксигеназу (последняя, как известно, на ЦОГ принимает участие в метаболизме арахидоновой кислоты). Предполагается, что двойной механизм противовоспалительного действия будет минимизировать риск развития НПВП-индуцированной гастропатии. На российском фармацевтическом рынке относительно недавно появился новый препарат из группы оксид азота-донорных НПВП амтолметин гуацил (Найзилат®), обладающий гастропротективным действием (эффекты оксида азота на ЖКТ хорошо известны). Вместе с тем назначение любого препарата, в том числе и из группы НПВП, основывается как на эффективности и безопасности, так и доступности лекарственного средства, особенно когда требуется его длительный прием.

Литература/References

- Hawkey CJ, Lanas AI. Doubt and certainty about non-steroidal anti-inflammatory drug in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med* 2001; 110 (8): 79–100.
- Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Под ред. А.В.Шаброва, Ю.П.Успенского. СПб: ИнформМед, 2013. / Porazheniia organov pishchevarenii, indutsirovannye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Pod red. A.V.Shabrova, Yu.P.Uspenskogo. SPb: InformMed, 2013. [in Russian]
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. *РМЖ*. 2006; 15: 1073–8. / Karateev A.E., Nasonov E.L. NPVP-assotsirovannaia patologiya ZhKT: real'noe sostoianie del v Rossii. *RMZh*. 2006; 15: 1073–8. [in Russian]
- Chan F, Lanas A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173–9.
- Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care* 2002; 8 (Suppl. 22): S701–708.
- Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. *Consilium Medicum*. 2011; 1: 16–21. / Maev I.V., Lebedeva E.G. Vozmozhnosti ingibitorov protonnoi pompy v terapii gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, u lits pozhilogo vozrasta. *Consilium Medicum*. 2011; 1: 16–21. [in Russian]
- Ширинская Н.В., Ахмедов В.А. НПВП-гастропатии: проблемы диагностики, лечения и контроля качества оказания медицинской помощи. М.: РИОМГУДТ, 2011. / Shirinskaya N.V., Akhmedov V.A. NPVP-gastropatii: problemy diagnostiki, lecheniia i kontrolya kachestva okazaniia meditsinskoj pomoshchi. M.: RIOMGUDT, 2011. [in Russian]
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тер. архив*. 2004; 2: 79–82. / Karateev A.E., Nasonova V.A. Enteropatii, indutsirovannaia nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami. *Ter. arkhiv*. 2004; 2: 79–82. [in Russian]
- Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). *Тер. архив*. 2012; 5: 74–9. / Vakhrushev Ia.M., Zagrebina E.A. Enteropatii, indutsirovannaia nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami (patogeneza, diagnostika, lechenie). *Ter. arkhiv*. 2012; 5: 74–9. [in Russian]
- Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения. *Consilium Medicum*. 2009; 2: 71–6. / Pakhomova I.G. NPVP-indutsirovannye porazheniia zheludочно-kishechnogo trakta: problemy, osobennosti i puti resheniia. *Consilium Medicum*. 2009; 2: 71–6. [in Russian]
- 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
- Каратеев А.Е. Новые данные по безопасности НПВП: осложнений меньше, чем мы думали раньше. *Consilium Medicum*. Неврология/ревматология (Прил.). 2010; 2: 48–55. / Karateev A.E. Novye dannye po bezopasnosti NPVP: oslozhnenii men'she, chem my dumali ran'she. *Consilium Medicum*. Nevrologiia/revmatologiya (Pril.). 2010; 2: 48–55. [in Russian]
- Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005; 13 (4): 343–70.
- FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>.
- Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (6): 1161–70.
- Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27: 411–20.
- Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (9): 89–95. / Karateev A.E. Rossiiskii opyt primeneniia nimesulida: obzor klinicheskikh ispytani. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (9): 89–95. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пахомова Инна Григорьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова.
E-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Хорошичина Лилия Павловна – д-р мед. наук, проф. каф. геронтологии и гериатрии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, проф. каф. внутренних болезней ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр

Синдром умеренных когнитивных расстройств

О.В.Котова[✉]

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Под умеренными когнитивными расстройствами (УКР) принято понимать нарушения памяти и других высших мозговых функций, как правило, у пожилого человека, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не приводят к социальной дезадаптации, т.е. не вызывают деменцию. УКР являются полиэтиологическим синдромом, который может развиваться в рамках широкого спектра неврологических заболеваний. Чаще всего клиническому диагнозу синдрома УКР соответствуют патологоанатомические маркеры нейродегенеративного процесса и сосудистой мозговой недостаточности. Было показано, что клиническая и субклиническая ортостатическая гипотензия связана с нарушением когнитивных функций, снижением активности, мотиваций и повышением риска развития деменции, сахарного диабета и болезни Паркинсона. Проноран (пирибедил) сочетает в себе дофаминергические и норадренергические свойства, его эффективность изучалась и была доказана более чем в 15 клинических исследованиях, в которых принимали участие в общей сложности более 7 тыс. пациентов из разных стран мира.

Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, варианты умеренных когнитивных расстройств, ортостатическая гипотензия, Проноран.

[✉]ol_kotova@mail.ru

Для цитирования: Котова О.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 41–46.

Syndrome of mild cognitive impairment

O.V.Kotova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Mild cognitive impairment (MCI) is commonly known by an impaired memory and other higher brain functions, as a rule, demonstrated in elderly persons who are outside the age-related standard range, but do not lead to social exclusion, by not causing dementia. MCI are a polyetiologic syndrome that may develop within a wide range of neurological diseases. Most often a clinical MCI diagnosis of the syndrome matches the pathological markers of neurodegeneration and cerebral vascular insufficiency. It has been shown that clinical and subclinical orthostatic hypotension are associated with impaired cognitive function, decreased activity, motivation and an increased risk of dementia, diabetes and Parkinson's disease. Pronoran (piribedil) combines the dopaminergic and noradrenergic properties; its effectiveness has been studied and has been proven in more than 15 clinical studies, which were attended by a total of more than 7 thousand patients from around the world.

Key words: mild cognitive impairment, mild cognitive impairment options, orthostatic hypotension, Pronoran.

[✉]ol_kotova@mail.ru

For citation: Kotova O.V. Syndrome of mild cognitive impairment. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 41–46.

«Умеренные когнитивные расстройства» (УКР) – не так давно вошедший в клиническую практику термин, который все чаще встречается в современной неврологической и гериатрической литературе.

Под УКР принято понимать нарушения памяти и других высших мозговых функций, как правило, у пожилого человека, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не приводят к социальной дезадаптации, т.е. не вызывают деменцию [1].

УКР в Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Термин «умеренные когнитивные расстройства» (англ. – mild cognitive impairment) был включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как самостоятельная диагностическая позиция. Согласно рекомендациям МКБ-10 данный диагноз может быть поставлен при наличии следующих условий [2]:

- снижение памяти, внимания или способности к обучению;
- жалобы пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы;
- нарушения памяти и других высших мозговых функций не вызывают деменцию и не связаны с делирием;
- указанные расстройства имеют органическую природу.

Термин «умеренные когнитивные расстройства» не может быть применен в случае психогенных когнитивных нарушений (КН) в рамках депрессии или других психических расстройств, не имеющих известной органической природы.

Варианты умеренных КН

Синдром УКР характеризуется клинической полиморфностью, которая отражает патогенетическую разнородность данного состояния. Чаще всего на первый план выходит прогрессирующее ухудшение памяти. Данный тип нарушений обычно является предвестником развернутой картины болезни Альцгеймера (БА). Другая распространенная форма нейродегенеративного процесса – деменция с тельцами Леви – обычно дебютирует

с нарушений зрительно-пространственного восприятия [3]. Для сосудистой мозговой недостаточности и заболеваний с преимущественным поражением базальных ганглиев более характерны интеллектуальная инертность, брадифрения и снижение концентрации внимания [4]. В клинической картине фронто-темпоральной дегенерации обычно преобладают поведенческие расстройства, связанные со снижением критики. В редких случаях клиническая картина синдрома УКР характеризуется преобладанием речевых или диспрагматических нарушений. Такие расстройства отличают начальные стадии первичной прогрессирующей афазии и кортико-базальной дегенерации соответственно. КН при синдроме УКР, как правило, сочетаются с другими психическими расстройствами (эмоциональными, поведенческими) и неврологическими симптомами, характер которых также зависит от нозологической формы УКР.

В зависимости от характера КН выделяют четыре варианта синдрома умеренных КН (УКН) [5, 6]:

- Монофункциональный амнестический вариант: страдает только память, другие когнитивные функции интактны. По общему признанию, данный клинический вариант является продромальной фазой БА.
- Монофункциональный неамнестический вариант УКН: страдает какая-либо другая (кроме памяти) когнитивная функция. В данном случае нозологическую принадлежность можно попытаться определить исходя из того, какая когнитивная функция пострадала. Так, при монофункциональных дисрегуляторных расстройствах следует думать о сосудистой мозговой недостаточности или дебюте лобно-височной дегенерации. При изолированном страдании зрительно-пространственных функций речь может идти о дегенеративном процессе с тельцами Леви. Изолированные дисфазические расстройства характерны для некоторых вариантов лобно-височной дегенерации (так называемая первичная прогрессирующая афазия).
- Полифункциональный тип УКН с наличием нарушений памяти: страдает несколько когнитивных функций, одной из которых является память. Этот вариант также может

впоследствии трансформироваться в деменцию альцгеймеровского типа.

- Полифункциональный тип УКН без нарушений памяти: страдает несколько когнитивных функций, при этом память остается интактной. Данный тип для прогноза более благоприятен, чем предыдущий. Может служить продромом различных заболеваний центральной нервной системы, но деменция альцгеймеровского типа развивается редко.

Этиология УКР

УКР являются полиэтиологическим синдромом, который может развиваться в рамках широкого спектра неврологических заболеваний. Однако клинико-морфологические сопоставления свидетельствуют, что чаще всего клиническому диагнозу синдрома УКР соответствуют патологоанатомические маркеры нейродегенеративного процесса и сосудистой мозговой недостаточности. Как клинические наблюдения, так и фундаментальные исследования последних лет неоспоримо свидетельствуют, что эти два патологических процесса тесно взаимосвязаны на патогенетическом уровне. Существуют веские доказательства того, что хроническая церебральная ишемия способствует более раннему началу и более быстрому прогрессированию нейродегенеративного процесса. С другой стороны, при наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА и деменция с тельцами Леви, развитие хронической ишемии глубинных отделов белого вещества головного мозга является закономерным. Среди патогенетических механизмов последней обсуждаются амилоидная ангиопатия и эпизоды падения артериального давления (АД), связанные с вегетативной недостаточностью. Таким образом, в большинстве случаев КН в пожилом возрасте, вероятно, носят смешанный сосудисто-дегенеративный характер [7].

Ортостатическая гипотензия как один из патогенетических механизмов развития УКР

Многочисленные компенсаторные механизмы срабатывают для того, чтобы поддерживать АД при переходе в вертикальное положение из положения лежа. В этом процессе ответ каротидных барорецепторов играет важную роль, увеличивая активность симпатической нервной системы и тормозя парасимпатическую активность, что, в свою очередь, приводит к выбросу катехоламинов, сужению сосудов и увеличению сердечного ритма [8].

При артериальной гипертензии с ортостатической гипотензией (ОГ), что нередко случается у людей пожилого возраста, предложены патофизиологические механизмы развития ОГ, включающие нарушение реагирования барорецепторов, повышение жесткости сосудистой стенки, связанное с атеросклерозом, наличие гипертрофии левого желудочка и использование лекарств с неблагоприятными ортостатическими эффектами [9].

Если говорить о связи ОГ и КН, то результаты, полученные в нескольких исследованиях, достаточно противоречивы.

В большом исследовании Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) сообщается об отсутствии связи между нарушениями когнитивных функций и ОГ, скорректированной по сердечно-сосудистым факторам риска после 6-летнего периода наблюдения, аналогичного клиническим исследованиям гипотензивных синдромов в гериатрической практике [10, 11].

Напротив, об увеличении распространенности ОГ сообщили в клиническом исследовании с участием пациентов, страдающих деменцией [12], и пожилых людей, обращающихся в клиники памяти. Была показана связь между нарушением когнитивных функций и ОГ, при этом авторы подчеркивают необходимость продольных исследований для изучения природы этой ассоциации [13].

Пятилетнее лонгитудинальное исследование, проведенное среди здоровых пожилых женщин, показало низкую β -активность на электроэнцефалографии спустя 5 лет среди женщин с ОГ и деменцией в отличие от женщин без ОГ, у которых не развилась деменция [14].

В недавнем обзоре L.Perlmutter и соавт. было указано, что в нескольких исследованиях специально изучали эффекты субклинический ОГ [15]. Так, клиническая и субклиническая ОГ была связана с нарушением когнитивных функций, снижением активности, мотиваций и повышением риска развития слабоумия, сахарного диабета и болезни Паркинсона. Кроме того, недостаточно эффективное регулирование кровяного давления в ответ на ортостаз было связано с увеличением риска развития депрессии и тревоги, а также осложнениями отношений между поколениями. Авторы обзора отмечают, что на противоречивые выводы связи ОГ и когнитивных нарушений могут влиять некоторые факторы.

Клинически значимая ОГ определяется как снижение периферического систолического АД на 20 или 10 мм рт. ст. диастолического АД после принятия вертикального положения из положения лежа. Субклиническая ОГ или ортостатическая интолерантность [15] определяется как падение систолического АД на 20 мм рт. ст. или диастолического – на 10 мм рт. ст. с разными ортостатическими симптомами, включая головокружение и усталость в результате ухудшения мозговой ауторегуляции [16].

Таким образом, изменение в церебральной ауторегуляции на уровнях ниже представленных дефиниций ОГ периферического падения АД может вызвать ортостатическую интолерантность, которая не была принята во внимание в исследованиях с использованием общепринятого определения ОГ.

Факторы риска трансформации УКР в деменцию

При УКР очень важно оценить прогноз для каждого конкретного пациента. Так, в метаанализе 76 статей потенциально курабельные факторы риска развития УКР, диабет и предиабет были определены как факторы риска, повышающие риск перехода амнестического типа УКР в БА. В этом же исследовании было показано, что диабет, метаболический синдром, предиабет, нейропсихиатрические симптомы и низкий уровень в сыворотке крови фолиевой кислоты также ассоциируются с повышенным риском перехода любого типа УКР в деменцию любого типа. Наличие депрессивных симптомов также увеличивало риск преобразования любого типа УКР в деменцию в эпидемиологических, но не в клинических исследованиях. При этом использование средиземноморской диеты снижало риск трансформации УКР в БА [17].

Диагностика УКР

Для оценки общей выраженности когнитивного дефекта наиболее широко применяют шкалу краткого исследования психического статуса. Тем не менее данная шкала не является идеальным скрининговым инструментом, поскольку на ее результаты в значительной степени влияют преморбидный уровень пациента, тип деменции (шкала менее чувствительна к дисфункции лобной коры и поэтому лучше выявляет ранние стадии БА, нежели ранние стадии сосудистой деменции). Кроме того, ее проведение требует более 10–12 мин, которыми врач на амбулаторном приеме не всегда располагает.

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) используется во всем мире для оценки состояния когнитивных функций. Она является достаточно надежным инструментом для первичного скрининга КН, в том числе деменций (см. таблицу).

О.С.Левин и соавт. [18] рекомендуют для скринингового исследования комплекс трех простых нейропсихоло-

Краткая шкала оценки психического статуса		
Ориентация	Ответ	
	Верно (0)	Неверно (1)
1. Какое сегодня число?	☐	☐
2. Какой сейчас месяц?	☐	☐
3. Какой сейчас год?	☐	☐
4. Какой сегодня день недели?	☐	☐
5. Какое сейчас время года?	☐	☐
6. В каком городе мы находимся?	☐	☐
7. В какой области мы находимся?	☐	☐
8. Назовите учреждение, в котором вы находитесь	☐	☐
9. На каком этаже мы находимся?	☐	☐
10. В какой стране мы находимся?	☐	☐
Восприятие. Слушайте внимательно. Я произнесу три слова. Вы должны повторить эти слова после меня. Запомните эти слова, я попрошу их повторить через некоторое время. Затем медленно и четко произнесите: «Мяч, флаг, дверь». Когда вы произнесете все три слова, попросите пациента повторить их. Повторяйте тест до тех пор, пока пациент не воспроизведет все три слова (но не более 5 попыток). Оценивается в баллах только первое воспроизведение		
11. Ответил «мяч»?	☐	☐
12. Ответил «флаг»?	☐	☐
13. Ответил «дверь»?	☐	☐
Внимание и счет. Попросите пациента от 100 последовательно вычитать каждый раз по 7. Остановите пациента после того, как он произведет 5 операций вычитания (93, 86, 79, 65). Запишите 1 балл за каждое верно названное число		
Или, если пациент не может или не хочет выполнить этот тест, попросите его произнести слово «земля» по буквам в обратном порядке (я-л-м-е-з). Запишите 1 балл за каждую верно названную букву, например, я-л-м-е-з = 5, я-м-л-е-з = 3		
14. Ответил «93» или А	☐	☐
15. Ответил «86» или К	☐	☐
16. Ответил «79» или Ч	☐	☐
17. Ответил «72» или Е	☐	☐
18. Ответил «65» или Р	☐	☐
Память. Попросите пациента повторить те три слова, которые перед тем вы попросили его запомнить (в разделе «Восприятие»). За каждое правильное слово дается 1 балл		
19. Ответил «мяч»?	☐	☐
20. Ответил «флаг»?	☐	☐
21. Ответил «дверь»?	☐	☐
Речь. Способность называть предметы: покажите пациенту наручные часы и спросите, что это. Повторите то же самое с карандашом. За каждый верный ответ дается 1 балл		
22. Ответил «часы»?	☐	☐
23. Ответил «карандаш»?	☐	☐
Попросите пациента повторить: «Не, если, и, или, нет». За правильный ответ – 1 балл		
24. Ответил «Не, если, и, или, нет»?	☐	☐
Выполнение операции из трех действий. Дайте пациенту чистый лист бумаги и скажите: «Возьмите бумагу в правую руку, сложите пополам и положите на колено». За каждое правильно выполненное действие дается 1 балл		
25. Пациент взял лист бумаги в правую руку?	☐	☐
26. Пациент сложил лист пополам?	☐	☐
27. Пациент положил бумагу на колено?	☐	☐
Чтение. Предъявляется лист бумаги, на котором печатными буквами достаточно крупно, чтобы пациенту было хорошо видно, написано: «Закройте глаза». Попросите пациента прочитать надпись и сделать то, что написано. Поставьте 1 балл только в том случае, если пациент действительно закрыл глаза		
28. Пациент закрыл глаза?	☐	☐
Письмо. Дайте пациенту чистый лист бумаги и попросите написать предложение. Предложение должно быть написано спонтанно, должно содержать существительное и глагол, быть осмысленным. Не требуется соблюдение грамматических правил, пунктуации и орфографии		
29. Пациент написал предложение?	☐	☐
Копирование. Предъявляется лист бумаги, на котором нарисованы два пересекающихся пятиугольника. Попросите пациента как можно точнее скопировать их. Один балл дается в том случае, если присутствуют все 10 углов и если пятиугольники пересекаются именно так, как нарисовано		
30. Пациент нарисовал два пересекающихся пятиугольника?	☐	☐
Примечание. Результат теста получается путем суммиции баллов по каждому из пунктов. Максимальный показатель в этом тесте – 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит: • 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; • 24–27 баллов – предметные КН; • 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; • 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; • 0–10 баллов – тяжелая деменция.		

гических тестов, выполнение которых требует около 5–6 мин:

- Тест рисования часов. Испытуемому предлагается нарисовать часы, стрелки которых указывают на определенное время. В норме испытуемый рисует круг, расставляет внутри него цифры от 1 до 12 в правильном порядке с равными интервалами, изображает 2 стрелки (часовая короче, минутная длиннее), начинающиеся в центре и показывающие заданное время. Любое отклонение от правильного выполнения теста – признак достаточно выраженной когнитивной дисфункции.
- Тест на речевую активность. Испытуемому предлагается за 1 мин назвать как можно больше растений или животных (семантически опосредуемые ассоциации) и слов, начинающихся на определенную букву, например «л» (фонетически опосредуемые ассоциации). В норме за 1 мин большинство пожилых лиц со средним и высшим образованием называют от 15 до 22 растений и от 12 до 16 слов, начинающихся на «л». Называние менее 12 семантически опосредуемых ассоциаций и менее 10 фонетически опосредуемых ассоциаций обычно свидетельствует о выраженной когнитивной дисфункции.
- Тест на зрительную память. Больным предлагают запомнить 10–12 изображений простых, легко распознаваемых предметов, предъявляемых на одном листе; в последующем оценивается:
 - 1) немедленное воспроизведение;
 - 2) отсроченное воспроизведение после интерференции (в качестве интерферирующего воздействия можно использовать тест на вербальные ассоциации);
 - 3) узнавание (больному предлагается распознать предъявленные ему ранее предметы среди других изображений). Неспособность вспомнить более 1/2 предъявленных ранее изображений может рассматриваться как признак выраженной когнитивной дисфункции.

Лечение УКР

Без сомнения, приоритетным направлением в лечении, учитывая патогенетические механизмы УКР, является назначение препаратов, обладающих нейропротективным, нейромедиаторным и вазоактивным действием.

Хотя, как уже говорилось ранее, УКН в пожилом возрасте по определению связаны не только со старением, нельзя недооценивать вклад собственно возрастных изменений головного мозга в когнитивную дисфункцию у пожилого человека. Известно, что с возрастом уменьшается общая масса головного мозга, меняются морфофункциональные свойства церебральных сосудов, снижается активность нейротрансмиттерных систем головного мозга. В частности, отмечается значительное уменьшение дофаминергической медиации, что, возможно, лежит в основе некото-

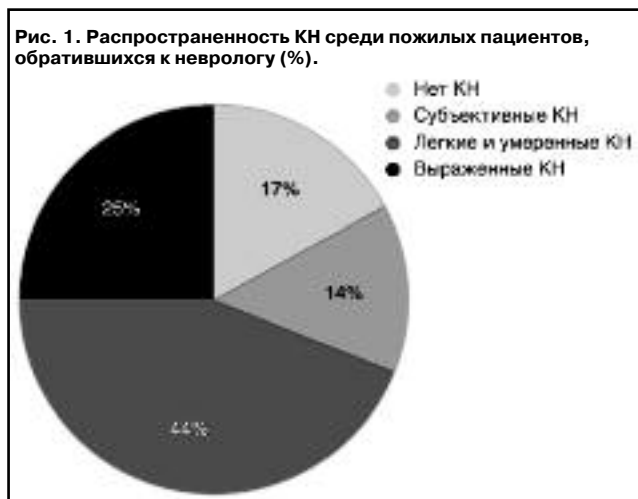
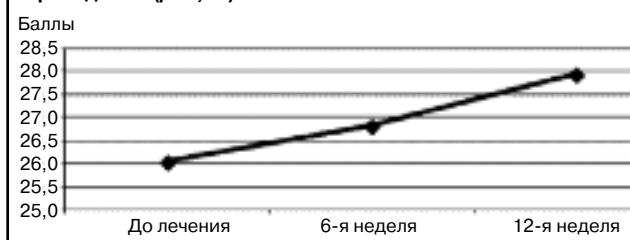


Рис. 2. Динамика показателя по КШОПС на фоне терапии пирибедилом ($p < 0,05$).



рых существенных симптомов возрастной когнитивной дисфункции [19].

Накоплен значительный опыт применения дофаминергических и норадренергических препаратов при УКР. Эффективность Пронорана (пирибедила), который сочетает дофаминергические и норадренергические свойства, изучалась более чем в 15 клинических исследованиях, в которых принимали участие в общей сложности более 7 тыс. пациентов из разных стран мира. У пациентов с возрастными нарушениями памяти, внимания и УКР эффективность препарата доказана [20]. При этом эффективность пирибедила превосходила эффективность монотерапии сосудистыми препаратами [21].

В клиническом испытании (по методу двойного слепого исследования) оценивалась эффективность применения пирибедила у пациентов с синдромом УКР. Показано, что применение пирибедила сопровождается достоверно большим улучшением когнитивных функций по сравнению с плацебо [22].

Одно из наиболее масштабных исследований эффективности пирибедила состоялось в 2005–2007 гг. в России в рамках программы ПРОМЕТЕЙ, целью его было изучение распространенности КН в неврологической практике и оценка эффективности дофаминергической и норадренергической терапии при легких и УКН (недементных) возрастного и/или сосудистого характера.

Программа ПРОМЕТЕЙ состояла из двух основных частей: в I части в качестве основного метода исследования использовали нейропсихологические тесты, во II части эффективность проводимой терапии оценивали с помощью шкалы общего клинического впечатления.

В I части исследования (ПРОМЕТЕЙ-I) участвовали 3210 пациентов пожилого возраста. Им проводилось короткое нейропсихологическое исследование, включавшее краткую шкалу оценки психического статуса и тест рисования часов.

Во II части исследования (ПРОМЕТЕЙ-II) участвовали 2058 пациентов старше 50 лет (средний возраст – $64,9 \pm 8,3$ года) с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I или II стадии и с легкими или УКН». Все пациенты принимали пирибедил в дозе 50 мг/сут в один прием в течение 3 мес. Монотерапию данным препаратом проводили 1181 пациенту, 875 больных получали пирибедил в сочетании с другими сосудистыми и метаболическими препаратами. Различий по возрасту, полу и выраженности КН между пациентами, получавшими монотерапию пирибедилом и комбинированное лечение, не отмечалось. Эффективность терапии оценивали на 6 и 12-й неделях лечения с помощью шкалы общего клинического впечатления.

Из исследованных в рамках ПРОМЕТЕЙ-I пациентов жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности предъявляли 2677 (83,4%) человек. Из них у 2190 (68,2% от общей выборки) КН были подтверждены с помощью объективных нейропсихологических методов исследования. При этом у 810 (25,2% от общей выборки) результат по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составил 24 или менее баллов, что свидетельствует о наличии выраженных КН. У остальных 1380 (43,0% от общей выборки) пациентов результат КШОПС

составил от 25 до 27 баллов или были заметные ошибки в тесте рисования часов при нормальном показателе КШОПС. Данные пациенты расценивались как больные с легкими или УКН (недементными); рис. 1 [23].

На фоне терапии пирибедилом, которую в рамках программы ПРОМЕТЕЙ-1 получали 574 человека с легкими УКН, отмечалось достоверное улучшение выполнения нейропсихологических тестов. Средний результат по КШОПС изменился с $26,0 \pm 1,0$ до $27,9 \pm 3,5$ балла на 12-й неделе лечения; $p < 0,05$ (рис. 2). Также на фоне проводимой терапии достоверно уменьшилась доля пациентов, допустивших ошибки в тесте рисования часов: до лечения такие ошибки имели место у 48,6% пациентов, а после лечения – лишь у 14,3% ($p < 0,0001$) [23].

Проноран следует назначать после еды, запивая таблетку 1/2 стакана воды, не разжевывая. Обычные дозировки при УКР: 50 мг (1 таблетка) 1 раз в день, в более тяжелых случаях допустимо увеличивать дозировку до 50 мг 2 раза в день.

Нельзя забывать и о немедикаментозных путях коррекции проявлений УКР, которые включают:

- правильную организацию труда и отдыха, отказ от ночных смен и длительных командировок;
- умеренные физические нагрузки, лечебную гимнастику, дозированную ходьбу;
- диетотерапию: ограничение общей калорийности пищи и потребления соли (до 2–4 г в день), животных жиров, копченостей; введение в пищевой рацион свежих овощей и фруктов, кисломолочных и рыбных продуктов;
- климатолечение на местных и морских курортах, в условиях мелкогорья; бальнеолечение, положительно воздействующее на центральную гемодинамику, сократительную функцию сердца, состояние вегетативной нервной системы; средствами выбора являются радоновые, углекислые, сульфидные, йодобромные ванны [24].

В целом комплексный подход к терапии УКР и повторное патогенетически обоснованное курсовое лечение могут способствовать лучшей адаптации больного в обществе и продлить период его активной жизни без деменции [25].

Литература/References

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврол. журн. 2004; 9 (1): 4–8. / Iakhno N.N., Zakharov V.V. Legkie kognitivnye rasstroistva v pozhilom vozraste. Nevrol. zhurn. 2004; 9 (1): 4–8. [in Russian]
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева, ВОЗ, 1995: 317. / Mezhdunarodnaia statisticheskaiia klassifikatsiia boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desiatyi peresmotr (МКБ-10). Zheneva, VOZ, 1995: 317. [in Russian]
3. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви. Неврол. журн. 2003; 8 (6): 4–11. / Iakhno N.N., Preobrazhenskaiia I.S. Dementsiia s tel'tsami Levi. Nevrol. zhurn. 2003; 8 (6): 4–11. [in Russian]
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003; с. 150. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Narusheniia pamiati. M.: GEOTAR-Med, 2003; s. 150. [in Russian]
5. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidencebased review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1133–42.
6. Petersen R, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease. EADS-ADCS joint meeting 2005; 10: 24–32.
7. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2002; с. 85. / Damulin I.V. Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaia dementsiia. Pod red. N.N.Iakhno. M., 2002; s. 85. [in Russian]
8. Mathias CJ. Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors. Neurology 1995; 45: S6–S11.
9. Fan XH, Wang Y, Sun K et al. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. Am J Hypertens 2010; 23: 829–37.

10. Rose KM, Couper D, Eigenbrodt ML et al. Orthostatic hypotension and cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neuroepidemiology* 2010; 34 (1): 1–7.
11. Schoon Y, Lagro J, Verhoeven Y et al. Hypotensive syndromes are not associated with cognitive impairment in geriatric patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2013; 28 (1): 47–53.
12. Allan LM, Ballard CG, Allen J et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 (7): 671–7.
13. Mehrabian S, Duron E, Labouree F et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci* 2010; 299 (1–2): 45–8.
14. Elmstahl S, Rosén I. Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5-year follow-up of healthy elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8 (3): 180–7.
15. Perlmuter LC, Sarda G, Casavant V et al. A review of orthostatic blood pressure regulation and its association with mood and cognition. *Clin Auton Res* 2012; 22 (2): 99–107.
16. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992; 19: 508–19.
17. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2015; appiajp 201414070878.
18. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению деменции. Справ. поликлин. врача. 2007; 1 (5): 4–12. / Levin O.S. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu dementsii. Sprav. poliklin. vracha. 2007; 1 (5): 4–12. [in Russian]
19. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении. Нейродегенеративные болезни и старение (руководство для врачей). Под ред. И.А.Завалишина, Н.Н.Яхно, С.И.Гавриловой. М., 2001; с. 242–61. / Iakhno N.N., Lavrov A.Yu. Izmeneniia tsentral'noi nervnoi sistemy pri starenii. Neurodegenerativnye bolezni i starenie (rukovodstvo dlia vrachei). Pod red. I.A.Zavalishina, N.N.Iakhno, S.I.Gavrilovoi. M., 2001; s. 242–61. [in Russian]
20. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Проноран в лечении больных с ранними стадиями болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2004; 9 (6): 34–8. / Iakhno N.N., Preobrazhenskaia I.S. Pronoran v lechenii bol'nykh s rannimi stadiami bolezni Parkinsona. *Nevrol. zhurn.* 2004; 9 (6): 34–8. [in Russian]
21. Захаров В.В., Локшина А.Б. Применение препарата Проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Неврол. журн.* 2004; 2: 30–5. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. Priimenenie preparata Pronoran (piribedil) pri legkikh kognitivnykh rasstroistvakh u pozhilykh bol'nykh s distsirkulatornoi entsefalopatiei. *Nevrol. zhurn.* 2004; 2: 30–5. [in Russian]
22. Nagaraia D, Jayashree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiat* 2001; 158 (9): 1517–9.
23. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ»). *Consilium Medicum*. 2008; 2: 114–8. / Zakharov V.V. Rasprostranennost' i lechenie kognitivnykh narushenii v nevrologicheskoi klinike (Rezultaty Vserossiiskogo issledovaniia «PROMETEI»). *Consilium Medicum*. 2008; 2: 114–8. [in Russian]
24. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация больных с нарушениями мозгового кровообращения при артериальной гипертензии. Пособие для врачей. М., 2003. / Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. Reabilitatsiia bol'nykh s narusheniiami mozgovogo krovoobrashcheniia pri arterial'noi gipertonii. Posobie dlia vrachei. M., 2003. [in Russian]
25. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Хроническая ишемия головного мозга: патогенетические механизмы и принципы лечения. *Фарматека*. 2010; 8: 57–61. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. Khronicheskaiia ishemiiia golovnogo mozga: patogeneticheskie mekhanizmy i printsipy lecheniia. *Farmateka*. 2010; 8: 57–61. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Котова Ольга Владимировна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ol_kotova@mail.ru

Подходы к терапии нерадикулярной хронической/рецидивирующей боли в спине

О.В.Воробьева✉

Институт профессионального образования ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Приблизительно в 40% случаев причиной хронической боли в спине является фасеточный синдром, и этот процент увеличивается в старшей возрастной популяции пациентов. У больных спондилоартрозом боль возникает несколько раз в году, и ее эпизоды с каждым обострением имеют тенденцию к удлинению. В настоящее время в арсенале врача есть большое количество лекарственных средств для купирования болевого синдрома, отличающихся по скорости наступления эффекта, выраженности обезболивающего действия и безопасности. В статье обсуждаются возможности использования хондропротекторов у больных с рецидивирующей болью в спине, в частности результаты крупномасштабного открытого проспективного исследования эффективности и безопасности комбинации глюкозамин и хондроитин сульфат (Арта).

Ключевые слова: нерадикулярная хроническая боль в спине, спондилоартроз, фасеталгия, глюкозамин и хондроитин сульфат (Арта).

✉ovvorobeva@mail.ru

Для цитирования: Воробьева О.В. Подходы к терапии нерадикулярной хронической/рецидивирующей боли в спине. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 47–51.

Approaches to non-radicular chronic/recurrent back pain therapy

O.V.Vorobyova✉

Institute of Professional Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

In approximately 40% of cases the cause of chronic back pain is the facet syndrome and this percentage increases in the older age population of patients. Patients in whom spondyloarthrosis pain occurs several times a year and episodes of exacerbation of pain tend towards elongation.

Currently the arsenal of a doctor has a large number of drugs for pain, which differ in speed of onset of effect, pronounced analgesic effect and safety. The article discusses the possibility of using chondroprotectors in patients with recurrent back pain, in particular the results of a large-scale open prospective study of efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulfate (arthritix).

Key words: non-radicular chronic back pain, spondylarthrosis, facetalgia, glucosamine-chondroitin sulfate (Artra).

✉ovvorobeva@mail.ru

For citation: Vorobyova O.V. Approaches to non-radicular chronic/recurrent back pain therapy. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 47–51.

Боли в спине (БС) занимают первое место по частоте встречаемости среди локализованных болевых синдромов. Острые БС – относительно доброкачественный симптомокомплекс. Быстрая редукция боли и возвращение к профессиональной деятельности наблюдаются уже в течение 1-го месяца более чем у 80% больных, обращающихся за медицинской помощью [1]. В то же время катамнестические исследования в значительной степени опровергают тезис об исключительно благоприятном исходе БС.

У небольшого числа пациентов (10–17%) боль трансформируется в хроническую и может привести к инвалидизации, но у значительной части пациентов боль меньшей интенсивности сохраняется длительное время или наблюдаются рецидивы эпизодов боли. Более чем у 1/3 пациентов боль как минимум средней интенсивности продолжает персистировать в течение года после острого эпизода и приблизительно у каждого 5-го больного значительно лимитирует обыденную активность [2]. Около 60–75% пациентов испытывают рекуррентные боли как минимум с ежегодной частотой обострений [1, 3]. Эти эпидемиологические данные свидетельствуют, что после успешного регресса эпизода острой боли (снижение интенсивности боли на 50%) в течение последующего года у значительной части пациентов сохраняется потребность в ресурсах здравоохранения. Именно «остаточные» боли, с одной стороны, являются основой для формирования хронической БС, а с другой – приводят к длительному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в свою очередь, хронические курсы НПВП ставят под угрозу безопасность пациента.

В отличие от хорошо разработанных принципов лечения острой БС доказательный базис по эффективным методам лечения персистирующей и рекуррентной боли крайне скуден. В то же время абсолютно понятны важность выявления на ранних этапах заболевания возможных барьеров к редукции болевого синдрома и целенаправленное воздействие на эти факторы.

Стандарты ведения пациентов с острой БС предполагают исключение ее специфических причин и радикаляр-

ной боли. «Золотым стандартом» консервативного ведения острой нерадикулярной БС является использование НПВП или комбинации НПВП и центральных миорелаксантов. В значительной мере неспецифическое лечение острой БС обусловлено тем, что определить конкретный источник первичной боли в рутинной клинической практике весьма проблематично. Причиной нерадикулярной БС могут быть дегенеративное изменение межпозвоночных дисков, фасеточных суставов, спондилез, дисфункция крестцово-подвздошных сочленений, мышечный спазм. У одного и того же пациента могут быть идентифицированы разные морфологические изменения, predisposing к появлению болевого синдрома. Оценка прогноза болевого синдрома в острую фазу является сложной, но решаемой задачей.

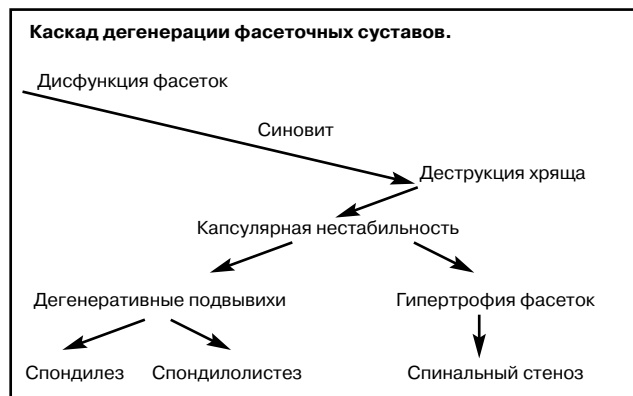
Клинические и психосоциальные факторы, с большой вероятностью негативно влияющие на исход мышечно-скелетной БС, получили название системы симптомов «желтых флажков». К этим симптомам – индикаторам персистирования боли относятся:

- длительная иммобилизация в острый период боли;
- высокая интенсивность боли (6 и более баллов по визуальной аналоговой шкале – ВАШ);
- боль, иррадиирующая в ногу;
- наличие предшествующих эпизодов боли;
- выраженные структурные изменения хрящевой ткани;
- аномалии развития скелета;
- сидячий образ жизни, тяжелая физическая работа;
- стресс, предшествующий появлению БС;
- ряд психосоциальных факторов (см. таблицу).

Клинические характеристики боли – предикторы формирования хронической боли в значительной степени соответствуют клиническим характеристикам фасеталгического синдрома (боли, ассоциированной с дегенеративным спондилоартрозом). Приблизительно в 40% случаев причиной хронической БС является фасеточный синдром, и этот процент увеличивается в старшей возрастной популяции больных.

Боль у лиц, страдающих спондилоартрозом, возникает несколько раз в году, и эпизоды боли с каждым обострением имеют тенденцию к удлинению. С течением времени боль становится постоянной. Обычно она ограничивается пояснично-крестцовой областью над пораженным суставом, но при последующих обострениях иррадирует в ягодичную область и верхнюю часть бедра. Фасеточная боль тупая, монотонная, интенсивность ее широко варьирует, но при тяжелом фасеточном синдроме на пике боли характеристики болевого синдрома могут имитировать радикулярные боли (псевдордикулярная боль). Характерна динамика боли в течение дня. Типично появление кратковременной утренней боли, уменьшающейся после двигательной активности (расхаживание), но обычно снова усиливающейся после дневной активности в конце дня. Боль усиливается при разгибании позвоночника, особенно если оно сочетается с наклоном или ротацией в больную сторону. Разгрузка позвоночника – легкое его сгибание, принятие сидячего положения, использование опоры (стойка, перила) – уменьшает боль. Пальпаторно выявляются резкая болезненность и напряжение мышц вокруг межпозвонкового сустава. Фасеталгия не сопровождается какими-либо неврологическими чувствительными, двигательными и рефлекторными расстройствами. Безусловно, дискогенная боль и боль, ассоциированная с дисфункцией крестцово-подвздошных сочленений, также могут иметь рецидивирующее и хроническое течение.

Выраженные биомеханические изменения в структурах позвоночного столба традиционно рассматриваются как базис для формирования БС, хотя прямой зависимости между степенью морфологических изменений и болевой симптоматикой не прослеживается. Структурные и функциональные нарушения двигательного сегмента не всегда возникают одновременно, выраженные морфологические нарушения не у всех индивидуумов приводят к развитию клинических симптомов. Поэтому функционально-динамический подход в оценке болевых проявлений и морфологических нарушений остается наиболее продуктивным для разработки лечебных и реабилитационных мероприятий. Функциональной единицей позвоночного столба является двигательный сегмент, включающий межпозвонковый диск, вышележащий и нижележащий позвонки, а также соответствующие им фасеточный сустав, спинальные связки и мышцы. Механическая нагрузка, возникающая при движении и поддержании вертикальной позы, распределяется по всем компонентам двигательного сегмента, но большая ее часть (до 80%) «падает» на межпозвонковый диск, в результате чего диск более всего подвержен износу, и именно изменения в диске чаще всего запускают нарушения в других компонентах двигательного сегмента. При поражении дисков весовая нагрузка постепенно переходит на межпозвонковые суставы, достигая от 47 до 70%. Такая перегрузка суставов ведет к последовательным измене-



ниям в них: синовиту с накоплением синовиальной жидкости между фасетками; дегенерации суставного хряща; растягиванию капсулы суставов и подвывихам в них (см. рисунок). Болевой синдром ассоциирован с биомеханическими нарушениями в нижних двигательных сегментах шейного и поясничного отделов позвоночника. Эти сегменты являются переходными зонами между относительно фиксированными и относительно подвижными частями позвоночного столба.

Психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование БС [4]. Несмотря на то что в современных классификациях нет специальной категории «БС, связанная с профессиональной деятельностью», при исключении специфических ситуаций, тем не менее, роль профессионального фактора признается большинством экспертов. Профессиональная активность, связанная с физическим трудом, рассматривается как фактор риска развития БС среди работающей популяции, хотя продолжают дебаты об уровне доказательности [5].

Обсуждая роль профессионального фактора в развитии БС, следует учитывать не только биомеханические факторы риска, но и психосоциальные, связанные с профессиональной деятельностью. В отличие от биомеханических факторов риска специфические психосоциальные стрессоры, связанные с работой, менее изучены. К факторам риска мышечно-скелетной боли относятся: интенсивная работа в условиях дефицита времени, монотонная работа, работа в условиях недостаточного управления производством, неудовлетворенность работой, отсутствие социальной поддержки на работе, профессиональные перегрузки, стрессовые события, связанные с профессиональной деятельностью [6]. В настоящее время среди экспертов по мышечно-скелетным болям достигнут консенсус в том, что риски, связанные с тяжелым физическим трудом, снижаются, в то время как роль профессиональных стрессовых факторов возрастает. В результате риски развития БС у менеджера и грузчика уравниваются.

Симптомы – индикаторы персистирования боли («желтые флажки»)	
Обстоятельства, связанные с работой	Поведенческие особенности
- Уверенность, что боль должна полностью разрешиться до возобновления профессиональной деятельности или обычной активности - Ожидание или страх усиления боли при возобновлении работы или расширении физической активности - Уверенность, что БС связана с профессиональной деятельностью - Неудовлетворенность своей работой - Профессиональные конфликты	- Пассивная позиция по отношению к реабилитации - Редукция дневной активности в пользу увеличения продолжительности отдыха - Уклонение от минимальной активности - Нарушение сна из-за боли - Повышение потребления алкоголя с момента возникновения боли
Убеждения	Аффективные симптомы
- Катастрофическое представление о последствиях боли - Неверная интерпретация телесных ощущений - Убеждение, что боль не контролируется - Низкая приверженность физическим упражнениям - Убеждение, что боль скорее пройдет под воздействием пассивного лечения (лекарства), а не активного (увеличение физической нагрузки) - Низкий образовательный ценз	- Депрессия - Чувство тщетности каких-либо усилий - Раздражительность - Тревога по поводу телесных ощущений - Потеря интереса к социальной жизни - Чрезмерная забота и сочувствие близких лиц

Безусловно, неуспех лечения, хроническое течение боли обусловлены многими причинами, но в значительной степени недооценкой симптомов «желтого флажка» и неадекватной целевой терапией.

Лечение нерадикулярной рецидивирующей БС

В первую очередь необходимо убедить пациента избегать полного постельного режима в острый период боли и возобновлять активность как можно скорее, в том числе мотивировать его к возвращению к профессиональной деятельности. Основные терапевтические направления в период появления или усиления боли включают избегание постельного режима и значительных физических нагрузок (в том числе профессиональных), т.е. оптимальным является поддержание «посильной» обычной активности. Ориентиром в наращивании двигательной активности служит интенсивность болевого синдрома. Расширение двигательных возможностей пациента не должно усугублять болевой синдром. Современные анальгетики позволяют в короткие сроки провести качественное обезболивание и активировать пациента уже на ранних этапах.

Разные методы лечения применяются для купирования рецидивирующей боли, ассоциированной со стойкими биомеханическими нарушениями суставного аппарата позвоночника, включая интервенционные (внутрисуставные и эпидуральные блокады, радиочастотная денервация фасеточных суставов и др.) методы. Однако доказательная база использования инвазивных методик у пациентов с нерадикулярными болями крайне низкая, а риски, связанные с этими методами, достаточно высоки. Так, Кохрановский метаанализ нескольких плацебо-контролируемых исследований не выявил преимуществ стероидных блокад фасеточных суставов в сравнении с инъекциями плацебо [7]. В любом случае обезболивание с помощью блокад с анестетиком и/или стероидными препаратами должно применяться краткосрочно, поскольку длительное использование блокад может привести к повреждению окончаний волокон, иннервирующих сустав. Как правило, после короткого курса блокад сохраняются остаточные боли, которые, в свою очередь, требуют купирования. Исследования эффективности метода радиочастотной денервации фасеточных суставов, контролируемые имитационными техниками, показали незначительные преимущества метода радиочастотной денервации [8, 9]. В целом интерпретировать большинство исследований затруднительно из-за того, что многие исследования неконтролируемые, имеют нестрогие критерии отбора пациентов и демонстрируют противоречивые данные об эффективности методов интервенционной терапии. Поэтому в рутинной клинической практике рекомендуется использовать инвазивные методики только при точной верификации источника боли и неуспехе фармакотерапии.

Основной линией лечения является использование обезболивающих и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). С позиции доказательной медицины анальгетическая эффективность НПВП в отношении БС имеет рекомендательную силу самого высокого уровня А. Традиционно терапию НПВП дополняют миорелаксантами, облегчающими вторичные мышечные боли. НПВП следует включать в программу лечения как можно раньше, в 1–2-й день от начала заболевания. Длительность применения и доза НПВП зависят от интенсивности болевого синдрома. Средние сроки лечения составляют 3–4 нед. Использование длительных курсов НПВП лимитировано их гастроинтестинальными и сосудистыми побочными эффектами, кроме того, эти препараты не влияют на процессы, лежащие в основе структурных изменений хрящевой ткани [10].

К сожалению, пока не существует препаратов, способных радикально воздействовать на причины дегенератив-

ных процессов суставного аппарата позвоночника. В то же время в артрологии хорошо себя зарекомендовали препараты, структурно модифицирующие хрящ. Они обладают обезболивающим и противовоспалительным действием. Соответственно, позволяют сократить сроки лечения и уменьшить дозировки анальгетиков. В последнее время наблюдается тенденция использования симптоматических препаратов медленного действия также при нарушении функции суставного аппарата позвоночника.

К симптоматическим препаратам медленного действия относятся лекарства, принадлежащие к различным по химической структуре субстанциям, например глюкозамин, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения сои и авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты [11]. Начало действия этих лекарств развивается медленно, в течение 4–6 нед, но, что представляется крайне важным, сохраняется на протяжении 2 мес и более после окончания лечения, а также способствует уменьшению частоты болевых эпизодов в будущем [12]. Наиболее высокой доказательной базой эффективности обладают хондроитин сульфат и глюкозамин. За период с 1984 по 2000 г. проведено более 20 контролируемых исследований симптомомодифицирующего действия этих субстанций. Показано, что лечение хондроитин сульфатом и глюкозамином вызывает уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов, а безопасность препаратов не отличается от плацебо [13].

В 2014 г. на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (Annual European Congress of Rheumatology – EULAR 2014) с успехом было представлено крупномасштабное открытое проспективное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности комбинации глюкозамин + хондроитин сульфат (Арттра) в терапии неспецифической БС [14]. В исследование были включены 8598 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с неспецифической БС, которая длилась не менее 12 нед с интенсивностью боли более 3 по 10-балльной ВАШ. Все пациенты получали препарат Арттра (комбинация глюкозамина гидрохлорида 500 мг и хондроитина сульфата 500 мг в виде таблеток; Unipharm Inc.) в дозировке 1 таблетка 2 раза в день в 1-й месяц терапии, затем 1 таблетка в день в течение следующих 2 мес. Первичной конечной точкой была интенсивность боли (в покое и при движении), измеренная по 10-балльной ВАШ. Вторичные конечные точки включали индекс инвалидизации Освестри и уровень потребности в приеме НПВП.

Анализ ITT-группы по методу WOCF показал снижение интенсивности боли в покое от $5,2 \pm 1,9$ в начале исследования до $1,4 \pm 1,6$ через 3 мес ($p < 0,0001$). Интенсивность боли при движении снизилась с $6,8 \pm 1,6$ до $2,2 \pm 1,8$ ($p < 0,0001$). Показатель индекса инвалидизации Освестри снизился почти на 75%, с $21,1 \pm 9,7$ до $5,3 \pm 6,0$ ($p < 0,0001$) через 3 мес терапии. Одним из наиболее показательных факторов эффективности проводимого лечения оказалось значимое снижение потребности в приеме НПВП. Так, на момент начала исследования НПВП принимали 63,4% больных; а через 3 мес терапии только 7,4% пациентов продолжали прием НПВП ($p < 0,0001$). Несмотря на открытый характер, это исследование, охватившее большое число пациентов, демонстрирует впечатляющее снижение болевого синдрома и индекса инвалидизации, а также сокращение на 88% потребления НПВП, что позволяет рекомендовать включение препарата Арттра в комплексное лечение хронической или рецидивирующей БС.

Для воздействия на дистресс, связанный с персистирующей болью (более 6 нед), могут быть использованы антидепрессанты. Некоторые из них, в частности ингибиторы обратного захвата норадреналина, обладают свойством модулирования боли независимо от эффекта на депрессивное настроение [15]. Трициклические антидепрессанты, применяемые относительно короткими

курсами (4–8 нед), демонстрируют ряд преимуществ перед плацебо в редукции хронической БС [16].

При хронической БС позитивный эффект могут оказать многие нелекарственные методы терапии. Эффективность в отношении хронической боли показали следующие методы: акупунктура, массаж, йога, мануальная терапия, когнитивно-поведенческая психотерапия. При выборе конкретного метода немедикаментозного лечения следует учитывать индивидуальные предпочтения больных. Необходимо побуждать пациента к позитивному изменению жизненного стиля (избегание антифизиологических поз, рациональное оборудование рабочего места, прекращение курения, контроль массы тела, занятия лечебной физкультурой, ежегодные курсы массажа, владение аутогенной тренировкой с умением релаксировать мышцы).

Литература/References

1. Pengel LHM, Herbert RD, Maher CG, Refshauge KM. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ* 2003; 327: 323–7.
2. Von Korf M, Saunders K. The course of back pain in primary care. *Spine* 1996; 21: 2833–9.
3. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J* 2003; 12: 149–65.
4. Jensen S. Back pain – clinical assessment. *Australian Family Physician* 2004; 33 (6): 393–401.
5. Bakker EW, Verhagen AP, van Trijffel E et al. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Spine* 2009; 34: E281–93.
6. Sim J, Lacey RJ, Lewis M. The impact of workplace risk factors on the occurrence of neck and upper limb pain: a general population study. *BMC Public Health* 2006; 6: 234.
7. Staal J, de Bie R, de Vet H et al. Injection therapy for subacute and chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 3. Art. No.: CD001824.
8. Niemisto L, Kalso E, Malmivaara A et al. Cochrane Collaboration Back Review Group. Radiofrequency denervation for neck and back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003; 28 (16): 1877–88.
9. Geurts J, van Wijk R, Stolker R, Groen G. Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: a systematic review of randomized clinical trials. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26 (5): 394–400.
10. Krane SM. Clinical importance of metalloproteinases and their inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 1994; 732: 1–10.
11. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (2): 129–38. Epub 2005.
12. Hochberg MC, Dougados M. Pharmacological therapy of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15 (15): 583–93.
13. 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; 13 (24): 1637–40. / Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel' O.I. Ratsional'nyi vybor bazisnoi terapii pri osteoartroze. Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo mnogotsentrovogo issledovaniia preparata ARTRA v Rossii. *RMZh. Revmatologiya*. 2005; 13 (24): 1637–40. [in Russian]
14. Singh G, Alekseeva L, Alekseev V et al. Combination treatment with glucosamine-chondroitin sulfate reduces pain, disability and NSAID consumption in patients with chronic low back pain: final results from a large, commute – based, pilot, open prospective study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (Suppl. 2): 300. THU0341.
15. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Systematic Rev* 2005; 3. Art. No.: CD005454.
16. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2003; 28 (22): 2540–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Воробьева Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.
E-mail: ovorobeva@mail.ru

Боль в пояснице, обусловленная патологией межпозвоночных дисков

А.И.Исайкин^{1,2}, О.А.Черненко², М.А.Иванова², А.Н.СТИЦЕНКО²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Клиника нервных болезней им. А.Я.Кожевникова. 119021, Россия, Москва, ул. Россоломо, д. 11, стр. 1

Статья посвящена актуальной проблеме – роли дискогенного фактора в развитии поясничных болей. Приведены обновленная CTF-классификация описания патологических изменений дисков (2014 г.) и MSU-классификация грыж диска. Обсуждаются патогенез, клинические проявления, дополнительные методы диагностики и дифференцированное лечение (консервативное и оперативное) двух наиболее частых проявлений дискогенной патологии поясничного отдела: аксиальной дискогенной боли и диско-радикулярного конфликта. Подчеркивается роль воспаления в развитии, поддержании дискогенных болей и регрессе грыжи диска. Приведены материалы первого научно обоснованного руководства по диагностике и лечению грыжи диска с симптомами радикулопатии, разработанные экспертной группой North American Spine Society's – NASS (2012 г.). Обсуждаются вопросы терапии дискогенной боли, выбор оптимальных групп препаратов.

Ключевые слова: боль в спине, дискогенная аксиальная боль, грыжа диска с радикулопатией, CTF- и MSU-классификации, Модик-1, зона высокоинтенсивного сигнала в задних отделах фиброзного кольца, лечение грыжи диска, Артрозан, Комбилипен.

✉ alexisa68@mail.ru

Для цитирования: Исайкин А.И., Черненко О.А., Иванова М.А., Стиценко А.В. Боль в пояснице, обусловленная патологией межпозвоночных дисков. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 52–60.

Back pain caused by disorders of the intervertebral discs

A.I.Isaykin^{1,2}, O.A.Chernenko², M.A.Ivanova², A.N.Stitsenko²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²A.Ya.Kozhevnikov Clinic for Nervous Diseases. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11, str. 1

The article is devoted to the actual problem – the role of discogenic factor in the development of low back pain. Presented is an updated description of CTF-classification of pathological changes of discs (2014) and MSU-classification of disc herniation. We discuss the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and additional differential treatment (conservative and operative) of the two most common manifestations of discogenic lumbar pathologies: axial discogenic pain and disco-radicular conflict. Emphasized is the role of inflammation in the development, maintenance of discogenic pain and regression of herniated disc. Materials presented the first evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of disc herniation with radiculopathy symptoms of the expert group North American Spine Society's – NASS (2012). Discussed are also the treatment of discogenic pain, selection of optimal drug groups.

Key words: back pain, discogenic axial pain, disc herniation with radiculopathy, CTF- and MSU-classification, Modic-1, zone of high signal in the posterior regions of the fibrous ring, treatment of disc herniation, Arthrozan, Combilipen.

✉ alexisa68@mail.ru

For citation: Isaykin A.I., Chernenko O.A., Ivanova M.A., Stitsenko A.N. Back pain caused by disorders of the intervertebral discs. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 52–60.

Боль в поясничном отделе позвоночника остается актуальной проблемой современной медицины, ежегодно от боли в нижней части спины страдает каждый 5-й взрослый [1].

В соответствии с современными международными клиническими рекомендациями боли в спине (БС) подразделяются на:

- 1) неспецифические боли (скелетно-мышечные);
- 2) боли, связанные с «серьезной патологией» (опухоль, травмы, инфекции и др.);
- 3) боли, вызванные компрессионной радикулопатией.

Выделяют острые (до 12 нед) и хронические боли (свыше 12 нед), в генезе хронических болей большое значение имеют психологические факторы [2–6].

Наиболее часто (в 85% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль. Корешковая компрессия отмечается в 4–7%, синдром конского хвоста – в 0,04%, другие причины, включая опухолевое поражение, травму, инфекции, ревматическое поражение, суммарно составляют менее 7% случаев [5].

В основе диагностики лежат анализ жалоб пациента, данные анамнеза, стандартное неврологическое обследование (для обнаружения признаков радикулопатии, компрессии корешков конского хвоста, миелопатии), что позволяет исключить потенциально опасные состояния [5–7].

Традиционно проблему БС рассматривали в рамках дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночного диска. По современным данным, дискогенная патология становится самой частой причиной БС (в 15–42% случаев) [3, 8, 9].

Факторы риска развития дискогенной патологии – возраст (пик заболеваемости приходится на 40–50 лет), избыточная физическая нагрузка, а также длительная работа в

неудобном положении, высокий рост, ожирение, курение [8, 10].

Активно обсуждается роль генетических факторов, особенно при возникновении грыж диска в молодом возрасте у лиц с признаками соединительнотканной дисплазии и повышенной растяжимостью связок. В качестве потенциальных генетических маркеров для поражения дисков рассматривают гены, кодирующие коллаген 9A2 и 11A1, рецептор витамина D, матриксные металлопротеиназы разных типов, протеин промежуточного слоя хряща, тромбоспондин (THBS2), sickle tail (SKT), аспорин (ASPN) и сульфотрансферазу углеводов, однако необходимы дальнейшие исследования [11].

Вопрос о роли поражения диска в формировании болевого синдрома в спине остается открытым. Введение в клиническую практику и широкое применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило с высокой точностью визуализировать патологические изменения межпозвоночных дисков. Однако данные МРТ не всегда коррелируют с клинической картиной заболевания. Так, в исследовании S.Kim и соавт. (2013 г.) с использованием МРТ (разрешающая способность 3 Тл) среди 102 пациентов без БС грыжи диска были выявлены в 81,4% случаев, трещины фиброзного кольца – в 76,1%, дегенерация диска – в 75,8% [12]. Проведение экстренной нейровизуализации в остром периоде у лиц с поясничными болями без «красных флажков» тревоги не улучшает прогноз заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличивается стоимость терапии [13].

В 2014 г. D.Steffens и M.Hancock опубликовали систематический обзор, в котором обсуждались магнитно-резонансные изменения, влияющие на прогноз БС. В отдельных исследованиях в качестве прогностических факторов указывались изменения типа Модик-1 (Modic-1) и Модик-2

(Modic-2), снижение высоты диска более чем на 40%, грыжи диска, однако из-за малой численности выборки, недостаточного качества и гетерогенности исследований нельзя сделать выводы об ассоциации магнитно-резонансных изменений и прогноза БС [14].

В настоящее время отсутствует единая классификация для описания патологических изменений межпозвоночных дисков. Широкое распространение получила классификация, разработанная объединенной целевой группой (CTF) Североамериканского спинального общества (NASS – North American Spine Society's), Американского общества радиологии и нейрорадиологии. В 2014 г. вышла вторая, обновленная версия. Согласно CTF-классификации выделяют нормальные поясничные диски, протрузии (фокальные и на широком основании) и экструзии. В отличие от предыдущей версии исключено понятие выбухания диска (disc bulges), оценка которого рождала многочисленные разногласия среди специалистов, и сейчас это состояние отнесено к варианту нормы. В классификации также описаны виды трещин фиброзного кольца межпозвоночного диска (концентрические, радиальные и поперечные). Протрузией считается выпадение фрагментов диска менее 25% окружности, при котором длина выпавшего фрагмента меньше ширины основания. Экструзия – выпадение фрагмента диска, при котором размер выпавшего фрагмента в любой плоскости превышает основание. Для экструзии характерно наличие непрерывной линии низкоинтенсивного магнитно-резонансного сигнала вокруг грыжи, что отражает отсутствие механических факторов сдерживания к распространению (предполагается разрыв связочных структур). Секвестрированная грыжа является подтипом экструзии, при котором выпавший фрагмент теряет связь с основанием. В классификации оценивают направление миграции материала диска в сагиттальной и фронтальной плоскости, изменения окружающих тканей, генез грыжи [15].

Другая классификация грыж диска – классификация Мичиганского университета (MSU), в ней учитываются размер грыж (до 1/2 расстояния от границы тела позвонка до линии межсуставной щели дугоотростчатых суставов – 1; доходящие до межсуставной щели – 2; большие грыжи, заходящие за эту линию, – 3) и их направление (медианные – А; латеральные – В; фораминальные – С). Эта классификация позволяет предположить целесообразность нейрохирургического вмешательства. Отмечено, что большинство грыж типа 2-В сопровождается симптоматикой радикулопатии, тип 3-А – часто симптомами компрессии конского хвоста [16]. Необходимо отметить, что клиническая симптоматика и изменения на МРТ не всегда соотносятся. При сравнении результатов МРТ и клинической картины у 57 пациентов с поясничной радикулопатией грыжа диска на стороне поражения была обнаружена в 74% случаев, соответствие уровня поражения по клиническим данным и по данным МРТ – в 30%, но при этом асимптомные грыжи на противоположной стороне обнаруживались в 33% случаев, в 23% была установлена бессимптомная компрессия корешка [17].

Дискогенная патология приводит к развитию двух видов поясничных болей:

1. Люмбагия – аксиальная дискогенная боль, вариант неспецифической скелетно-мышечной БС, связанной с раздражением ноцицепторов наружных отделов фиброзного кольца и задней продольной связки.
2. Люмбоишиалгия с развитием корешковой симптоматики вследствие диско-радикулярного конфликта.

Дискогенная люмбагия

В развитии аксиальной боли большое значение играют дегенеративным изменениям внутренней части межпозвоночного диска с дегидратацией пульпозного ядра и снижению амортизирующих свойств диска с форми-

рованием трещин. При проведении стрессовой профилометрии было показано перераспределение нагрузки при дегенерации диска: снижение нагрузки на пульпозное ядро с повышением нагрузки на задние отделы фиброзного кольца [18].

Большую роль играет и фактор воспаления. Выделяют несколько фаз дегенерации диска:

- В I фазу происходит увеличение продукции провоспалительных цитокинов клетками межпозвоночного диска, наиболее изученными являются фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ) разных групп (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17), которые способствуют дегенерации внеклеточного матрикса, усилению экспрессии хемокинов.
- Во II фазе происходят проникновение активированных иммунных клеток разных групп, а также выработка эндотелиального фактора роста, способствующего неоваскуляризации, и фактора роста нервов, обеспечивающего вращение преимущественно низкомиелинизированных нервных волокон в вещество диска, что приводит к развитию срединной боли.
- В III фазу раздражение вновь образованных рецепторов приводит к возникновению болей и деполяризации катионных каналов ганглий заднего корешка, что, с одной стороны, способствует сенситизации и появлению нейропатического компонента боли, а с другой – активирует нейрогенное воспаление, дополнительный выброс цитокинов, усиливая цитокинопосредованный дегенеративный каскад [19–22]. В развитии грыжи диска большее значение имеют изменения в фиброзном кольце, чем дегенерация пульпозного ядра [23].

В клинической диагностике дискогенной боли большое значение придается феномену централизации, описанному McKenzie в 1981 г. Данный феномен характеризуется болью по средней линии спины, которая провоцируется сгибанием. Предполагаемый механизм феномена централизации заключается в возвращении смещенного пульпозного ядра через трещину в диске в нормальное положение при движениях, что и вызывает боль. В отличие от централизованных дискогенных болей боли, обусловленные миофасциальным компонентом, поражением фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения, латерализованы (т.е. возникают сбоку от средней линии), наблюдается воспроизводимость типичного болевого паттерна при пальпации этих структур. Поражение межкостистой связки клинически характеризуется центральными болями, усиливающимися при экстензии и неглубокой пальпации этой связки. Аксиальные дискогенные боли ощущаются как глубинные, усиливающиеся при интенсивном надавливании и перкуссии соответствующего сегмента в положении лежа на животе; предположительно также использовать вибротест со стимуляцией остистых отростков и провокацией боли. Применение этих тестов в диагностике ограничено в связи с недостаточной стандартизацией методики, противоречивыми данными по чувствительности и специфичности, достоверность возрастает при комбинации клинических и параклинических методов [8, 24, 25].

Ряд изменений, обнаруживающихся при МРТ, связывают с развитием дискогенных болей. Дегенерация диска связана с его дегидратацией, что приводит к снижению интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях, формируя картину «темного диска», и снижением высоты диска более чем на 40%. Несмотря на высокую чувствительность, эти изменения имеют низкую специфичность, не позволяя определить, какой именно из дисков становится причиной боли [8].

В 1992 г. Aprill и Bogduk впервые описали зону высокоинтенсивного сигнала в задней части фиброзного кольца дисков поясничного отдела позвоночника. Яркость зоны

высокоинтенсивного сигнала сравнима с яркостью цереброспинальной жидкости. Причиной появления считается воспалительный процесс в трещине межпозвонкового диска, который также приводит к боли в связи с раздражением ноцицепторов [26]. Выявление данной зоны представляется высокочувствительным, однако низкоспецифичным индикатором дискогенной БС.

В 1998 г. Modic описал изменение интенсивности магнитно-резонансного сигнала в субхондральных отделах тел позвонков при дегенеративных процессах в позвоночнике. Изменения по типу Модик-1 соответствуют фазе воспаления и проявляются снижением интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях и увеличением интенсивности сигнала в T2-режиме. Изменения по типу Модик-2 представляют собой стадию жировой инфильтрации субхондральной кости (высокая интенсивность сигнала как в T1-, так и T2-режимах). Изменения по типу Модик-3 соответствуют фазе склерозирования, что характеризуется низкоинтенсивным сигналом на T1- и T2-взвешенных изображениях. В нескольких исследованиях была подтверждена связь изменений по типу Модик (особенно Модик-1, характеризующие воспалительную фазу) с дискогенной болью. Изменения по типу Модик считаются индикатором с высокой чувствительностью и несколько меньшей специфичностью [8, 15, 27].

Изменения Модик-1 обнаруживаются у 6% здоровых и 35–40% пациентов с болями в пояснице, изучение материала удаленных грыж выявило культуры бактерий в 46% случаев, из которых в 93% были установлены анаэробы преимущественно из группы пропионовых бактерий. Изменения типа Модик-1 обнаруживались у 80% пациентов с инфицированными грыжами диска и лишь у 44% – со стерильными образцами. Сделан вывод о том, что анаэробное инфицирование в ряде случаев может быть причиной развития субхондрального отека тел позвонков [28]. D.Urquhart и соавт. (2015 г.) провели систематизированный обзор по данным 11 исследований. С высокой степенью достоверности было определено, что в 34% материала диска выявляются бактерии, преимущественно из группы пропионовых, получены доказательства средней степени (moderate evidence) связи наличия бактерий и поясничных болей у пациентов с грыжей диска и изменениями типа Модик-1; подчеркивается, что необходимы дальнейшие исследования по изучению данной проблемы [29]. Другой причиной формирования этих изменений считается воспалительная реакция в ответ на проникновение частиц диска через микротрещины хрящевых замыкательных пластин [8].

Метод провокационной дискографии в 1988 г. был признан NAAS наиболее информативным методом диагностики дискогенной боли. Дискография считается положительной, если при введении менее 3 мл контраста под давлением 1 атм в изучаемый диск наблюдается провокация боли и выявляются патологические морфологические изменения в нем, при этом при проведении пробы в соседнем диске провокации боли не наблюдается. Методика позволяет достаточно точно обнаружить заинтересованный диск, однако требуется стандартизация технологии (например, определение давления и скорости введения контрастного вещества, интенсивности боли, позволяющей считать тест положительным). Следует учитывать, что страх боли, сенситизация при хронической боли, когнитивные нарушения у обследуемых приводят к увеличению доли ложноположительных результатов. Кроме того, дискография представляет собой инвазивную методику, сопровождающуюся рядом возможных осложнений: от аллергической реакции на контрастное вещество до дисциита, эпидурального абсцесса, острой протрузии диска. Применение провокационной дискографии показано, только если предполагается дальнейшее хирургическое вмешательство [3, 8].

Применение ультразвуковых методов в диагностике дискогенной боли представляется перспективным, поскольку при ультразвуковом исследовании можно детально визуализировать изменения структуры диска, в частности, расположение и протяженность трещин фиброзного кольца. В исследовании M.Yrjämä комбинация ультразвукового исследования и теста вибрационной провокации боли для выявления трещин фиброзного кольца показала чувствительность 90% и специфичность 75% [30].

Изучаются возможности использования серодиагностики при дискогенной боли. Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) – системный маркер воспалительного процесса низкой интенсивности. Основной индуктор вЧСРБ – ИЛ-6. Пациенты с хронической БС, обусловленной поражением диска, имеют повышенный уровень циркулирующих в крови ИЛ-6, ИЛ-8 и вЧСРБ. Была обнаружена взаимосвязь между высоким уровнем циркулирующего вЧСРБ и изменениями по типу Модик-1. Однако связь высокого уровня вЧСРБ и боли не была подтверждена. Перспективны дальнейшие исследования по данному вопросу [8].

Дискогенная люмбоишиалгия (грыжа диска с симптомами радикулопатии)

Согласно консенсусу рабочей группы NAAS (2012 г.) грыжей диска с явлениями радикулопатии считается смещение компонентов диска за пределы нормальных границ, что приводит к развитию болей или чувствительным расстройствам в соответствующих дерматомах, слабости в соответствующих миотомах [46].

Диско-радикулярный конфликт приводит к компрессии корешка и корешковых сосудов (артерий и вены). Помимо компрессионно-ишемического воздействия важное значение в генезе корешковой патологии придается местно-воспалительным реакциям в зоне конфликта [47, 48]. Возникновение корешковой симптоматики традиционно связывают с механической компрессией корешка выпавшим фрагментом грыжи диска, однако еще в 1956 г. Kelly в своих работах показал, что механическое сдавление чаще приводит к развитию симптомов выпадения в виде мышечной слабости, гипестезии или парестезий, но не корешковых болей. Примерно в то же время Lindahl и Rexed обнаружили признаки воспалительной реакции в поясничных нервных корешках при ламинэктомии. В экспериментальных работах на животных было показано, что введение гомолизатов пульпозного ядра в эпидуральное пространство вызывает интенсивный болевой синдром и воспалительные изменения в твердой мозговой оболочке и корешках [48].

Уникальные структурные особенности исключили пульпозное ядро из процесса развития иммунологической толерантности, поэтому межпозвонковый диск можно считать иммунологически привилегированным органом, не имеющим доступа к системному кровотоку. Разрыв фиброзного кольца и уменьшающееся количество волокнистого хряща подвергают пульпозное ядро воздействию иммунной системы, которая воспринимает его как инородное тело. Аутоиммунные реакции протекают с активацией В-лимфоцитов с продукцией аутоантител и цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к сложному каскаду иммунологических реакций с выделением большого количества цитокинов, поддерживающих воспаление и вызывающих боль [49]. При иммуногистохимическом исследовании материалов грыжи диска, полученных при операции у лиц с люмбоишиалгией, был установлен высокий уровень фосфолипазы A₂, воспалительных ИЛ, хемокинов, матриксных металлопротеиназ разных групп [48, 50].

В ходе наблюдения за 110 пациентами с корешковой болью в течение года было показано, что плохой прогноз выздоровления коррелировал с высоким уровнем ИЛ-6, при

этом не было получено корреляции с морфологическими изменениями состояния грыжи диска по данным МРТ [51]. Активация периферических ноцицепторов в структурах межпозвоночного диска формирует ноцицептивный компонент болевого синдрома, а компрессия и воспаление корешка – невропатический.

Корешковая симптоматика, обусловленная диско-радикулярным конфликтом, регрессирует без нейрохирургического вмешательства у 95% больных в сроки от 1 до 12 мес [52]. В регрессе клинической симптоматики основное значение имеют два фактора: уменьшение воспаления и размеров грыжи диска. При этом снижение клинической симптоматики опережает сокращение размеров грыжи. По данным исследования М.Маски и соавт. (2014 г.), 53 пациента с секвестрированными грыжами диска имели клиническое улучшение в среднем в течение $1,33 \pm 1,34$ мес, а радиографический регресс грыжи – в сроки $9,27 \pm 13,32$ мес. Сделан вывод о том, что больные с секвестрированными грыжами в отсутствие показаний для экстренного нейрохирургического вмешательства имеют лучшие шансы на успех консервативной терапии, что, вероятно, связано с воспалительной реакцией против свободного фрагмента [53].

По данным систематического обзора С.Сию и соавт. (2014 г.), показатель спонтанной регрессии составил 96% для секвестрации диска, 70% – для экструзии, 41% – для протрузии. При этом показатель полного разрешения грыжи диска был максимален для секвестрированного диска и составил 43% [54]. В ходе проспективного наблюдения J.Martínez-Quiñones и соавт. группы из 858 пациентов нейрохирургического отделения спонтанный регресс грыжи диска имел место в 33 случаях [55]. Y.Yukawa и соавт. в течение 30 мес наблюдали 30 больных с диско-радикулярным конфликтом, пролеченных консервативно. Оценивались клинический статус и морфологические изменения в динамике, проведена серия МРТ (в среднем 4,4). Большинство клинических проявлений регрессировало в течение года, что соотнеслось с уменьшением размера грыжи диска в среднем на 15% в сагитальной и 18% в аксиальной плоскости, которое продолжалось и в сроки более года. При этом отмечалось усиление дегенеративных процессов [56]. При повторном исследовании 38 лиц с радикулярными болями объем грыжи диска уменьшался в 40% наблюдений, при этом вещество диска в эпидуральном пространстве подвергалось большему регрессу, чем в подвязочном, что может быть соотнесено с более богатым кровоснабжением эпидурального пространства [57].

При иммуногистохимическом исследовании в экспериментальной модели грыжи диска было обнаружено повышение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β в 1-е сутки, которые активируют выработку моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 на 3-и сутки. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 способствует активной инфильтрации макрофагами уже на 3-и сутки, что содействует регрессу грыжи через 12 нед [58]. Резорбция фрагментов грыжи диска, по данным иммунологических исследований, обусловлена каскадом воспалительных реакций. Считается, что воспалительные цитокины, такие как ФНО- α , стимулируют выработку хемокинов, металлопротеиназ (особенно металлопротеиназы 7-го типа, вызывающей растворение коллагена), факторов неоангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов), что обеспечивает усиление фагоцитоза и резорбции фрагментов грыжи диска [11, 47, 59].

Экспертная группа NASS опубликовала в 2012 г. первое научно обоснованное руководство по диагностике и лечению грыжи диска с симптомами радикулопатии. В нем подчеркивается, что состояние большинства пациентов улучшается со временем, независимо от терапии грыжи диска часто регрессируют со временем, однако в ряде случаев уменьшения размеров грыжи диска и улучшения клинической симптоматики не наблюдается. Для клиниче-

ской диагностики грыж диска поясничного отдела позвоночника с радикулопатией рекомендованы исследование мышц пораженного миотомы, чувствительности, а также прямой и перекрестный симптом Ласега (класс рекомендаций: А). Целесообразно сравнение симптома Ласега в положении сидя и лежа (класс рекомендаций: В). Недостаточно доказательств, чтобы принять решение о рекомендации использования кашлевой пробы, теста с гиперэкстензией, теста натяжения бедренного нерва (симптом Вассермана), теста падающей ноги, оценки объема движений в поясничном отделе позвоночника или отсутствия рефлексов (класс рекомендаций: I – недостаточные доказательства).

МРТ рассматривается как наиболее подходящий неинвазивный метод дополнительной диагностики у пациентов, анамнез и клиническое обследование которых подтверждают развитие грыжи диска с явлениями радикулопатии. При наличии противопоказаний для проведения МРТ или отсутствии изменений показано проведение компьютерной томографии или компьютерно-томографической миелографии (класс рекомендаций: А).

Методы электродиагностики могут быть использованы только в неясных случаях для исключения коморбидного поражения в сочетании с учетом данных нейровизуализации. Метод соматосенсорных вызванных потенциалов не является специфичным для диагностики компрессии корешков, но может быть полезен для исключения поражения спинального или других уровней поражения, приводящего к нарушению чувствительности. Методы электромиографии, электронейромиографии, включая исследование F-волны, H-рефлекса, имеют ограниченную информативность в диагностике радикулопатий (класс рекомендаций: В).

Терапия дискогенной (аксиальной) боли

Лечение центральной дискогенной боли проводится по принципам, определенным в Европейском и Североамериканском руководствах по лечению острых и хронических неспецифических болей в спине [2, 5, 6, 35]. Важным становится правильное информирование пациента о причинах заболевания, эффективных методах лечения и высокой вероятности быстрого разрешения боли. Показана ранняя активизация больных с поддержанием уровня повседневной активности. Следует избегать необоснованного проведения нейровизуализации или других параклинических исследований. Важно оценить выраженность боли и неврологического дефицита на начальном этапе терапии, потенциальный успех и возможные риски. Врач должен выбирать препараты с доказанным эффектом с учетом возможного побочного действия.

Препаратами 1-й линии считались парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2, 4–6, 31]. Однако недавние рандомизированные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования не показали отличия эффективности парацетамола от плацебо при терапии острой БС [32, 33], поэтому в настоящее время препаратами выбора считаются НПВП. По результатам Кохрановского обзора, включавшего 65 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и 11 237 пациентов в целом, назначение НПВП – достоверно эффективная терапия в уменьшении острой неспецифической боли в нижней части спины, при этом препараты из группы НПВП не отличаются между собой по эффективности [34]. НПВП эффективны в терапии боли и у пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины, но из-за возможных побочных эффектов (со стороны желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы) рекомендуется принимать их при обострении боли и в течение короткого периода времени (до 3 мес; уровень доказательности: А) [35, 36].

Все НПВП делятся на неселективные ингибиторы циклооксигеназы – ЦОГ (диклофенак, индометацин, кетопрофен, напроксен, ибупрофен и др.), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид) и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы). Выбор НПВП и способ его введения определяются индивидуально. Все НПВП относительно сходны по своему обезболивающему, противовоспалительному эффекту и профилю побочных явлений. При назначении НПВП важно учитывать профиль безопасности препарата, что особо актуально для пожилых пациентов с сопутствующими патологиями. С особой осторожностью НПВП применяют у лиц с язвенной болезнью желудка в анамнезе, при малейшем подозрении на боли в животе, грудном отделе, обусловленные поражением желудочно-кишечного тракта, целесообразны проведение гастроскопии, использование гастропротекторов. При применении традиционных неселективных ингибиторов ЦОГ чаще встречаются гастроинтестинальные осложнения. Среди селективных препаратов в лечении скелетно-мышечных болей хорошо зарекомендовал себя мелоксикам (Артрозан®) [37]. Мелоксикам (Артрозан®) – относительно новый НПВП, обладающий селективностью в отношении ЦОГ-2, что подтверждено использованием разных стандартных методов *in vitro* и *in vivo* и объясняет высокий профиль гастроинтестинальной безопасности. В доклинических исследованиях на классических моделях острого и хронического воспаления установлено, что мелоксикам обладает ярким противовоспалительным, обезболивающим и антипиретическим действием. Клиническая эффективность и безопасность мелоксикама изучена более чем в 230 клинических исследованиях, в которых принимали участие более 30 тыс. больных. При назначении мелоксикама внутрь в дозе 7,5 мг в день пациентам с остеоартрозом и в дозе 15 мг при хронических воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит) лечебный эффект не уступает традиционным НПВП, а гастроинтестинальная переносимость превосходит эти препараты. Данные основных контролируемых исследований свидетельствуют о сходной эффективности, но более высокой безопасности мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном [71, 72]. В отличие от высокоселективных коксибов при применении мелоксикама меньше риск развития сердечно-сосудистых осложнений. По результатам клинических исследований (C.Chan и соавт., 2009) риск развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений для некоторых коксибов выше по сравнению с другими НПВП. При применении мелоксикама риск поражения печени очень низкий [73].

При недостаточной эффективности НПВП возможно добавление миорелаксантов. В зарубежных рекомендациях при интенсивных болях предлагается использование короткого (до 2–4 нед) курса опиоидов как препаратов резервной линии при неэффективности других медикаментозных средств. Главная опасность опиоидов состоит в развитии привыкания. Учет возможных показаний и рисков всегда проводится индивидуально [6, 36, 38].

В Европейских рекомендациях (2006 г.) антидепрессанты рекомендованы для лечения хронических неспецифических БС, при этом указывается, что антидепрессанты с норадренергическим и двойным норадренергическим и серотонинергическим действиями эффективны в облегчении боли в сравнении с плацебо (уровень доказательности: А), но не действенны в улучшении повседневной активности, функционального статуса и трудоспособности (уровень доказательности: В) [35]. Однако в последующих обзорах отмечено, что нет достаточного количества данных, доказывающих их результативность в уменьшении боли, улучшении настроения и функционального статуса. Это не относится к больным с сочетанной депрессией, где

терапия антидепрессантами может давать клинический эффект [35, 39].

Препаратом выбора для лечения нейропатической боли при корешковом синдроме является габапентин (Конвалис®).

Традиционно назначаются витамины группы В. Антиноцицептивный и противовоспалительный эффекты витаминов группы В подтверждены экспериментально на моделях химически и термически индуцируемой боли [62, 63]. На лабораторных моделях боли показано, что витамины группы В способны усиливать эффекты анальгетиков [64, 65]. Имеются данные, что витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂, способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов и таламуса [66]. Экспериментально обнаружено также, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина 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 [67–69].

В исследовании О.С.Левина и И.А.Мосейкина оценили краткосрочную и долгосрочную эффективность комплекса витаминов группы В в группе больных с дискогенной радикулопатией. Одной группе пациентов проводилось лечение диклофенаком, а другой группе — комбинацией диклофенака и комплекса витаминов группы В (10 инъекций с переходом на пероральный прием в течение 2 нед). Диклофенак вводился инъекционно в течение 10 дней (75 мг/сут), а затем использовался прием препарата внутрь. На фоне комбинированной терапии отмечались более частый эффект (49% против 43%), ускоренное снижение интенсивности спонтанных болей и увеличение подвижности. Интервью с больными через 3 мес показало, что болевой синдром отсутствовал или был минимальным у 63% больных из группы комбинированной терапии и у 50% больных из группы, получавшей только диклофенак [70].

Удобной и эффективной формой, применяемой в клинической практике, является отечественный препарат Комбилипен® (ОАО «Фармстандарт»). В ампуле Комбилипена содержится 2 мл раствора для инъекций следующего состава: 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20 мг местного анестетика — лидокаина гидрохлорида, который обеспечивает безболезненность инъекции и усиление действия за счет проводникового эффекта. Препарат Комбилипен® назначают внутримышечно глубоко по 2 мл ежедневно в течение 5–10 дней с переходом в дальнейшем на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2 нед). Пероральной формой комплексного препарата витаминов группы В является Комбилипен® табс (ОАО «Фармстандарт»). В его состав входит бенфотиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 2 мкг. Бенфотиамин — жирорастворимая форма витамина В₁, которая за счет своих липофильных свойств обеспечивает большую биодоступность тиамин и позволяет достигнуть лечебной концентрации витамина В₁ в крови и нервных клетках (Loew, 1996). Препарат принимают по 1 таблетке 1–3 раза в сутки не более 4 нед.

Пациентам, не ответившим на начальную терапию, рекомендовано добавление немедикаментозной терапии с доказанным эффектом. Для острых болей — мануальная терапия, для подострой и хронической — интенсивная мультидисциплинарная реабилитация, гимнастика, иглоукалывание, массаж, занятия йогой, когнитивно-поведенческая терапия [2, 5, 6, 35].

Имеются противоречивые данные по использованию методов высокочастотной абляции, внутридискового введения метиленового синего, глюкокортикоидов, внутридисковой электротермальной терапии, озонотерапии, нуклеопластики, биактопластики в лечении дискогенных болей [40–42]. В нескольких систематических обзорах с метаанализом по результатам качественно проведенных исследований не выявлено достоверных отличий при сравнении результатов оперативной терапии с применением стабилизирующих систем и консервативного лечения с активной реабилитацией у пациентов с хроническими дискогенными болями [43–45].

Немедикаментозная терапия

Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование физиотерапии или лечебной физкультуры в качестве самостоятельного способа лечения грыж диска поясничного отдела позвоночника с радикулопатией (класс рекомендаций: I – недостаточно доказательств). Однако, по общему мнению рабочей группы, ограниченный курс упражнений – это возможность для пациентов с легкими и умеренными симптомами радикулопатии (консенсус рабочей группы).

Мануальная терапия – возможна для симптоматического лечения лиц с радикулопатией (класс рекомендаций: C).

Отсутствуют достаточные доказательства использования электростимуляции, лазера, ультразвука, вытяжения или иглоукалывания для терапии грыж диска поясничного отдела позвоночника с радикулопатией (класс рекомендаций: I – недостаточно доказательств).

Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование внутривенного введения глюкокортикоидов, ингибиторов 5-HT_{2A}-рецепторов, производных аргинина, амитриптилина для терапии грыж диска поясничного отдела позвоночника с радикулопатией (класс рекомендаций: I – недостаточно доказательств).

Учитывая роль аутоиммунного воспаления и особенно ФНО-α в патогенезе заболевания, были предприняты попытки лечения с использованием ингибиторов ФНО-α [60]. Однако в ходе исследований эффективность этого подхода не подтвердилась, был сделан вывод, что ингибиторы ФНО-α предположительно не приносят пользы в терапии грыж диска поясничного отдела позвоночника с радикулопатией (класс рекомендаций: B).

Малоинвазивные методики

Применение консервативного лечения и малоинвазивных методик обеспечивает функциональное улучшение у большинства пациентов с дискогенной радикулопатией (класс рекомендаций: B).

Эпидуральное введение кортикостероидов рекомендовано для лечения пациентов с дискогенной радикулопатией, показана их высокая эффективность на ранних сроках в 2–4 нед (класс рекомендаций: A). Отсутствуют данные по 12-месячной эффективности, не определены оптимальная частота и количество инъекций, отсутствуют убедительные данные по сравнению эффективности и безопасности разных методик блокад (каудальной, трансфораминальной или интерламинарной). Проведение эпидуральных блокад с рентгеноконтрастированием повышает точность данных манипуляций (класс рекомендаций: A). Прогноз при выполнении эпидуральных блокад определяется не типом грыж, а степенью корешковой компрессии, эта манипуляция менее эффективна при высоких степенях компрессии корешковых структур.

Из малоинвазивных манипуляций на позвоночнике эндоскопическая чрескожная дискэтомия и автоматическая чрескожная дискэтомия могут рассматриваться как вариант лечения (класс рекомендаций: C). Требуется тщательный отбор больных для данных манипуляций, чтобы со-

кратить период послеоперационной нетрудоспособности и использования опиоидов в сравнении с открытой дискэтомией. Наибольшую эффективность этот вариант лечения показал в группе больных до 40 лет, при продолжительности симптомов радикулопатии менее 3 мес.

Нет убедительных доказательств, подтверждающих эффективность внутридискового введения озона, холодноплазменной декомпрессии диска или нуклеопластики, внутридискового введения физиологического раствора под высоким давлением, чрескожной электротепловой декомпрессии.

Нейрохирургическое лечение

Оптимальными сроком проведения операций считается продолжительность симптомов радикулопатии от 6 мес до 1 года, что обеспечивает быстрое улучшение и хороший долгосрочный прогноз. Проведение операции в сроки до 6 мес показано пациентам с тяжелыми симптомами радикулопатии, при этом моторный дефект в зоне иннервации корешка не определяет срочность операции (класс рекомендаций: B).

В систематическом обзоре A.Sabnis, A.Diwan (2014 г.) были проанализированы данные нескольких исследований, проведенных с целью выяснения влияния срока проведения операции на исход люмбоишалгии. Два высококачественных исследования (уровень A) не выявили разницы между сроком проведения операции и исходом заболевания, в то же время 10 из 12 исследований среднего качества (уровень B) обнаружили, что длительный предоперационный период ухудшает прогноз [61].

При тяжелых формах радикулярного поражения дискэтомия обеспечивает более эффективное облегчение симптомов по сравнению с консервативными или малоинвазивными методами терапии. Среднесрочный прогноз (1–4 года) у пациентов с тяжелыми проявлениями радикулопатии, перенесших операцию, лучше, чем в такой же группе лечившихся консервативно или малоинвазивными методами; однако в 23–28% случаев сохраняется хроническая боль в ноге. В менее тяжелых случаях эффективность обоих методов в краткосрочном и долгосрочном периодах не отличалась (класс рекомендаций: B). Наличие положительного симптома Ласега до операции коррелирует с лучшим исходом операции (класс рекомендаций: B).

Результаты хирургического лечения хуже у пациентов с наличием тревожно-депрессивных расстройств до операции (класс рекомендаций: B).

Нет достаточных доказательств влияния продолжительности симптомов до операции на прогноз у лиц с синдромом компрессии корешков конского хвоста.

Нет достаточных доказательств за или против использования мануальной терапии как альтернативы дискэтомии при дискогенных радикулопатиях.

Отсутствуют доказательства эффективности внутриоперационных аппликаций глюкокортикоидов и фентанила для уменьшения послеоперационных болей в долгосрочном периоде (класс рекомендаций: B). Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование фиксирующих систем при грыжах диска с явлениями радикулопатии.

При сравнении разных методик нейрохирургического вмешательства не получено достоверных данных по их отличиям в клинической эффективности, безопасности, прогнозе и экономической эффективности [46].

Литература/References

1. Gaunt A, Herring S, O'Connor F. Caring for patients who have acute and subacute low back pain. CME bulletin 2008; 7 (2): 1–8.
2. Van Tulder M, Becker A, Trudy B et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. Eur Spine J 2006; 15 (Suppl. 2): S169–S191.

3. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Podchufarova E.V., Iakhno N.N. Bol' v spine. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
4. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Лечение неспецифических болей в спине в амбулаторной практике. Справ. поликлин. врача. 2013; 1: 48–51. / Parfenov V.A., Gerasimova O.N. Lechenie nespetsificheskikh bolei v spine v ambulatornoi praktike. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 1: 48–51. [in Russian]
5. Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and treatment of low-back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147 (7): 478–91.
6. Koes B, Van Tulder M, Chung-Wei CL. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010; 19: 2075–94 for Clinical Management of Chronic Spinal Pain. *Pain Physician* 2009; 12: E225–E264.
7. Hensche N, Maher CG, Refshauge KM et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patient presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60 (10): 3072–80.
8. Zhang Y et al. Clinical diagnosis for discogenic low back pain. *Intern J Biol Sci* 2009; 5 (70): 647.
9. DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med* 2011; 12: 224–33.
10. Van Tulder K. Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ* 2007; 334: 1313.
11. Haro H. Translational research of herniated discs: current status of diagnosis and treatment. *J Orthopaedic Sci* 2014; 19 (40): 515–20.
12. Kim SJ, Lee TH, Lim SM. Prevalence of disc degeneration in asymptomatic Korean subjects. Part 1: lumbar spine. *J Korean Neurosurg Soc* 2013; 53 (1): 31–8.
13. Perez FA, Jarvik JG. Evidence-based imaging and effective utilization: lessons in neuroradiology. *Neuroimaging Clin N Am* 2012; 22 (3): 467–76.
14. Steffens D, Hancock MJ, Maher CG et al. Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systematic review. *Eur J Pain* 2014; 18 (6): 755–65.
15. Fardon DF et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J* 2014; 14 (11): 2525–45.
16. Mysliwiec LW et al. MSU classification for herniated lumbar discs on MRI: toward developing objective criteria for surgical selection. *Eur Spine J* 2010; 19 (70): 1087–93.
17. Van Rijn JC, Klemetsen N, Reitsma JB et al. Symptomatic and asymptomatic abnormalities in patients with lumbosacral radicular syndrome: Clinical examination compared with MRI. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108 (6): 553–7.
18. Bogduk N et al. Why I pursue discogenic pain. *International Spine* 2005; 15–27.
19. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10 (1): 44–56.
20. Takahashi K, Aoki Y, Ohtori S. Resolving discogenic pain. *Eur Spine J* 2008; 17 (Suppl. 4): 428–31.
21. Aoki Y, Nakajima A, Ohtori S et al. Increase of nerve growth factor levels in the human herniated intervertebral disc: can annular rupture trigger discogenic back pain? *Arthritis Res Ther* 2014; 16 (4): R159.
22. Ohtori S, Inoue G, Miyagi M, Takahashi K. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models. *Spine J* 2014; S1529–9430 (14).
23. Lama P, Le Maître CL, Dolan P et al. Do intervertebral discs degenerate before they herniate, or after? *Bone Joint J* 2013; 95-B (8): 1127–33.
24. Malik KM, Cohen SP, Walega DR, Benzon HT. Diagnostic criteria and treatment of discogenic pain: a systematic review of recent clinical literature. *Spine J* 2013; 13 (11): 1675–89.
25. Hancock MJ, Maher CG, Latimer J, Bogduk N. Systematic review of tests to identify the disc, SIJ or facet joint as the source of low back pain. *Eur Spine J* 2007; 16 (10): 1539–50.
26. Sugiyama K, Tonogai I, Matsuura T. Discoscopic findings of high signal intensity zones on magnetic resonance imaging of lumbar intervertebral discs. *Case Rep Orthop* 2014; 2014: 245952.
27. Sheng-Yun L, Letu S, Jian C et al. Comparison of Modic Changes in the Lumbar and Cervical Spine, in 3167 Patients with and without Spinal Pain. *PLoS One* 2014; 15: 9 (12).
28. Albert HB, Lambert P, Rollason J et al. Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae? *Eur Spine J* 2013; 22 (4): 690–6.
29. Urquhart DM, Zheng Y, Cheng AC et al. Could low-grade bacterial infection contribute to low back pain? A systematic review. *BMC Med* 2015; 13 (1): 13.
30. Yrjölä M, Tervonen O, Vanharanta H. Ultrasonic imaging of lumbar discs combined with vibration pain provocation compared with discography in the diagnosis of internal annular fissures of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21: 571–5.
31. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J* 2010; 10 (6): 514–29.
32. Wood H. Pain: Paracetamol is not superior to placebo for acute low back pain. *Nat Rev Neurol* 2014; 10 (9): 486.
33. Williams CM, Maher CG, Latimer J et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; pii: S0140-6736(14)60805-9.
34. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000396.
35. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S192–300.
36. White AP, Arnold PM, Norvell DC et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36 (21 Suppl.): S131–43.
37. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Хозова А.А. и др. Эффективность применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 9 (2): 41–5. / Batsheva T.T., Otcheskaia O.V., Khozova A.A. i dr. Effektivnost' primeneniia kombinatsii preparatov artrozana i kombilipena u patsientov s ostroi bol'iu v nizhnei chasti spiny. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 9 (2): 41–5. [in Russian]
38. Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs* 2010; 70 (4): 387–402.
39. Kassir A. Antidepressants to Treat Nonspecific Low Back Pain. *Am Fam Physician* 2008; 78 (1): 51–2.
40. Leggett LE, Soril LJ, Lorenzetti DL et al. Radiofrequency ablation for chronic low back pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Pain Res Manag* 2014; 19 (5): e146–53.
41. Lu Y, Guzman JZ, Purmessur D et al. Nonoperative management of discogenic back pain: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39 (16): 1314–24.
42. Kallewaard JW, Terheggen MA, Groen GJ. Discogenic low back pain. *Pain Pract* 2010; 10 (6): 560–79.
43. Wang X, Wanyan P, Tian JH, Hu L. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2014.
44. Bydon M1, De la Garza-Ramos R, Macki M et al. Lumbar fusion versus nonoperative management for treatment of discogenic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Spinal Disord Tech* 2014; 27 (5): 297–304.
45. Saltychev M, Eskola M, Laimi K. Lumbar fusion compared with conservative treatment in patients with chronic low back pain: a meta-analysis. *Int J Rehabil Res* 2014; 37 (1): 2–8.
46. Kreiner DS et al. Diagnosis and Treatment of Lumbar Disc Herniation with Radiculopathy. 2012.
47. Sun Z, Xu-Hong ZM. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (6): 1009–14.
48. Stafford MA, Peng P, Hill DA. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *Br J Anaesth* 2007; 99 (4): 461–73.
49. Sun Z. et al. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (6): 1009.
50. Weiler C, Nerlich AG, Bachmeier BE, Boos N. Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30 (1): 44–53.
51. Schistad EI, Espeland A, Pedersen LM et al. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. *Eur J Pain* 2014; 18 (10): 1394–401.
52. Legrand E, Bouvard B, Audran M et al. Spine Section of the French Society for Rheumatology. Sciatica from disc herniation: Medical treatment or surgery? *Joint Bone Spine* 2007; 74 (6): 530–5.
53. Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M. Spontaneous regression of sequestered lumbar discherniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 120: 136–41.
54. Chiu CC, Chuang TY, Chang KH et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil* 2014.
55. Martínez-Quiñones JV, Aso-Escario J, Consolini F, Arregui-Calvo R. Spontaneous regression from intervertebral disc herniation. Propos of a series of 37 cases. *Neurocirugia (Astur)* 2010; 21 (2): 108–17.
56. Yukawa Y, Kato F, Matsubara Y et al. Serial magnetic resonance imaging follow-up study of lumbar disc herniation conservatively treated for average 30 months: relation between reduction of herniation and degeneration of disc. *J Spinal Disord* 1996; 9 (3): 251–2.

57. Mochida K, Komori H, Okawa A. Regression of cervical discherniation observed on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23 (9): 990–5.
58. Yoshida M, Nakamura T, Sei A et al. Intervertebral disc cells produce tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, and monocyte chemoattractant protein-1 immediately after herniation: an experimental study using a new hernia model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30 (1): 55–61.
59. Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc. *J Orthop Res* 2004; 22 (4): 895–900.
60. Karppinen J et al. Tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, infliximab, used to manage severe sciatica. *Spine* 2003; 28 (8): 750–3.
61. Sabnis AB, Diwan AD. The timing of surgery in lumbar disc prolapse: A systematic review. *Indian J Orthop* 2014; 48 (2): 127–35.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Vetter G, Bruggemann G, Letko M et al. Verkürzung der Diclofenac-therapie gegen Diclofenac 50 mg plus B-vitamine, bei schmerzhaften wirbelsäulenerkrankungen mit degenerativen Veränderungen. *Z Rheumatol* 1988; 47: 351–62.
66. Franca DS, Souza AL, Almeida KR et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421: 157–64.
67. 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.
68. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast* 2013; 2013: 424651.
69. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *Рус. мед. журн.* 2008; 16: (Спецвыпуск): 35–9. / Danilov A.B. Prime-nenie vitaminov gruppy V pri boliakh v spine: novye anal'getiki? *Rus. med. zhurn.* 2008; 16: (Spetsvypusk): 35–9. [in Russian]
70. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2009; 10: 30–5. / Levin O.S., Moseikin I.A. Kompleks vitaminov gruppy v lechenii diskogennoi poiasnichno-kresttsovoi radikulopatii. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 2009; 10: 30–5. [in Russian]
71. Fleischmann R, Iqbal I, Slobodin G. Meloxicam et al. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (10): 1501–12.
72. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment Br J Rheumatol.* 1998; 37 (9): 937–45.
73. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Hepatic Toxicity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Arthritis Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 489–98.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Исайкин Алексей Иванович – доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, куратор отд-ния боли и заболеваний периферической нервной системы Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова. E-mail: alexisa68@mail.ru

Черненко Олег Анатольевич – зав. отд-нием боли и заболеваний периферической нервной системы Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова

Иванова Мария Алексеевна – врач-ординатор отд-ния боли и заболеваний периферической нервной системы Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова

Стищенко Александр Николаевич – врач-ординатор отд-ния боли и заболеваний периферической нервной системы Клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова

Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани

А.В.Погожева[✉]

ФГБНУ НИИ питания. 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

В настоящее время весьма актуальной является проблема дефицита макро- и микроэлементов, который способствует развитию разных патологических состояний, в том числе остеопороза и остеопении. В обзоре рассмотрены результаты клинических и экспериментальных исследований, доказывающие необходимость алиментарной коррекции дефицита макро- и микроэлементов с помощью применения витаминно-минеральных комплексов, содержащих остеотропные минералы (магний, цинк, медь, марганец, бор), для профилактики и лечения остеопении и остеопороза.

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, остеотропные макро- и микроэлементы.

[✉]allapogozheva@yandex.ru

Для цитирования: Погожева А.В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани.

Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 61–65.

The value of food macro- and micronutrients in optimizing bone mineral density

A.V.Pogozheva[✉]

Institute of Nutrition. 109240, Russian Federation, Moscow, Ust'inskii proezd, d. 2/14

At the present time, the shortage of macro- and microelements, which contributes to the development of various pathological conditions, including osteoporosis and osteopenia is a very topical problem. In this review the results of clinical and experimental studies that prove the necessity of nutritional deficiency correction of macro- and micronutrients through the use of vitamin-mineral complexes containing osteotrophic minerals (magnesium, zinc, copper, manganese, boron) for the prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis are presented and discussed.

Key words: osteopenia, osteoporosis, bone mineral density, osteotrophic macro- and microelements.

[✉]allapogozheva@yandex.ru

For citation: Pogozheva A.V. The value of food macro- and micronutrients in optimizing bone mineral density. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 61–65.

По определению Всемирной организации здравоохранения остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и риска переломов.

Факторы риска остеопороза и связанных с ним переломов костей подразделяют на немодифицируемые (генетические) и модифицируемые (низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление кофе, табакокурение, недостаточная масса тела, сильно редуцированные диеты, а также ряд алиментарных факторов). Согласно современным представлениям генетические факторы, определяющие варибельность минеральной плотности костной ткани (МПКТ), составляют 75–80%, тогда как на долю экзогенных факторов приходится 20–25% [1–6].

Генетические факторы

Вклад генетических факторов в развитие остеопороза составляет примерно 75–80%. Индивидуальные различия МПКТ связаны с существованием 5 разных аллельных вариантов гена рецептора витамина D (VDR), который посредством связывания $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ влияет на резорбцию костной ткани и увеличивает абсорбцию кальция. Со сниженной МПКТ и увеличенным риском переломов у женщин ассоциируется и ТТ-генотип полиморфизма гена C677T метилентетрагидрофолатредуктазы, катализирующей превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат. Помимо этого показано влияние полиморфизма гена рецептора эстрогенов, в том числе и в сочетании с полиморфизмом гена рецептора витамина D на МПКТ у женщин в постменопаузе [10, 11, 14].

Алиментарные факторы

Алиментарные (пищевые) факторы могут существенно воздействовать на генетическую программу остеогенеза.

По данным ФГБНУ «НИИ питания» при оценке фактического питания распространенность такого алиментарного фактора риска развития остеопороза, как неоптимальное

(менее 1:1) соотношение кальция и фосфора в рационе, составила 88%, избыточное потребление натрия отмечалось у 85% пациентов, сниженное потребление кальция, витаминов С, D, А и В₂ – у 19, 27, 56, 59 и 82% соответственно [5, 6].

Установлено, что рационы с низким содержанием белка приводят к снижению МПКТ за счет уменьшения всасывания кальция в кишечнике. Повышенный уровень гомоцистеина относят к факторам риска развития остеопоротических переломов, поскольку он отрицательно коррелирует с МПКТ [15, 16].

При низком потреблении витамина В₂ риск переломов у женщин, гомозиготных по Т-генотипу и имеющих повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови, в 1,8 и 2,6 раза выше по сравнению с теми, кто имеет СС-генотип. Проявление полиморфизма гена C677T метилентетрагидрофолатредуктазы также зависит и от обеспеченности организма фолиевой кислотой, витаминами В₁₂ и В₆ [15].

Для усвоения кальция совершенно необходимо присутствие витамина D: он нейтрализует действие разных антикальцинирующих веществ, является регулятором фосфорно-кальциевого обмена. Хорошими источниками витамина D являются молоко, печень, яйца, салат-латук. В качестве пищевых добавок желателно вводить в рацион питания жир, содержащийся в печени трески или палтуса. Дефицит витамина D приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике, повышению уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови, нарушению процессов ремоделирования и минерализации костной ткани [12].

Уровень витамина К в сыворотке крови положительно коррелирует с МПКТ. Значение витамина С в остеогенезе определяется его ролью в синтезе и созревании коллагена, а также в образовании в печени транспортной формы витамина D – 25-гидроксивитамина D (25-OHD) и в почках – активных гормональных форм этого витамина: 1,25-дигидроксивитамина D – 1,25(OH)₂D и 24,25-дигидроксивитамина D – 24,25(OH)₂D. Установлена прямая корреляция между потреблением витаминов В₆ и В₂ и минеральной плотностью шейки бедренной кости [16]. Показано, что

как недостаток, так и избыток витамина А (при потреблении более 1500 мкг/сут) в рационе приводит к двукратно-му увеличению риска перелома бедренной кости [13].

Определенную роль в развитии этого заболевания играют эстрогены. Их недостаток вызывает повышение уровня цитокинов (интерлейкин-1, 2 и фактор некроза опухоли α) и снижение уровня остеопротегерина, вовлеченных в механизмы потери костной ткани и атерогенеза. Природные биологически активные вещества класса фитоэстрогенов (изофлавоны), как и эндогенные эстрогены, увеличивают общее количество кальция, удерживаемого в костной ткани, снижают активность остеокластов, резорбирующих кость [7].

Макро- и микроэлементы

Однако наиболее важным для поддержания МПКТ является обеспеченность организма макро- и микроэлементами. Полноценное и сбалансированное питание является одним из главных факторов их адекватного поступления в организм.

В организм человека с пищей поступает большое количество биологически активных веществ. Ряд веществ – макро- и микроэлементы – входят в состав гормонов, витаминов, ферментов. Они необходимы для роста (цинк, марганец, йод), кроветворения (железо, медь, цинк, кобальт), синтеза соединительной ткани (медь) и костей (кальций), играют ключевую роль в ингибировании и катализировании ряда важнейших биохимических процессов.

При патологии костной системы (остеопения, остеопороз) особое значение придается таким эссенциальным макро- и микроэлементам, как магний, медь, цинк, марганец, и условно-эссенциальному бору. При этом медь, марганец и цинк являются кофакторами ферментов, ответственных за синтез коллагена и гликозаминогликанов, и непосредственно участвуют в синтезе костного матрикса [17].

В таблице представлены нормы физиологических потребностей и пищевые источники остеотропных макро- и микроэлементов для взрослого населения [18].

Кальций

В организме человека содержится около 1000 г кальция, из них около 99% (в форме гидроксиапатита) – в скелете и 1% – во внеклеточной жидкости и мягких тканях [2]. Поддержание положительного баланса кальция зависит от интенсивности его всасывания в кишечнике, которое регулируется активными метаболитами витамина D [19]. Отрицательный баланс кальция может быть вследствие его глубокого дефицита в пище, низкого уровня паратиреоидного гормона или витамина D. Во внеклеточной жидкости содержание кальция поддерживается на постоянном уровне, что при недостаточном поступлении его с рационом обеспечивается усилением резорбции костной ткани за счет

прогрессирующей остеопении [19, 20]. Увеличение употребления пищевых источников кальция способствует предотвращению резорбции кости, достижению положительного кальциевого баланса и усилению антирезорбтивного эффекта эстрогенов [21].

Известно, что недостаточное потребление кальция в период роста организма приводит к снижению пика костной массы и в дальнейшем может стать причиной риска переломов даже у молодых лиц, может приводить к уменьшению пиковой массы костей на 5–10%, что увеличивает частоту перелома шейки бедра в зрелом возрасте на 50%. Высокое потребление кальция уменьшает потерю костной массы и риск остеопороза у пожилых людей [2, 22].

Было показано, что среди лиц, употреблявших кальций более 765 мг/сут, частота переломов бедра на 60% ниже, чем при потреблении менее 470 мг/сут. В то же время оказалось, что поступление с рационом кальция у пациентов с остеопорозом было даже несколько выше, чем у лиц моложе 50 лет с низким риском развития этого заболевания [23], что, возможно, было обусловлено дополнительным употреблением биологически активных добавок к пище, содержащих соли кальция.

Самым легкоусвояемым является кальций молока и молочных продуктов (см. таблицу). Для удовлетворения суточной потребности в кальции достаточно употреблять ежедневно 0,5 л молока или 100 г сыра. Из растительных продуктов он усваивается значительно меньше, чем из молока, например из моркови – только 13,4%.

Фосфор

Известно, что избыточное содержание в пище неорганических фосфатов затрудняет всасывание кальция. Как видно из таблицы, оптимальным для всасывания и усвоения кальция является его соотношение с фосфором (Са:Р) в пределах, близких к 1:0,8 [18]. Соотношение, близкое к оптимальному, имеется только в молоке и молочных продуктах, а также в некоторых овощах, ягодах и фруктах. Во всех остальных пищевых продуктах это соотношение сильно сдвинуто в сторону фосфора. Поэтому при преобладании в рационе мясных продуктов и хлеба отношение Са:Р может сильно отличаться от оптимального. Избыточное потребление фосфора с одновременным небольшим количеством кальция в диете приводит к вторичному повышению уровня паратиреоидного гормона и повышению костной резорбции. Таким образом, более важной характеристикой рациона является отношение кальция к фосфору, нежели потребление самого фосфора [24, 25].

Наряду с этим известно, что к снижению МПКТ приводит дефицит в пище остеотропных минералов – магния, марганца, цинка, меди, бора и др.

Магний

Основным депо магния является костная ткань. Магний необходим для нормального протекания множества био-

Нормы физиологических потребностей и пищевые источники остеотропных макро- и микроэлементов

Показатели	Нормы потребления, мг/сут	Пищевые источники
<i>Макроэлементы</i>		
Кальций	1000–1200	Сыр, творог, молоко, кисломолочные продукты, яйца, бобовые (фасоль, соя), орехи (миндаль), злаки, кунжут, капуста, ботва молодой репы, салат-латук, фасоль
Фосфор	800	Сыр, бобовые, крупы, рыба, хлеб, яйца, птица, мясо, грибы, орехи
Магний	400	Крупы, рыба, соя, мясо, яйца, хлеб, бобовые (горох, фасоль и т.д.), орехи, курага, брокколи, бананы, сине-зеленые водоросли, семена, все необработанные злаки, отруби
<i>Микроэлементы</i>		
Цинк	12,0	Мясо, рыба, субпродукты, яйца, бобовые, семечки тыквенные, отруби пшеницы
Медь	1,0	Мясо, морепродукты, орехи, зерновые, какао, отруби
Марганец	2,0	Печень, крупы, фасоль, горох, гречиха, арахис, чай, кофе, зеленые листья овощей
Бор	2,0	Фрукты (виноград, груши, яблоки), овощи, орехи, злаковые, бобовые, молоко

химических реакций и физиологических процессов, активирует более чем 300 ферментов. Он содержится в хлорофилле большинства растений, морских и сине-зеленых водорослях, некоторых орехах, семенах, бобовых, необработанных злаках, отрубях. Жесткая (в которой содержится много минералов) вода также является хорошим источником магния. Однако ее обычно смягчают, и уровень магния значительно снижается [18].

Магний регулирует минерализацию костной ткани, ее равномерный рост, гибкость, прочность и увеличивает репаративный потенциал костей. Дефицит магния в организме связан с низкой костной массой и остеопорозом [26].

Как известно, костная ткань состоит на 70% из кальциевых соединений, на 22% – из коллагена и на 8% – из воды. При недостаточной обеспеченности магнием отмечается нарушение структуры (дисплазии) соединительной ткани, связанной с уменьшением синтеза белков вследствие дестабилизации транспортной РНК, снижением активности гиалуронансинтеаз, повышением активности металлопротеиназ, гиалуронидаз и лизиноксидазы [27].

При хроническом дефиците магния нарушается соотношение магния и кальция (Mg:Ca). Применение экспериментального рациона с очень низким содержанием магния (7% от нормального уровня потребления) способствовало развитию выраженной гипомagneмии, гипокальциемии, характерных для остеопороза изменений костной ткани (разрежению ее вплоть до образования полостей), а компенсация алиментарного дефицита магния – восстановлению структуры костной ткани [28].

Эпидемиологические исследования показали, что более высокое значение отношения Mg:Ca в питании соответствует более низкой встречаемости остеопороза. Употребление значительных количеств магния соответствует повышенной МПКТ у мужчин и женщин [29]. Показано, что повышение содержания магния в рационе беременных женщин способствовало увеличению МПКТ шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у детей при наблюдении в течение 8 лет после их рождения [30].

Марганец

Наибольшее содержание марганца в организме отмечают в костях, печени, гипофизе.

Марганец необходим для нормального роста, поддержания репродуктивной функции, процессов остеогенеза, нормального метаболизма соединительной ткани, регуляции угле-

водного и липидного обмена. Он активирует мукополисахаридполимеразу и галактозилтрансферазу, которые участвуют в биосинтезе хондроитин сульфата – одного из основных компонентов хряща, что определяет важную роль этого микроэлемента в регуляции метаболизма костной и соединительной ткани.

Недостаточное поступление в организм марганца сопровождается замедлением роста, нарушениями в репродуктивной системе, повышенной хрупкостью костной ткани, нарушениями углеводного и липидного обмена. Хронический дефицит марганца и меди характеризуется снижением активности остеобластов, минерализации костной ткани и увеличением костной резорбции и плотности вследствие инактивации марганецзависимых ферментов, принимающих участие в синтезе гликоза-

миногликанов и других углеводных компонентов протеогликанов [31].

В эксперименте 25-дневный дефицит марганца в рационе способствовал снижению его концентрации в кости на 2,0% на фоне выраженных признаков (в 88% случаев) остеопороза и инактивации ряда марганецзависимых гликозилтрансфераз. Нормализация уровня марганца в диете приводила к быстрой коррекции его содержания в кости и восстановлению ее структуры. В то же время известно, что избыток марганца в пище усиливает дефицит магния и меди [31].

Медь

Наибольшее количество меди в организме находится в печени и костях. Медь, являясь кофактором для лизиноксидазы, участвует в синтезе коллагена и эластина, необходимых для образования белкового каркаса скелет-

ных костей, сосудистой стенки. Она важна для кроветворения (транспортирует железо из печени), работы нервной, иммунной и антиоксидантной системы, особенно для поддержания структуры фермента супероксиддисмутазы, предупреждающего преждевременное старение кожи.

В то же время избыток в питании меди приводит к дефициту цинка и молибдена. Повышенное содержание меди в организме отмечается при острых и хронических воспалительных заболеваниях, бронхиальной астме, заболеваниях почек, печени, инфаркте миокарда и некоторых злокачественных новообразованиях.

Медь участвует в модификации лизиновых остатков коллагена и эластина, является кофактором ферментов, обеспечивающих синтез компонентов матрикса костной ткани (например, фермента лизилоксидазы – ген LOX), что имеет важное значение для образования внутри- и межмолекулярных поперечных связей в коллагене. Недостаточное количество этих поперечных сшивок обуславливает нарушения роста, остеогенеза и хрупкость костей и проявляется при дефиците меди [31, 32].

В эксперименте показано, что дефицит меди приводит к нарушению структуры коллагена и снижению устойчивости кости к скручиванию и угловой деформации. У человека проявлениями недостаточной обеспеченности организма медью служат нарушения функции сердечно-сосудистой системы, скелета, дисплазия соединительной ткани, замедление роста кости и развитие остеопороза [32–34].

Цинк

В организме человека содержится от 1,5 до 3 г цинка: 60% – в мышцах и костной ткани, а 20% – в коже. Цинк является кофактором более чем 300 ферментов, участвующих в репликации ДНК и РНК, делении клеток (цинк контролирует экспрессию генов в процессе клеточного цикла). В комплексе с аминокислотой цистеином он принципиально важен для экспрессии генов (цинковые пальцы являются центральной структурой ДНК-связывающих доменов рецепторов гормональной формы витамина D, эстрогенов, прогестерона).

Основной запас (около 30% цинка всего организма) находится в костях, он быстро уменьшается при недостаточном поступлении цинка в организм или нарушении его усвоения, отмечаемом с возрастом или у женщин в постменопаузе, что приводит к повышенной резорбции кости и высвобождению цинка из костной ткани [35, 36].

Результаты двойного слепого многоцентрового проспективного исследования 387 здоровых европейцев в возрасте 55–87 лет (ZENITH) свидетельствуют об отрицательной корреляционной связи между усвоением цинка и концентрацией пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче (маркеры резорбции кости) и положительной – между уровнем остеокальцина в сыворотке крови (маркер формирования костной ткани) и содержанием цинка в эритроцитах [37].

Дефицит цинка может приводить к усилению накопления кадмия, свинца, железа и меди. Показано, что концентрация в сыворотке крови магния и цинка у пациенток с постменопаузальным остеопорозом и остеопенией значительно ниже, чем у здоровых женщин [33]. Избыточное поступление цинка может снизить общее содержание и поступление в организм меди.

Бор

В организме человека содержится около 20 мг бора (в костях, зубной эмали, почках, легких, лимфатических узлах, печени, мышцах, семенниках, мозге) [38].

Роль бора в процессах остеогенеза определяется непосредственным влиянием на метаболизм витамина D, а также регуляцией активности паратиреоидного гормона, который ответствен за обмен кальция, фосфора и магния.

Поэтому механизм влияния бора на метаболизм костной ткани аналогичен эффектам витамина D. Повышенное содержание бора в пище увеличивает экспрессию борат-транспортера в тощей кишке и понижает – в почках [39].

Бор оказывает выраженное воздействие на процессы роста клеток костной ткани и хряща, повышение уровня белков остеогенеза – остеокальцина, коллагена 1-го типа, белков морфогенеза костей 4, 6 и 7, а также остеопонтина, сиалопротеина кости (ген BSP), белка Runx2 и др. [40–42].

Даже при достаточном содержании в пище кальция дефицит бора приводит к снижению прочности кости, сокращению популяции остеобластов, относительного трабекулярного объема, что корректируется добавлением его в пищу [43–45].

В эксперименте показано, что добавление бора на фоне приема кальция и витамина D способствовало нормализации массы тела животных, увеличению уровней эстрадиола в плазме крови и повышению прочности ткани бедренной кости, увеличивало содержание кальция, магния и фосфора в костях и повышало механическую прочность берцовой кости [46–48].

Коррекция нарушения МПКТ

В соответствии с Клиническими рекомендациями, подготовленными Российской ассоциацией по остеопорозу [49], основной задачей его профилактики являются улучшение качества жизни пациентов и предотвращение риска переломов костей скелета. Этой задаче в полной мере соответствует применение в терапии остеопении и остеопороза витаминно-минеральных комплексов, содержащих не только кальций и витамин D₃, но и другие остеотропные минералы.

Как демонстрируют данные многочисленных исследований, дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих кальций, витамин D₃ и остеотропные элементы (магний, цинк, медь, марганец, бор и др.), у женщин с остеопенией в постменопаузе оказывает стабилизирующее влияние на МПКТ, корректирует уровень эстрогенов и паратгормона, не приводит к гиперкальциемии и повышению экскреции кальция с мочой [2, 8, 50, 51].

В эксперименте показано, что применение витаминно-минеральных комплексов аналогичного состава способствует улучшению и ускорению темпов сращения костей после перелома за счет усиления синтеза коллагенов 1 и 3-го типов, приводящего к формированию полноценного костного матрикса [52].

Литература/References

1. Аникин С.Г., Беневоленская Л.И. Остеопороз и кардиоваскулярные заболевания. Науч.-практ. ревматология. 2006; 5: 39–45. / Anikin S.G., Benevolenskaya L.I. Osteoporoz i kardiovaskuliarnye zaboлевaniia. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2006; 5: 39–45. [in Russian]
2. Беневоленская Л.И., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза. РМЖ. 2008; 16 (6): 409–14. / Benevolenskaya L.I., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. Farmakologicheskaya profilaktika pervichnogo osteoporoz. RMZh. 2008; 16 (6): 409–14. [in Russian]
3. Оглоблин Н.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Обеспеченность больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, витаминами и минеральными веществами. Вopr. питания. 2007; 76 (1): 31–8. / Ogloblin N.A., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M. i dr. Obespechennost' bol'nykh, stradaushchikh serdechno-sosudistymi zaboлевaniyami, vitaminami i mineral'nymi veshchestvami. Vopr. pitaniia. 2007; 76 (1): 31–8. [in Russian]
4. Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батуринов А.К. О потреблении населением России кальция с пищей. Вopr. питания. 2005; 5: 14–7. / Ogloblin N.A., Spirichev V.B., Baturin A.K. O potreblenii naseleniem Rossii kal'tsia s pishchei. Vopr. pitaniia. 2005; 5: 14–7. [in Russian]
5. Светикова А.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Особенности минерализации костной ткани у больных с сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной патологией и обеспеченность их витаминами и кальцием. Вopr. питания. 2008; 1: 20–25. / Svetikova A.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. i dr. Osobennosti mineralizatsii kostnoi tkani u bol'nykh s serdechno-sosudistoi i zheludочно-kis-

- hechnoi patologiei i obespechennost' ikh vitaminami i kal'tsiem. *Vopr. pitaniia*. 2008; 1: 20–25. [in Russian]
6. Светикова А.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Витаминный статус и минеральная плотность костной ткани у больных с ожирением и сердечно-сосудистой патологией. *Вопр. питания*. 2008; 3: 39–44. / Svetikova A.A., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M. i dr. Vitaminnyi status i mineral'naia plotnost' kostnoi tkani u bol'nykh s ozhireniem i serdechno-sosudistoi patologiei. *Vopr. pitaniia*. 2008; 3: 39–44. [in Russian]
 7. Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmo E. Cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (10): 69–72.
 8. Bolton-Smith C, McMurdo M, Paterson CR et al. Two-Year Randomized Controlled Trial of Vitamin K1 (Phylloquinone) and Vitamin D₃ Plus Calcium on the Bone Health of Older Women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 509–19.
 9. Gnudi S, Sitta E, Fiumi N. Relationship between body composition and bone mineral density in women with and without osteoporosis: relative contribution of lean and fat mass. *J Bone Miner Metab* 2007; 25 (5): 326–32.
 10. Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK et al. Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (2): 2–10.
 11. Mitra S, Desai M, Ikram Khatkhatay M. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Indian women. *Maturitas* 2006; 55 (1): 27–35.
 12. Rejnmark L, Lauridsen A, Vestergaard P et al. Vitamin D Status: long-term variability in postmenopausal women. A Follow Up Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 578.
 13. Ribaya-Mercado JD, Blumberg GB. Vitamin A: is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutr Rev* 2007; 65 (10): 425–38.
 14. Villadsen MM, Bunker MM, Carstens M et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism is associated with osteoporotic vertebral fractures, but is a weak predictor of BMD. *Osteoporos Int* 2005; 16 (4): 411–6.
 15. Yazdanpanah N, Uitterlinden AG, Zillikens MC et al. Low dietary riboflavin but not folate predicts increased fracture risk in postmenopausal women homozygous for the MTHFR 677 T allele. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (1): 86–94.
 16. Yazdanpanah N, Zillikens M, Rivadeneira F et al. Effect of dietary B vitamins on BMD and risk of fracture in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2007; 41 (6): 987–94.
 17. Persicov AV, Brodsky B. Unstable molecules form stable tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (3): 1101–3.
 18. Методические рекомендации МР 2.3.1.24.32-08 «Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения Российской Федерации». М., 2008. / Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.24.32-08 «Normy fiziologicheskikh potrebnosti v pishchevykh veshchestvakh i energii dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii». М., 2008. [in Russian]
 19. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr* 2002; 87 (2): 169–77.
 20. ICSI Health Care Guideline: Diagnosis and treatment of osteoporosis. 2003.
 21. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A Meta-analysis of milk intake and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 356.
 22. Lappe JM, Rafferty KA, Davies KM, Iypaczewski G. Girls on a high-calcium diet gain weight at the same rate as girl on a normal diet: a pilot study. *J Am Diet Assoc* 2004; 104 (9): 1985–96.
 23. Ma J, Johns RA, Stafford RS. Americans are not meeting current calcium recommendations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (5): 1361–6.
 24. Heaney RP, Nordin BE. Calcium effects on phosphorus absorption: implications for the prevention and co-therapy of osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2002; 11: 239–44.
 25. Shapiro R, Heaney RP. Co-dependence of calcium and phosphorus for growth and bone development under conditions of varying deficiency. *Bone* 2003; 32: 532–40.
 26. De Francisco AL, Rodriguez M. Magnesium – its role in CKD. *Nefrologia* 2013; 33 (3): 389–99.
 27. Торшин И.Ю., Громова О.А. Молекулярные механизмы дефицита магния в недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Рос. мед. журн.* 2008; 2: 62–7. / Torshin I.Yu., Gromova O.A. Molekuliarnye mekhanizmy defitsita magniia v nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani. *Ros. med. zhurn.* 2008; 2: 62–7. [in Russian]
 28. Swaminathan R. Nutritional factors in osteoporosis. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (7): 540.
 29. Ryder KM, Shorr RI, Bush AJ et al. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1875–80.
 30. Jones G, Riley MD, Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (10): 749–56.
 31. Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. *Тинекология*. 2012; 6: 51–60. / Kerimkulova N.V., Torshin I.Yu., Gromova O.A. et al. Systematic analysis of molecular and physiological synergic effects of iron, manganese and copper on connective tissue. *Ginekology*. 2012; 6: 51–60. [in Russian]
 32. Opsahl W, Zeronian H, Ellison M et al. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon. *J Nutr* 1982; 112 (4): 708–16.
 33. Mutlu M, Argun M, Kilic E et al. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal postmenopausal women. *J Int Med Res* 2007; 35 (5): 692–5.
 34. Odabasi E, Turan M, Aydin A et al. Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37 (7): 564–7.
 35. Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? *Proc Nutr Soc* 2002; 61 (2): 181–5.
 36. Gur A, Colpan L, Nas K et al. The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and new effect of calcitonin. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 39–43.
 37. Hill T, Meunier N, Andriollo-Sanchez M et al. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 (Suppl. 2): S73–S78.
 38. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008. / Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitaminy, makro- i mikroelementy. М.: GEOTAR-MED, 2008. [in Russian]
 39. Liao SF, Monegue JS, Lindemann MD et al. Dietary supplementation of boron differentially alters expression of borate transporter (NaBC1) mRNA by jejunum and kidney of growing pigs. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143 (2): 901–12.
 40. Tasli PN, Dogan A, Demirci S, Sahin F. Boron enhances odontogenic and osteogenic differentiation of human tooth germ stem cells (hTGSCs) in vitro. *Biol Trace Elem Res* 2013; 153 (1–3): 419–27.
 41. Ying X, Cheng S, Wang W et al. Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144 (1–3): 306–15.
 42. Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3 T3-E1). *J Trace Elem Med Biol* 2010; 24 (4): 243–50.
 43. Naghii MR, Torkaman G, Mofid M. Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats. *Biofactors* 2006; 28 (3–4): 195–201.
 44. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet. *Arch Oral Biol* 2008; 53 (7): 677–82.
 45. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291 (4): 441–7.
 46. Naghii MR, Ebrahimpour Y, Darvishi P et al. Effect of consumption of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on bone mechanical properties and corresponding metabolic hormones in rats. *Indian J Exp Biol* 2012; 50 (3): 223–31.
 47. Hakki SS, Dundar N, Kayis SA et al. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27 (2): 148–53.
 48. Ghanizadeh G, Babaei M, Naghii MR et al. The effect of supplementation of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rat. *Toxicol Ind Health* 2014; 30 (3): 211–7.
 49. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И.Беневоленской, О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Klinicheskie rekomendatsii. Osteoporoz: diagnostika, profilaktika i lechenie. Pod red. L.I.Benevolenskoi, O.M.Lesniak. М.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
 50. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С., Кузнецова О.А. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков. *Педиатрия*. 2012; 91 (1): 67–75. / Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorob'eva A.S., Kuznetsova O.A. Mikroelementoz kak faktor formirovaniia osteopenii u podrostkov. *Pediatriia*. 2012; 91 (1): 67–75. [in Russian]
 51. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Беневоленская О.А. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза. *РМЖ*. 2008; 16 (6): 409–13. / Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Benevolenskaia O.A. Farmakologicheskaya profilaktika pervichnogo osteoporoz. *RMZh*. 2008; 16 (6): 409–13. [in Russian]
 52. Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Громова О.А. и др. Роль кальция, витамина D₃ и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента. *Лечащий врач*. 2014; 12: 1–6. / Demidov V.I., Zhidomarov N.Yu., Gromova O.A. i dr. Rol' kal'tsiia, vitamina D₃ i osteotropnykh mineralov v profilaktike i kompleksnom lechenii pereloma bertsovoi kosti: rezul'taty randomizirovannogo platsebo-kontroliruemogo eksperimenta. *Lechashchii vrach*. 2014; 12: 1–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Погожева Алла Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний с группой КДЦ Здоровое питание ФГБНУ НИИ питания.
E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Эффективность комбинированных препаратов в терапии остеоартроза

Р.М.Балабанова✉

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А

Остеоартроз – наиболее распространенное заболевание среди болезней костно-мышечной системы. Основными противоартрозными препаратами являются близкие по структуре хрящевой ткани – хондроитина сульфат и глюкозамин, механизм действия которых основан на повышении синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, снижении апоптоза хондроцитов, подавлении синтеза агрессивных металлопротеаз. В статье приведены данные исследований, показывающие эффективность и безопасность комбинированного препарата Терафлекс, анальгетическое действие которого не уступает нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), а также возможность снижения дозировки НПВП при назначении Терафлекса Адванс для уменьшения боли у пациентов с остеоартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, Терафлекс.

✉ balabanova@iramn.ru

Для цитирования: Балабанова Р.М. Эффективность комбинированных препаратов в терапии остеоартроза. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 66–70.

The effectiveness of the combined drugs in the treatment of osteoarthritis

R.M.Balabanova✉

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

Osteoarthritis is the most common disease among the diseases of the musculoskeletal system. The main antiarthrosis drugs are similar in structure of cartilage of tissue-chondroitin sulfate and glucosamine, the mechanism of which is based on increasing the synthesis of proteoglycans and hyaluronic acid, reducing apoptosis of chondrocytes inhibiting the synthesis of aggressive metalloprotease. The article presents research data show the effectiveness and safety of a combined preparation Teraflex, analgesic effect which is not inferior to non-steroidal anti-inflammatory drugs. The possibility of NSAIDs dosage decrease with Teraflex Advance being prescribed for minimizing the pain in osteoarthritic patients.

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, Teraflex.

✉ balabanova@iramn.ru

For citation: Balabanova R.M. The effectiveness of the combined drugs in the treatment of osteoarthritis. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 66–70.

Остеоартроз (ОА) занимает лидирующее место среди всех болезней костно-мышечной системы. По данным официальной статистики, число больных ОА старше трудоспособного возраста, обратившихся в лечебные учреждения страны в 2013 г., составляет 2454 человека [1]. Эти данные не отражают истинную распространенность заболевания. Недавно проведенные эпидемиологические исследования показали, что в России ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдают 13% населения [2]. Закономерно нарастание частоты ОА у лиц более пожилого возраста.

ОА связан с большими социоэкономическими потерями. На индивидуальном уровне заболевание негативно влияет на работоспособность, снижает жизненную активность. А для общества наносит ущерб из-за снижения продуктивности на рабочем месте, необходимости дополнительной помощи для обслуживания, повышения стоимостных затрат на лечение [3].

Патогенез ОА

ОА длительное время считали дегенеративным заболеванием суставов, при котором происходит снижение репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе. По мере изучения патогенеза болезни, внедрения новых методов диагностики стало ясно, что это заболевание характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость.

Хрящевая ткань не васкуляризирована, и ее питание и оксигенация происходят за счет хондроцитов – клеток, ответственных за сохранение экстрацеллюлярного матрикса. На ранней стадии кластеры хондроцитов образуются в поврежденной области, и там повышается уровень ростовых факторов, что способствует регенерации ткани. Со временем повышается синтез тканеповреждающих протеиназ (металлопротеиназ-1, 3, 9, 13 и агрекканаз), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов, что приводит к образованию матрикса, не способного противостоять нормальному механическому стрессу. Эти изменения протекают асимптомно, так как хрящ не имеет нервных окончаний.

Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики ОА [4].

Ключевым фактором в патофизиологии ОА является синовит, для диагностики которого используют инструментальные методы – ультразвуковое исследование сустава, магнитно-резонансную томографию, а также гистологическое исследование биопсийного материала синови. Синовит является предиктором повреждения хряща. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, результатом чего является нарушение баланса репарации и деградации хряща с преобладанием последней. Два основных цитокина вовлечены в патологический процесс при ОА: интерлейкин (ИЛ)-1 β и фактор некроза опухоли α , которые продуцируются недостаточно, чтобы купировать провоспалительный цитокин.

Синовия также продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцит-макрофаг стимулирующего фактора, а также хемокины ИЛ-8, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [5, 6].

Одним из главных механизмов патогенеза ОА является повреждение субхондральной кости с последующим нарушением костного ремоделирования, образованием остеопитов, субхондральным склерозом, что находится отражение при рентгенологическом обследовании суставов.

Принципы терапии

От начала болезни до обращения к врачу проходит значительный период времени, что в первую очередь обусловлено медленным развитием болезни, стадийностью [7]. EULAR и OARSI разработаны рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения [8].

В первую очередь необходимо устранить причины, способствующие развитию болезни: избыточная масса тела, определенные виды спорта и работа, связанные с перегрузками суставов и др. При наличии артрита, периартритов необходим прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих быстрым симптоматическим действием.

Основными противоартрозными средствами являются препараты медленного структурно-модифицирующего

Число больных (%), отметивших уменьшение боли более чем на 20%

Группа	Все пациенты	WOMAC 301–400 мм	WOMAC 125–300 мм
Плацебо	60,1	54,3	61,7
Целекоксиб	70,1**	69,4	70,3*
ГГ	64,0	65,7	63,6
ХС	65,4	61,4	66,5
ГГ + ХС	66,6	79,2***	62,9

* $p=0,04$; ** $p=0,008$; *** $p=0,002$.

действия. Наиболее широкое применение с большой доказательной базой нашли препараты, близкие к структуре хрящевой ткани, – хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамин.

ХС входит в состав протеогликановых комплексов матрикса гиалинового хряща, обладает биологической активностью во многих процессах метаболизма разных структур сустава. Механизм действия ХС проявляется повышением синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, снижением апоптоза хондроцитов, модификацией структуры субхондральной кости. При ОА важную роль играют провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1.

Прием ХС приводит не только к восстановлению синтетических процессов, уменьшению боли, но и отмене ИЛ-1-зависимых патологических эффектов. ХС подавляет синтез агрессивных металлопротеиназ и активирует синтез ингибиторов металлопротеиназ, что восстанавливает нарушенное при ОА равновесие анаболических и катаболических процессов в матриксе хряща и субхондральной кости. Имеются данные о подавлении ХС индуцированного оксидом азота апоптоза хондроцитов. С 1990-х годов проведено большое количество работ, подтверждающих не только симптоматическое, но и структурно-модифицирующее действие ХС [9–13].

Глюкозамин стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса, снижает активность катаболических энзимов в хряще – металлопротеиназ, стимулирует выработку гиалуроновой кислоты.

Результаты исследований

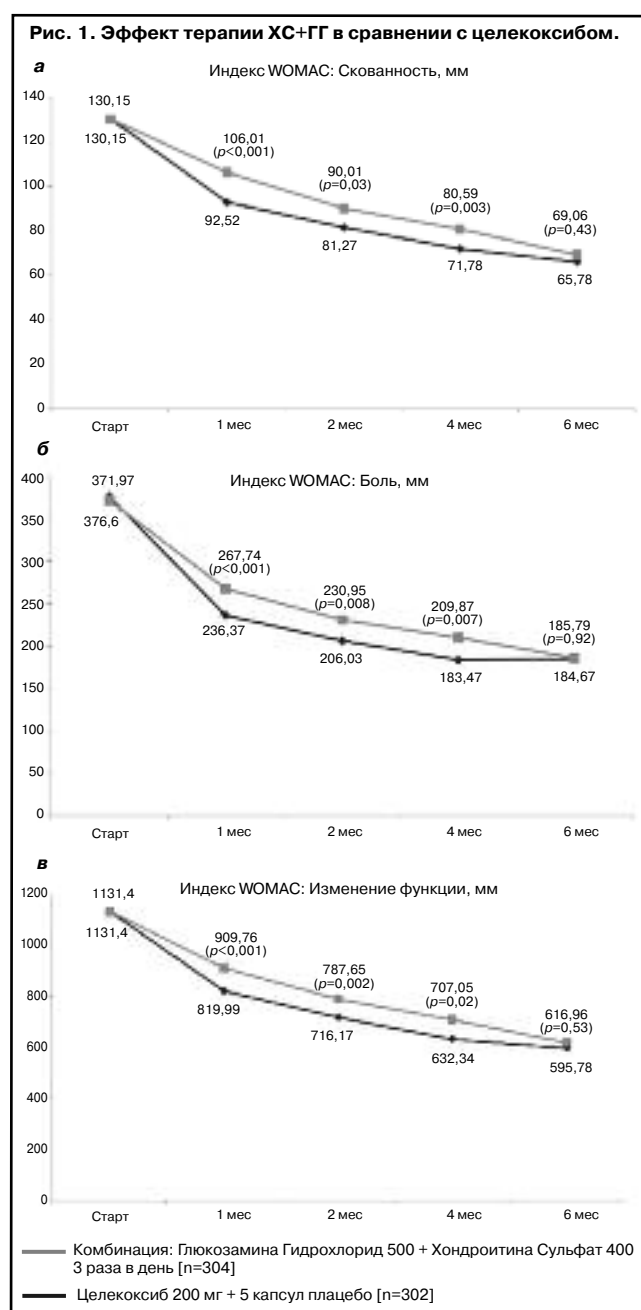
Для сравнения эффективности и безопасности монотерапии ХС и глюкозамина гидрохлоридом (ГГ) и их комбинации в сравнении с целекоксибом в США было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование у пациентов с симптомами гонартроза более 6 мес, II–III рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence.

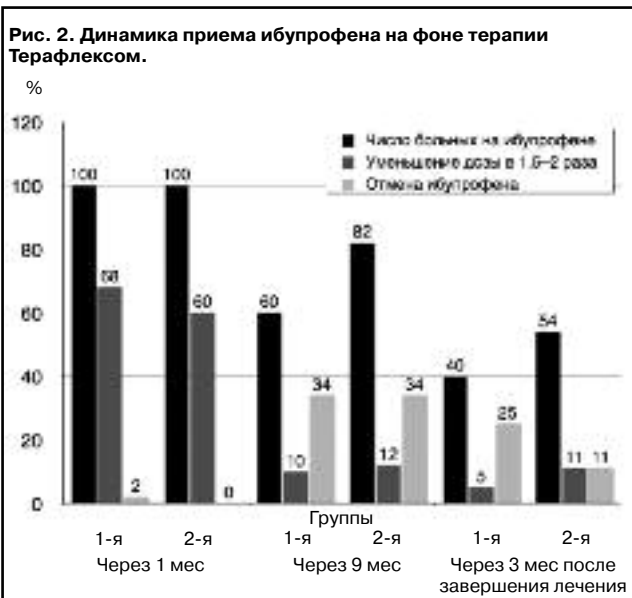
Пациенты были разделены на группы по индексу WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index): 1-я – WOMAC 301–400 мм ($n=354$); 2-я – WOMAC 125–300 мм ($n=1229$). Пациенты получали 1200 мг ХС, 1500 мг ГГ в сутки или их комбинацию, либо целекоксиб 200 мг в течение 24 нед. Различий в группах на монотерапии получено не было. К концу исследования у 79,2% больных с высоким индексом WOMAC, получавших комбинированную терапию ХС и ГГ, отмечено статистически значимое уменьшение боли более чем на 20% (см. таблицу) [14].

Другая группа исследователей оценили симптоммодифицирующий эффект комбинации ХС и ГГ в сравнении с целекоксибом. Пациенты с гонартрозом ($n=304$) получали ХС 200 мг + ГГ 250 мг по 2 капсулы 3 раза в день, 302 пациента – целекоксиб 200 мг + 5 капсул плацебо в течение 6 мес. У пациентов, принимавших комбинацию ГГ 1500 мг/сут + ХС 1200 мг/сут, отмечалось достоверное уменьшение показателей по Шкале WOMAC в отношении трех показателей: боли, скованности и изменения функции. Динамика этих показателей была схожей у пациентов в группе, получавшей целекоксиб (рис. 1). Учитывая возможность развития нежелательных реакций при длительном приеме НПВП, предпочтение следует отдать комбинации ХС+ГГ [15].

В России зарегистрирован препарат Терафлекс, содержащий 400 мг ХС и 500 мг ГГ. В медицинской периодике представлены доказательства эффективности и безопасности Терафлекса, полученные отечественными исследователями.

Л.И.Алексеевой и соавт. было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности двух схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с ОА коленных суставов. В исследовании были включены 100 амбулаторных пациентов с гонартрозом II–III стадии по Kellgren–Lawrence, имевших выраженность

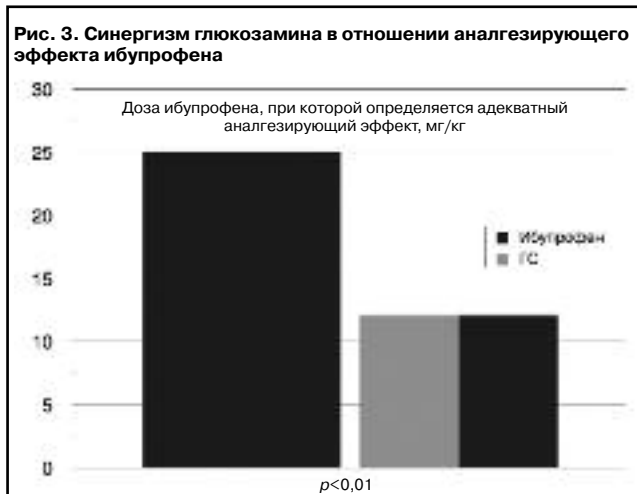




боли более 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и, следовательно, нуждавшихся в приеме НПВП в течение 30 дней за предыдущие 3 мес. Пациенты были разделены на 2 группы по 50 человек. 1-я группа получала Терафлекс ежедневно в течение 9 мес, 2-я – курсами: 3 мес – прием, 3 мес – перерыв, 3 мес – прием. В качестве сопутствующей терапии все пациенты получали ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки). После завершения лечения пациенты наблюдались 3 мес для оценки последствий препарата. Уже через 1 мес терапии был отмечен четкий обезболивающий эффект в обеих группах, спустя 3 мес достоверно уменьшились показатели скованности, функционального состояния суставов, суммарного индекса WOMAC и скорости ходьбы. К концу терапии (9 мес) значительно снизилось число пациентов, нуждающихся в приеме НПВП; 34% больных полностью отказались от приема ибупрофена, что также свидетельствует об эффективности Терафлекса. Результаты исследования показали, что постоянный и интермиттирующий прием Терафлекса обладает одинаковой эффективностью (рис. 2) [16].

Базисное действие Терафлекса подтверждено результатами сонографии коленного сустава, оно проявилось уменьшением толщины синовиальной оболочки, размеров кисты и степени периапартулярных изменений у 83% больных на постоянном приеме препарата и у 81,2% – на курсовом [16].

Близкие результаты получены Л.Н.Елисеевой и соавт., которые провели сравнительное исследование эффективности Терафлекса с монотерапией ХС и/или глюкозамина сульфатом (ГС), или ГТ у 56 пациентов с гонартрозом в со-



четании с ОА тазобедренных и плечевых суставов. Оценка эффекта проведена после 4 мес терапии и через 3 мес после ее завершения. Уже через 1 мес после начала приема Терафлекса снизилась выраженность болевых ощущений с максимальным эффектом к концу наблюдения. Кроме того, значительно улучшилось общее самочувствие больных со снижением реактивной тревожности по шкале Спилберга. К концу наблюдения у 30 пациентов стала возможной отмена НПВП. Через 3 мес после завершения лечения Терафлексом у 38 пациентов сохранялся уровень болевого синдрома, достигнутый к 4 мес приема препарата, что подтверждает наличие эффекта последодействия [17].

Назначение Терафлекса на ранних стадиях гонартроза оказывает не только симптоматическое действие, снижает выраженность воспаления (синовита), что подтверждено сонографией сустава, но и замедляет темпы прогрессирования ОА [18].

ОА коленных суставов нередко сочетается с ОА дугоотростчатых суставов позвоночника. В работе А.М.Лила и соавт. проведено исследование эффективности Терафлекса (1-я группа) в сравнении с диклофенаком (2-я группа) при гонартрозе в сочетании с остеохондрозом. Больные были с I–III стадией гонартроза, выраженностью боли по ВАШ более 40 мм и избыточной массой тела. Положительный симптоматический эффект к 3 мес терапии достигнут у 80% больных 1-й группы и 66,7% – 2-й, к 6-му месяцу различия увеличились: 83,3 и 56,7% соответственно. Эффект отмечен не только в отношении ОА коленного сустава, но и позвоночника [19].

Преимущество терапии Терафлексом пациентов пожилого возраста основано и на его влиянии на кардиоваскулярную систему, что проявляется улучшением функции эндотелия сосудов и антитромботическим действием [20].

Представляют интерес результаты экспериментального исследования, в котором изучалась эффективность перорального приема ГС в сочетании с разными НПВП – ацетилсалициловой кислотой, диклофенаком, ибупрофеном, индометацином, кетопрофеном, напроксеном, пироксикамом, парацетамолом. Оказалось, что при использовании комбинации ибупрофена и глюкозамина адекватный анальгетический эффект вызывает в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена (рис. 3) [21]. Снижение дозы НПВП, особенно при длительном их применении, может уменьшить риск возникновения побочных явлений (ПЯ). К наиболее распространенным ПЯ применения НПВП относятся поражения желудочно-кишечного тракта – НПВП-индуцированные гастропатии, [22] Длительный прием НПВП наряду с другими препаратами, необходимыми для лечения сопутствующих заболеваний, приводит к снижению комплаентности и, соответственно, недостаточной эффективности проводимой терапии. Одним из путей повышения приверженности терапии является использование комбинированных препаратов [23].

В связи с тем, что симптоммодифицирующее действие ХС и ГТ начинает проявляться через 3–4 нед, пациенты вынуждены принимать в этот период НПВП, была создана новая форма Терафлекса – Терафлекс Адванс (ГС – 250 мг, ХС – 200 мг, ибупрофен – 100 мг), прием которого по 2 капсулы 3 раза в день обеспечивает необходимый анальгетический эффект в начальные сроки терапии ОА.

Заключение

В приведенных исследованиях показано, что комбинированный прием ХС+ГТ оказывает больший клинический эффект, чем монотерапия этими препаратами, позволяя отменить НПВП у значительного числа пациентов. Использование Терафлекса показано не только пациентам с гонартрозом, но и при поражении тазобедренных суставов и суставов позвоночника. Позитивный эффект Терафлекса на функцию эндотелия и тромбоцитов пока-

зывает, что препарат может использоваться у пациентов с повышенным риском кардиоваскулярной патологии, при избыточной массе тела. Важным является факт возможной отмены НПВП, учитывая их влияние на развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, функции почек. Последовательное назначение препаратов Терафлекс Адванс и Терафлекс позволит минимизировать НПВП-зависимые нежелательные явления и повысит комплаентность пациентов с ОА.

Литература/References

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2012–2013 г. Болезни костно-мышечной системы. Сайт МЗ РФ. <http://www.rosminzdrav.ru/> / Zbolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2012–2013 g. Bolezni kostno-myshechnoi sistemy. Sait MZ RF. <http://www.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
2. Эрдеc Ш.Ф., Галушко Е.А., Бахтина Л.А. и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ. Научно-практ. ревмат. 2004; 4: 42–6. / Erdes Sh.F., Galushko E.A., Bakhtina L.A. i dr. Rasprostranennost' art-ralgii i pripukhaniia sustavov u zhitelei raznykh regionov RF. Nauchno-prakt. revmat. 2004; 4: 42–6. [in Russian]
3. Oberhauser C, Escorpizo R, Boonen A et al. Statistical validation of the brief International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for Osteoarthritis based on a Large International Sample of patients with Osteoarthritis. Arthritis Care Res 2013; 65 (2): 177–86.
4. Bijlsma JWJ, Boenbaum F, Glofieber HPJ. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011; 377: 2115–26.
5. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 625–35.
6. Murphy G, Lee MH. What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? Ann Rheum Dis 2005; 64: 44–7.
7. Kirwan JR, Elson CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. J Rheumatol 2000; 27: 834–6.
8. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 465–74.
9. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000; 283: 1469–75.
10. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K et al. Meta-analysis of chondroitin-sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheum 2000; 27: 205–11.
11. Reichenbach S, Storch R, Scherer M et al. Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee and hip. Ann Int Med 2007; 146: 580–90.
12. Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата хондроитин сульфат в России. Тер. архив. 2001; 11: 84–7. / Nasonova V.A., Alekseeva L.I., Arkhangel'skaia G.S. i dr. Itogi mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniia preparata khondroitin sulfat v Rossii. Ter. arkhiv. 2001; 11: 84–7. [in Russian]
13. Чичасова Н.В. Патогенетическое лечение остеоартроза. Consilium Medicum. 2007; 9 (8): 112–7. / Chichasova N.V. Patogeneticheskoe lechenie osteoartriza. Consilium Medicum. 2007; 9 (8): 112–7. [in Russian]
14. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006; 354 (8): 795–808.
15. Hochberg M et al. Double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin-sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: 7–56.
16. Алексеева Л.И. Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. РМЖ. 2008; 16 (5): 74–768. / Alekseeva L.I. Terafleks u patsientov s osteoartrizom kolennykh sustavov. RMZh. 2008; 16 (5): 74–768. [in Russian]
17. Елисеева Л.Н., Бледнова А.Ю., Оранский С.П. Преимущества и потенциальные возможности применения препарата Терафлекс в лечении остеоартрита. РМЖ. 2014; 7: 518–23. / Eliseeva L.N., Blednova A.Yu., Oranskii S.P. Preimushchestva i potentsial'nye vozmozhnosti primeneniia preparata Terafleks v lechenii osteartrita. RMZh. 2014; 7: 518–23. [in Russian]
18. Светлова М.С. Влияние длительной терапии терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза. Соврем. ревматология. 2010; 2: 46–52. / Svetlova M.S. Vlianie dlitel'noi terapii teraflksom na simptomy i kachestvo zhizni u bol'nykh s rannimi stadiami gonartroza. Sovrem. revmatologiya. 2010; 2: 46–52. [in Russian]
19. Лила А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника. РМЖ. 13 (24): 1618–22. / Lila A.M., Mazurov V.I., Shidlovskaya O.V. i dr. Terafleks v kompleksnoi terapii osteoartriza kolennykh sustavov i osteokhondroza pozvonochnika. RMZh. 13 (24): 1618–22. [in Russian]
20. Ребров А.П., Харитонова И.А. Эндотелиальная функция у пациентов с остеоартрозом: изменения в ответ на лечение Терафлексом. Тер. архив. 2008; 12: 32–7. / Rebrov A.P., Kharitonova I.A. Endotelial'nai funktsiia u patsientov s osteoartrizom: izmeneniia v otvet na lechenie Teraflksom. Ter. arkhiv. 2008; 12: 32–7. [in Russian]
21. Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. Antinociceptive synergy, additivity and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice. J Pharmacol Exp Ther 2003; 307 (2): 699–704.
22. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Под ред. А.В.Шаброва, Ю.П.Успенского. СПб: ИнформМед, 2013. / Porazheniia organov pishchevarenii, indutsirovannye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Pod red. A.V.Shabrova, Yu.P.Uspenskogo. SPb: InformMed, 2013. [in Russian]
23. Алексеева Л.И., Шарапова Е.Л. Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза. РМЖ. 2009; 17 (4): 1–5. / Alekseeva L.I. Sharapova E.L. Kombinirovannye simptomaticheskie preparaty zamedlennogo deystvia v terapii osteoartriza. RMZh. 2009; 17 (4): 1–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Балабанова Римма Михайловна – д-р мед. наук, проф. ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой.
E-mail: balabanova@iramn.ru

Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов

О.С.Левин[✉]

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье приводятся данные о причинах хронизации боли в спине и возможностях ее предупреждения. Наряду с более быстрым купированием боли в остром периоде, рациональной психотерапией, мерами, направленными на коррекцию кинезиофобии и неадаптивного болевого поведения, рассматриваются перспективы применения хондропротекторов для предупреждения хронической боли в спине. Приводятся данные 2-летнего наблюдения за пациентами, которые после участия в исследовании эффективности Алфлутона продолжали регулярно вводить препарат или прекращали его использование. Показано, что на фоне регулярного введения Алфлутона 2 раза в год и чаще отмечалось достоверно более низкое число обострений, чем в отсутствие введения хондропротекторов.

Ключевые слова: боль в спине, невропатическая боль, хондропротекторы.

[✉]neurolev@mail.ru

Для цитирования: Левин О.С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 75–78.

How to prevent chronic back pain: the role of chondroprotectors

O.S. Levin[✉]

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The article presents data on the causes of chronic back pain and the possibilities of its prevention. Along with the more rapid relief of pain in the acute period, rational psychotherapy, measures aimed at correcting kinesiophobia and maladaptive pain behaviors and perspectives of application of chondroprotectors to prevent chronic back pain. The data presents a 2 year follow-up of patients who after participating in a study of the effectiveness of Alflutop continued to regularly introduce Alflutop or stopped its introduction. It is shown that in the context of the regular administration of Alflutop for 2 times a year and more often, a significantly lower number of exacerbations, than in the absence of chondroprotectors use was noted.

Key words: back pain, neuropathic pain, chondroprotectors.

[✉]neurolev@mail.ru

For citation: Levin O.S. How to prevent chronic back pain: the role of chondroprotectors. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 75–78.

Боль в спине – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В течение жизни она возникает у 60–90% и ежегодно отмечается у 25–40% населения. 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 [1–3].

С прагматической точки зрения боль в спине независимо от ее происхождения полезно подразделять по течению и локализации (табл. 1).

Особенно важное медико-социальное значение имеет хроническая боль в спине, которая может быть персистирующей или постоянно возобновляющейся. Если ранее считалось, что в подавляющем большинстве случаев острая боль в спине благополучно регрессирует (с острой болью функциональное восстановление происходит в течение 2 нед, у 90% пациентов острая боль регрессирует в течение 6 нед), то современные эпидемиологические данные показывают, что примерно у 1/3 больных боль в спине сохраняется более года, а примерно у 1/2 пациентов в течение года наблюдается рецидив боли. Таким образом, хроническая боль весьма распространена, а ее предупреждение, диагностика и лечение представляют особенно сложную проблему [4, 5].

Если острая боль представляет собой реакцию на повреждение, то хроническая часто является самостоятельной болезнью, в той или иной мере опосредованной дисфункцией ноцицептивной и/или антиноцицептивной систем [3, 6]. Только в 15–25% случаев стойкость болевого синдрома может предопределяться в рамках редукционистского подхода – наличием фокальной вертебральной патологии либо сопряженных с ней вторичных биомеханических или невралгических изменений (включая дисфункцию позвоночно-двигательного сегмента, миофасциальные синдромы, грыжу диска или фасеточный синдром). Однако даже при выявлении подобных изменений с помощью современных методов визуализации связать с ними хронический болевой синдром чаще всего не удастся. Корреляция между выявленными при визуализации дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и стойкостью или интенсивностью боли, как правило, отсутствует [4, 7, 8].

Более продуктивен мультифакториальный подход, основанный на биопсихосоциальной модели хронического болевого синдрома. Согласно данному подходу к предикторам хронической боли относят прежде всего «желтые флажки», в число которых входят сопутствующие психоэмоциональные расстройства, неадекватное болевое поведение, кинезиофобия, наличие рентной ситуации, в частности рентного партера (представляющего собой удобный объект для манипуляции), а также неадекватные представления о причинах и значении боли [9, 10].

О высоком риске хронизации боли в спине могут также свидетельствовать: высокий исходный уровень функциональных ограничений, низкий общий статус здоровья, низкий профессиональный статус, исходная интенсивность болевого синдрома, наличие признаков радикулопатии, множественных болезненных точек, тогда как возраст, пол, уровень образования, курение, избыточная масса тела, наличие предшествующих эпизодов боли в спине

Таблица 1. Классификация боли в спине

По течению, нед	По локализации
Острая – менее 6 Подострая – 6–12 Хроническая – более 12	Люмбалгия* – боль в поясничном отделе Люмбоишиалгия – боль в пояснице, распространяющаяся в ногу Сакралгия – боль в крестцовом отделе Кокцигодия – боль в копчике
*При острой интенсивной боли в пояснице используют также термин «поясничный прострел» (люмбаго).	

существенно не влияют на вероятность хронизации боли [10, 11].

Мультифакториальный подход к предупреждению хронической боли в спине представляет собой комплекс мер, направленных на быстрое устранение болевого эпизода, которое предусматривает не только подавление болевого синдрома, но и восстановление подвижности позвоночника, коррекцию двигательного стереотипа, функциональную терапию, направленную на избегание неподготовленных движений и создание мышечного корсета, обеспечивающего правильное распределение нагрузки на позвоночник и исправление осанки [11].

Важное значение имеет и рациональная психотерапия, которая должна включать коррекцию представлений о природе боли, объяснение плана лечебных мероприятий и значимости каждого из компонентов терапии, разъяснение необходимости дозированной физической активности для ослабления боли, «настройку» ожиданий пациента и достижение «малых» целей, обучение приемам релаксации (табл. 2).

Выявление сопутствующих психиатрических расстройств, таких как депрессия или тревога, должно вести к раннему применению антидепрессантов и, при необходимости, особенно при неадаптивном болевом поведении или кинезиофобии, – к применению когнитивной поведенческой терапии [12, 13].

При наличии признаков фасеточного синдрома рекомендуется проведение блокады местным анестетиком или радиочастотного воздействия на медиальные ветви спинномозговых нервов. Альтернативой является блокада фасеточных суставов с помощью местного анестетика и кортикостероидного препарата, образующего депо в месте введения [6, 7].

В 17–35% случаев (то есть чаще, чем это считалось ранее) хроническая боль в спине наряду с ноцицептивным имеет невропатический компонент. Для выявления невропатического компонента боли могут использоваться такие скрининговые шкалы, как PainDetect, или DN4. Наиболее четкий невропатический компонент имеет корешковая боль, на долю которой приходится примерно 1/2 или 1/3 этих случаев, оставшаяся часть случаев имеет неясное происхождение и может представлять собой атипичное проявление радикулопатии или быть результатом центральной сенситизации. Но независимо от происхождения невропатический компонент требует раннего применения антиконвульсантов или антидепрессантов, а также других средств, применяемых для лечения невропатической боли, в частности пластырей с местным анестетиком [10, 14].

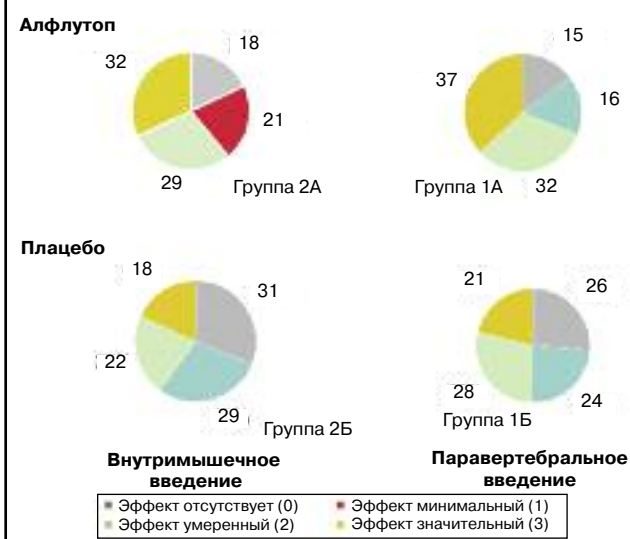
Не рекомендуется проведение тракционных методов лечения, эффективность которых не была подтверждена с помощью плацебо-контролируемых исследований.

Одним из важнейших факторов, предопределяющих тенденцию к хронизации боли в спине, является разрушение хрящевой ткани, межпозвонковых дисков и межпозвонковых суставов. Именно оно вызывает стойкие биомеханические нарушения, способствующие посто-

Таблица 2. Меры по предупреждению хронизации боли в спине

- Быстрое купирование острой боли
- Раннее возвращение к повседневной двигательной активности
- Проведение лечебной гимнастики, массажа, мануальной терапии, бальнеотерапии в подострый период
- Психотерапевтическая коррекция
- Меры по оптимизации двигательного стереотипа (в том числе производственного), осанки, правильная организация рабочего места с учетом эргономических принципов
- Предотвращение длительной и/или чрезмерной физической нагрузки
- Применение хондропротекторов

Рис. 1. Сравнение эффекта Алфлутопа и плацебо по шкале общего клинического впечатления, %.



янного возобновлению болевого синдрома, и провоцирует дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника, замыкая порочный круг при его дегенеративно-дистрофическом поражении.

В связи с этим в комплексном лечении остеохондроза позвоночника может быть целесообразным применение препаратов, стимулирующих продукцию основных компонентов хряща (прежде всего протеогликанов) в хондроцитах и тем самым способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани и восстановлению ее структуры (так называемых хондропротекторов) [4, 9].

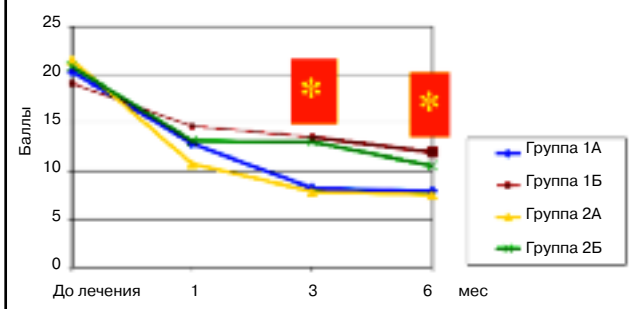
Результаты исследования

К сожалению, до недавнего времени отсутствовали контролируемые исследования, которые бы подтверждали эффективность хондропротекторов при остеохондрозе позвоночника. Проведенное нами двойное слепое исследование эффективности хондропротектора Алфлутопа показало, что у больных с умеренной и выраженной вертеброгенной люмбоишиалгией, имеющей хроническое рецидивирующее или персистирующее течение, препарат способствует стойкому уменьшению болевого синдрома, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов.

Улучшение на фоне применения Алфлутопа отмечено при разных способах введения препарата у 82–85% больных, а функционально значимое (умеренное, значительное) улучшение – у 61–69% пациентов с хронической болью в спине (рис. 1).

Лечебный эффект Алфлутопа проявлялся уже в течение первых 2 нед после курса лечения, нарастал в течение первых 3 мес после курса терапии. В то же время к концу

Рис. 2. Влияние Алфлутопа на выраженность вертебрального синдрома (по шкале вертебрального синдрома).



6-го месяца отмечена тенденция к истощению лечебного эффекта, требующая повторного назначения препарата (рис. 2).

Сравнение двух путей введения Алфлутопа – внутримышечного и паравerteбрального – показало, что при последнем лечебный эффект проявлялся быстрее, а резистентность к препарату наблюдалась реже, однако через 3 мес различия в эффективности разных путей введения препарата утратили достоверность. Таким образом, доставка препарата непосредственно к зоне патологического процесса обеспечивает более быстрое наступление эффекта, однако не имеет долгосрочных преимуществ по сравнению с системным введением (рис. 3).

Алфлутоп оказался наиболее эффективным у пациентов молодого и среднего возраста с относительно короткой продолжительностью заболевания и текущего обострения.

Таким образом, исследование показало, что чем раньше начинается лечение Алфлутопом у пациента с вертеброгенной люмбоишиалгией, тем на более значительный результат можно рассчитывать. По-видимому, это объясняется большей структурной сохранностью хрящевой ткани и, соответственно, большей сохранностью хондроцитов, являющихся основной мишенью для действия хондропротекторов. Усиление анаболической активности хондроцитов может опосредовать лечебный эффект хондропротекторов и Алфлутопа в частности.

У пациентов с клиническими признаками фасеточного синдрома лечебный эффект был наиболее быстрым и значительным, в то же время пациенты с радикулопатиями и стенозом поясничного позвоночного канала оказались более резистентными к действию препарата, что объясняется решающей ролью компрессионного фактора и невропатической природой болевого синдрома при этих состояниях (рис. 4).

Побочные эффекты при применении Алфлутопа (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание) возникали не чаще чем при введении плацебо, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Последующее 2-летнее наблюдение за 35 пациентами, участвовавшими в исследовании, показало возможность долговременного эффекта препарата при его регулярном введении. Из 35 пациентов у 11 в течение 2 лет регулярно (не менее 2 раз в год) проводились курсы внутримышечного введения Алфлутопа (1-я группа), у 14 – Алфлутоп применялся нерегуляр-

но (2-я группа), а у 10 – Алфлутоп и другие хондропротекторы не применялись совсем (3-я группа). В 1-й группе к концу 2-летнего периода наблюдения среднее число обострений было достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группе (рис. 5).

Алфлутоп представляет собой биоактивный концентрат, основой которого являются гликозаминогликаны (ГАГ) – хондроитин сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат, а также аминокислоты, пептиды и микроэлементы, выделенные высокотехнологичным методом из четырех видов морской рыбы. Механизм действия препарата многокомпонентный. С одной стороны, Алфлутоп обладает подтвержденной в эксперименте способностью угнетать активность гиалуронидазы, что увеличивает количе-

ство гиалуроновой кислоты, одного из основных компонентов хрящевой ткани и межсуставной жидкости. С другой стороны, ГАГ, и прежде всего хондроитин сульфат, опосредованно блокирует ядерный фактор NF-κB, ответственный за экспрессию генов, запускающих каскад провоспалительных цитокинов. Таким образом, Алфлутоп обладает противовоспалительным действием, предотвращает разрушение макромолекулярной структуры основного вещества суставного хряща.

Полученный нами опыт позволяет рекомендовать применение Алфлутопа в комплексном лечении больных остеохондрозом позвоночника с корешковыми и некорешковыми болевыми синдромами следующим образом:

Рис. 3. Динамика состояния больных по данным шкалы боли в спине в течение 6 мес после курса лечения Алфлутопом.

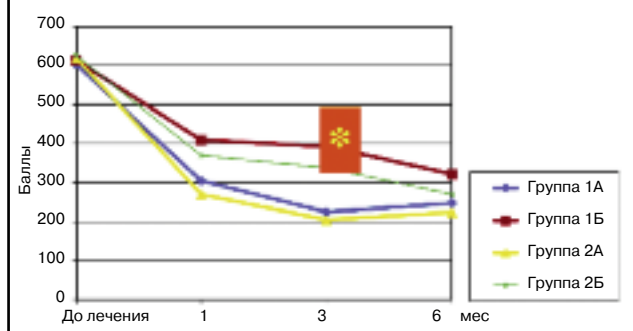


Рис. 4. Динамика состояния больных с разными вертеброневрологическими синдромами по данным шкалы боли в спине в течение 6 мес после курса лечения Алфлутопом.

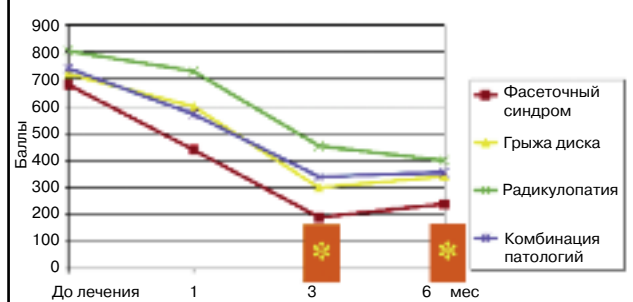
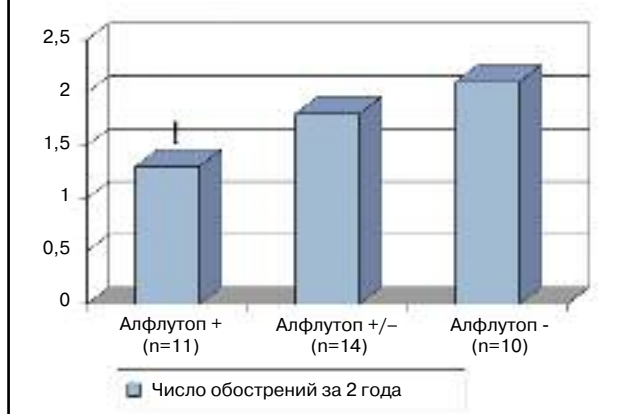


Рис. 5. Результаты 2-летнего наблюдения.



- при обострении (паравертебрально по 1 мл в 4 точки на уровне двух смежных сегментов дважды в неделю 3–5 раз с последующим переходом на внутримышеч-

ное введение по 1 мл в течение 10–20 дней; если паравертебральное введение противопоказано или невозможно по техническим причинам – внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней);

- при частичной или полной ремиссии (внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней).

С целью предупреждения обострений повторные курсы лечения желательно проводить 2–3 раза в год.

Литература/References

1. Богачева Л.А., Снеткова Е.П. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения. Неврологический журн. 1996; 2: 8–12. / Bogacheva L.A., Snetkova E.P. Dorsalgii: klassifikatsiia, mekhanizmy patogeneza, printsipy vedeniia. Nevrologicheskii zhurn. 1996; 2: 8–12. [in Russian]
2. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991; с. 30–145. / Veselovskii V.P. Prakticheskaiia vertebronevrologiia i manual'naia terapiia. Riga, 1991; s. 30–145. [in Russian]
3. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М.Вейна. М.: МЕДпресс, 1999: 217–83. / Voznesenskaiia T.G. Boli v spine i konechnostiakh. Bolevyie sindromy v nevrologicheskoi praktike. Pod red. A.M.Veina. M.: MEDpress, 1999: 217–83. [in Russian]
4. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. Consilium Medicum. 2004; 6: 547–54. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie nevrologicheskikh proiavlenii osteokhondroza pozvonochnika. Consilium Medicum. 2004; 6: 547–54. [in Russian]
5. Подчуфарова Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика и лечение. Рус. мед. журн. 2004; 10: 581–4. / Podchufarova E.V. Bol' v poiasnichno-kreststsovoi oblasti: diagnostika i lechenie. Rus. med. zhurn. 2004; 10: 581–4. [in Russian]
6. Левит К., Захсе Й.Ю., Янда В. Мануальная медицина. М.: Медицина, 1993. / Levit K., Zakhse I.Iu., Janda V. Manual'naia meditsina. M.: Meditsina, 1993. [in Russian]
7. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Podchufarova E.V., Iakhno N.N. Bol' v spine. M.: GEOTAR-Media, 2010 [in Russian]
8. Попелянский Я.Ю., Штутман Д.Р. Боли в шее, спине и конечностях. Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штутман. М.: Медицина, 2001; 293–316. / Popelianskii Ia.Iu., Shtul'man D.R. Boli v shee, spine i konechnostiakh. Bolezni nervnoi sistemy. Pod red. N.N.Iakhno, D.R.Shtul'man. M.: Meditsina, 2001; 293–316. [in Russian]
9. Штутман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2012; с. 70–90. / Shtul'man D.R., Levin O.S. Nevrologiia. Spravochnik prakticheskogo vracha. M.: MEDpress-inform, 2012; s. 70–90. [in Russian]
10. Chou R, McCarberg B. Managing a cute back pain patients to avoid the transition to chronic pain. Pain Manage 2011; 1: 69–79.
11. Maigne R. Diagnosis and treatment of pain of vertebral origin. Baltimore. Williams & Wilkins, 1996.
12. McCulloch JA, Transfeldt EE. Macnab's Backache. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997.
13. Waddell G. The back pain revolution. Edinburg. Churchill Livingstone 1998.
14. Hush J, Marcuzzi A. Prevalence of neuropathic features of back pain in clinical populations. Pain Manage 2012; 2: 363–72.
15. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. М., 1998. / Lebedeva R.N., Nikoda V.V. Farmakoterapiia ostroi boli. M., 1998. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Левин Олег Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: neurolev@mail.ru

