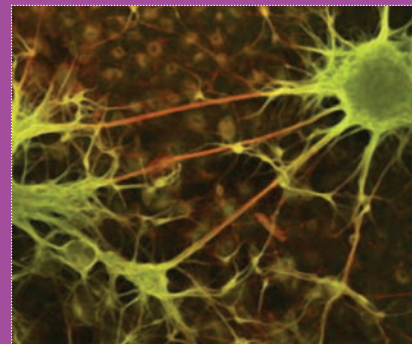
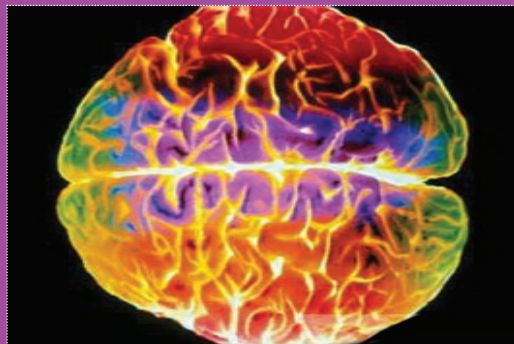
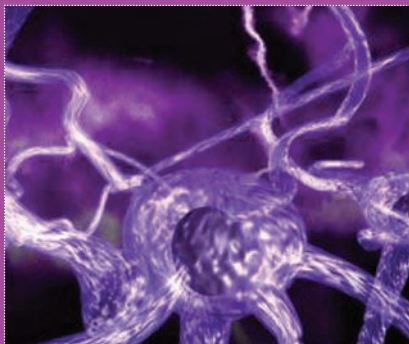


CONSILIUM MEDICUM

Приложение к журналу Consilium Medicum



НЕВРОЛОГИЯ ^{№1} 2009

Возможности минимальной инвазивной хирургии травматических внутричерепных гематом

Современные методы краниопластики

Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям

Тактика терапии вазоспазма при сосудистых заболеваниях головного мозга

Антиоксидантная терапия в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Дисциркуляторная энцефалопатия с когнитивными нарушениями

Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы

Лечение болевых синдромов врачом общей практики

Миофасциальная боль

Центральная нейропатическая боль

Издательский холдинг «Медиа Медика»
Почтовый адрес: Москва, 127055, а/я 37
Телефон: (495) 926-2983
E-mail: media@con-med.ru

CONSILIUM MEDICUM
приложение
НЕВРОЛОГИЯ №1 (2009)

Директор издательства
С.А. Дроздовская

Главный редактор издательства
П.В. Морозов

Главный редактор журнала
Б.А. Филимонов

Научный редактор
М.Б. Капелович

Директор по маркетингу и продажам
Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с подписчиками
Самойлина Наталья Евгеньевна
тел.: (495) 926-29-83, доб. 125
e-mail: samolina@con-med.ru

Отдел распространения
О.В. Рынгач

Генеральный директор
А.Ю. Борисов

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.
Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-25114

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 журналах или на сайте издательства, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. ©2009 «Медиа Медика»

Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в специализированных выставках и параллельных научно-практических мероприятиях, организуемых отделом выставок «ММА-ЭКСПО».

25 сентября 2009 г.

ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ А.Г. ЛИХАЧЕВА
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

Организаторы: Кафедра болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Центральный клинический корпус ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6).

28 – 30 сентября 2009 г.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ДНИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ РОССИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Лабораторная медицина в свете Программы социально-экономического развития России до 2020 года»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Интерлабдиагностика – 2009»

Организаторы: Научное общество специалистов клинической лабораторной диагностики, Лаборатория проблем клинко-лабораторной диагностики Научно-исследовательского центра ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1).

2 – 3 ноября 2009 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней»

Организаторы: Отдел патологии вегетативной нервной системы Научно-исследовательского центра ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1).

6 ноября 2009 г.

МЕЖВУЗОВСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ 125-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ОБЩЕЙ ГИГИЕНЫ МПФ

«История становления и развития отечественной гигиенической науки и практики»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Современные технологии и средства профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний»

Организаторы: Кафедра общей гигиены медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1).

9 – 11 ноября 2009 г.

IV КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Российский медицинский форум»

Организаторы: НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1).

10 – 11 ноября 2009 г.

VI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Молекулярная медицина и биобезопасность»

Организаторы: НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Ректорат ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

10 ноября 2009 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Василенковские чтения. Актуальные проблемы гастроэнтерологии»

Организаторы: Сектор консервативной колопроктологии Научно-исследовательского центра ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1).

25 – 26 ноября 2009 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному»

Организаторы: Кафедра детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1).

СОДЕРЖАНИЕ

ПРАКТИЧЕСКАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ

Возможности минимальной инвазивной хирургии травматических внутричерепных гематом методом пункционной аспирации и локального фибринолиза
В.В.Крылов, С.А.Буров, В.Г.Дашьян 4

Современные методы краниопластики
О.В.Левченко, В.В.Крылов 9

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям
Л.В.Стаховская, К.С.Мешкова, К.В.Шеховцова, В.И.Скворцова 16

Оценка эффективности Омега-3 форте «ProBio» (Норвегия) у больных с цереброваскулярными заболеваниями и гиперлипидемией
Т.Т.Батышева, Е.В.Костенко, П.А.Ганжула, А.М.Исмаилов, Л.Н.Лисенкер, А.А.Хозова, Л.В.Петрова, А.Н.Бойко 18

Тактика терапии вазоспазма при сосудистых заболеваниях головного мозга
С.А.Румянцева, Е.В.Елисеев, Е.В.Силина 24

Антиоксидантная терапия в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (результаты исследования «ПОБЕДА»)
Л.В.Стаховская, К.В.Шеховцова, О.Б.Кербиков 27

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Эффективность и переносимость препарата Ноопепт при дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями
И.В.Дамулин, Л.М.Антоненко 31

ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы
С.Н.Иллариошкин 35

БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Применение препарата диклофенака калия при лечении болевых синдромов врачом общей практики
Н.В.Пизова 41

Хронические болевые синдромы в общей практике: проблемы диагностики и лечения
Г.М.Дюкова 45

Миофасциальная боль
О.В.Воробьева 50

Нестероидные противовоспалительные препараты: некоторые практические аспекты применения
А.И.Дубиков 54

Центральная нейропатическая боль: клинико-диагностические аспекты и возможности терапии на основе доказательств
А.Б.Данилов, О.С.Давыдов 60

Изучение биоэквивалентности трех препаратов на основе ибупрофена у здоровых добровольцев
P.Bramlage, A.Goldis 65

Редакционный совет журнала *Consilium Medicum* по неврологии и нейрохирургии:

А.Н. Бойко
Е.И. Гусев
И.В. Дамулин

Т.Л. Демина
П.Р. Камчатнов
В.В. Крылов

О.С. Левин
В.И. Скворцова
З.А. Суслина

А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Возможности минимальной инвазивной хирургии травматических внутричерепных гематом методом пункционной аспирации и локального фибринолиза

В.В.Крылов, С.А.Буров, В.Г.Дашьян

НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва; Московский государственный медико-стоматологический университет

Введение

Одним из направлений развития современной нейрохирургии является разработка и внедрение малоинвазивных оперативных вмешательств с целью уменьшения интраоперационного повреждения головного мозга и улучшения функциональных исходов.

Такая тактика стала доминирующей после введения в арсенал диагностики заболеваний и повреждений центральной нервной системы (ЦНС) современных методов нейровизуализации: рентгеновской компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии, ультрасонографии и т.д., а также принципиально новых и более совершенных хирургических технологий: микрохирургии, нейроэндоскопии и нейронавигации.

В качестве перспективной минимально-инвазивной методики хирургического лечения травматических внутричерепных гематом (ТВИ) представляется способ пункционной аспирации кровоизлияний с последующим введением в их полость фибринолитических препаратов для растворения плотных свертков крови.

Сокращение объема и времени оперативного вмешательства у больных с ТВИ при использовании локального фибринолиза, а также реальная возможность проведения операции под местным обезболиванием способствуют расширению возможностей хирургии гематом у категории больных с высоким «хирургическим и анестезиологическим риском» (тяжелая сочетанная травма, соматические заболевания, способствующие тяжелому течению комбинированного наркоза, пожилой возраст и т.д.), а также позволяют сокращать время реабилитации пациентов с ТВИ.

Исторические сведения

В неврологии и нейрохирургии фибринолитические средства впервые стали применяться с конца 60-х – нача-

ла 70-х годов XX века [1, 2]. Первые исследования в этой области касались в основном перспектив применения системного тромболитика при остром ишемическом инсульте, которые не утратили своей актуальности до настоящего времени.

Локальный фибринолиз в неотложной нейрохирургии для растворения и эвакуации нетравматических внутримозговых гематом с введением препаратов непосредственно в участок кровоизлияния впервые в мире стал использоваться с 1984 г. японскими нейрохирургами. Так, К. Matsumoto и соавт. (1984 г.) для удаления внутримозговых гематом при геморрагическом инсульте у 51 больного помимо стереотаксической аспирации жидкой крови для растворения и удаления оставшихся свертков использовали урокиназу в дозировке 6000 IU на 5 мл физиологического раствора с интервалом введения 6–12 ч.

Одними из первых в России методику локального фиб-

Рис. 2. Моделирование хирургического доступа и траектории введения катетера в полость гематомы.

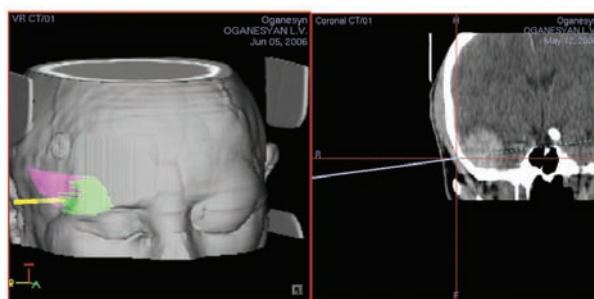


Рис. 3. Проведение катетера к месту пункции гематомы с созданием подкожного тоннеля.



Рис. 1. Структура внутричерепных гематом у обследованных больных* (n=46, количество гематом = 48).



Рис. 4. Фиксация катетера для проведения последующих сеансов фибринолиза.



ринолиза применили в НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского А.С.Сарибекян и соавт. в 1997–1998 гг. для аспирации внутримозговых гипертензивных гематом под ультразвуковым наведением. Для фибринолиза использовали стрептокиназу или урокиназу.

Наряду с системным и локальным фибринолизом при ишемическом и геморрагическом инсультах с 90-х годов XX в. и до настоящего времени стало развиваться принципиально новое направление использования фибринолитиков – интратекальный фибринолиз при субарахноидальных и желудочковых кровоизлияниях нетравматического генеза [3–7].

Несмотря на широкое распространение метода в хирургии гипертензивных внутримозговых кровоизлияний [6, 8–12, 15], в современной литературе отсутствуют сведения, посвященные изучению возможности использования метода пункционной аспирации и локального фибринолиза в хирургии ТВГ. Мы обнаружили только две описательные публикации, касающиеся лизиса внутрижелудочковых кровоизлияний травматической природы путем интратекального введения тканевого активатора плазминогена [4, 13].

Механизмы действия и классификация фибринолитических средств

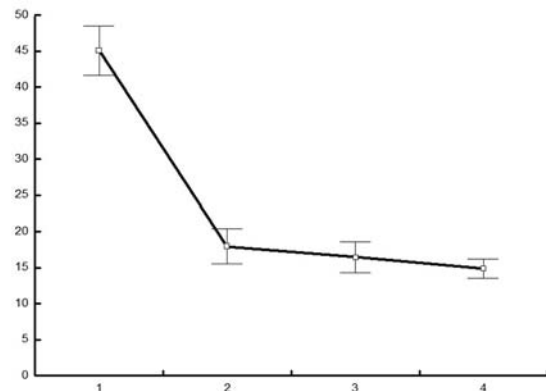
Все препараты, используемые для локального фибринолиза в нейрохирургии (стрептокиназа, пулолаза, актилизе и т. д.), относят к группе так называемых непрямых фибринолитиков. Непрямые фибринолитические средства участвуют в процессах фибринолиза путем активации плазминогена – инертного белка плазмы крови. Высвобождающийся под действием активаторов плазминогена плазмин представляет собой активный короткоживущий фермент (время полужизни в кровотоке 0,1 с), который приводит к лизису не только фибрина, но и фибриногена, факторов свертывания V, VIII и ряда других белков плазмы, вызывая дезорганизацию фибринового свертка.

В настоящее время известно пять поколений активаторов плазминогена:

I. Природные активаторы плазминогена – стрептокиназа и урокиназа. Представленные ферменты не имеют сродства к фибрину и поэтому отличаются выраженной системной активацией плазминогена, что делает их применение ограниченным при внутричерепных кровоизлияниях, учитывая риск вторичных геморрагических осложнений.

II. tPA и проурокиназа обладают практически 100% сродством к фибрину и действуют исключительно на поверхности сгустка, что позволяет их применять для лизиса внутричерепных гематом даже у больных с нарушениями системной свертываемости крови. В отличие от препаратов I поколения обладают крайне низкой антигенной активностью.

Рис. 5. Динамика средних объемов травматических гематом при проведении локального фибринолиза. По оси X – временной интервал*, по оси Y – объем гематомы (см³).



*Примечание. 1 – средний объем гематомы перед операцией; 2 – средний объем гематомы через 24 ч после операции; 3 – средний объем гематомы через 48 ч после операции; 4 – средний объем гематомы через 72 ч после проведения локального фибринолиза.

стью. К недостаткам данной группы фибринолитиков относится их быстрая инактивация в циркулирующей крови.

III. Рекомбинантные формы tPA и урокиназы, полученные путем рекомбинаций ДНК методом генной инженерии, обладают значительным локальным и пролонгированным фибринолитическим эффектом без существенного влияния на системный фибринолиз.

IV. Фрагменты tPA и проурокиназы интегрированные с P-селектином и аннексином V. P-селектин представляет собой белок, который синтезируется эндотелием и тромбоцитами и обеспечивает адгезию тромбоцитов. Аннексин V распознает и связывает активатор плазминогена с тромбом. Таким образом, за счет соединения каталитической части тромболитика с рецепторами, распознающими тромб, эффективность средств IV поколения возрастает в сотни раз, что позволяет при минимальной дозе препарата достигнуть максимальной скорости лизиса сгустка.

V. Комплекс тканевого активатора плазминогена и ковалентного конъюгата урокиназа-фибриноген. Подобные тромболитические композиции, предполагающие комбинированное введение разных активаторов плазминогена с дополняющим механизмом действия и фармакокинетически различным профилем, позволяют проводить тромболитический даже *in vitro*. Кроме того, в представленных комплексах дозы компонентов могут быть в 20 раз ниже концентраций, применяемых при монотерапии, что существенно снижает стоимость самой тромболитической терапии.

Для клинического применения в настоящее время разрешены следующие препараты:

- стрептокиназа;
- урокиназа или двухцепочный урокиназный тип активатора плазминогена (актилаза);
- проурокиназа или рекомбинантный одноцепочный урокиназный тип активатора плазминогена (пулолаза, пулоплазан);
- актилизе.

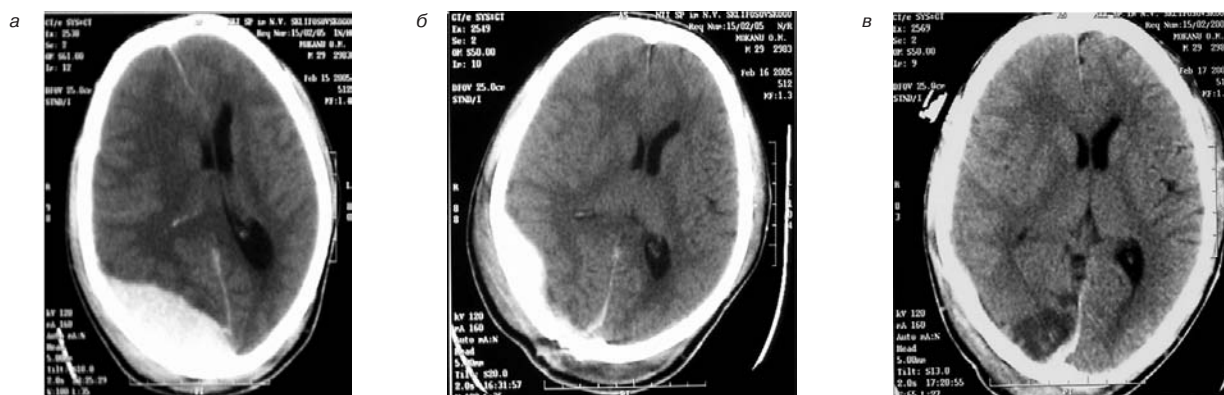
На локальное использование пулолазы в России в настоящее время имеется разрешение Федерального агентства по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (№ 328 от 26.08.05).

Показания для использования метода пункционной аспирации и локального фибринолиза в хирургии ТВГ

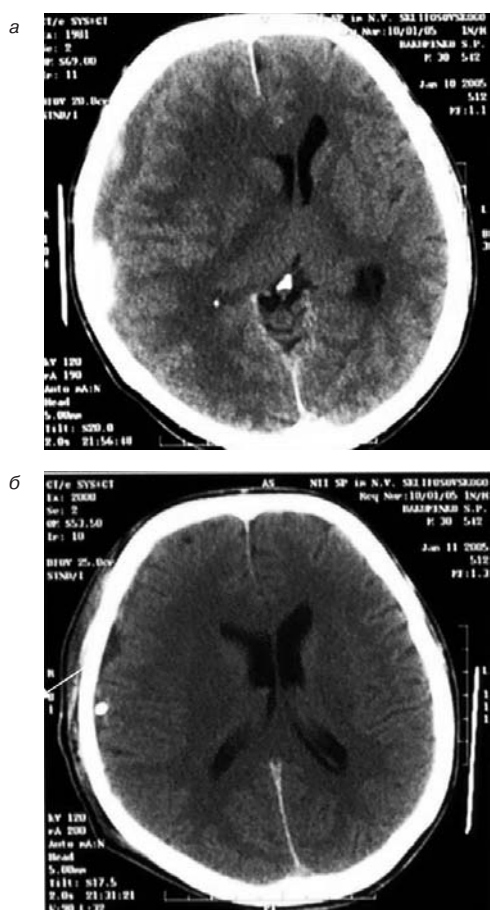
На основании изучения возможности удаления ТВГ у 46 пострадавших, находившихся на лечении в отделении неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В.Склифосов-

Рис. 6. Динамика объема острой ЭДГ при локальном фибринолизе. КТ больного М., 29 лет:

а – перед операцией: определяется острая ЭДГ в правой теменно-затылочной области объемом 75 см^3 , поперечная дислокация мозга влево на 13 мм; б – через 24 ч локального фибринолиза рекомбинантной проурокиназой: определяется острая ЭДГ в правой теменно-затылочной области 15 см^3 , поперечная дислокация мозга влево на 5 мм; в – через 48 ч локального фибринолиза рекомбинантной проурокиназой: гематома не визуализируется, определяется очаг ишемии в правой затылочной доле 5 см^3 , поперечной и аксиальной дислокации нет.

**Рис. 7. Динамика подострой СДГ в правой лобно-теменно-височной области. КТ больного К., 30 лет:**

а – перед операцией: определяется подострая СДГ в правой лобно-теменно-височной области 68 см^3 с объемом плотной части 20 см^3 , поперечная дислокация мозга влево на 7 мм; б – через 24 ч локального фибринолиза: СДГ не определяется, субдурально визуализируется конец дренажа, поперечной и аксиальной дислокации нет.



ского (рис. 1), мы установили следующие показания для использования метода локального фибринолиза в хирургии травматических гематом.

1. Компенсированное состояние больного с угнетением уровня бодрствования не глубже сопора (выше 9 баллов по шкале комы Глазго – ШКГ).

2. Отсутствие признаков быстро прогрессирующей декомпенсации дислокационного и/или гипертензионного синдромов.
3. Наличие выраженной очаговой полушарной симптоматики, обусловленной локализацией внутричерепной гематомы.
4. Развитие признаков нарастания внутричерепной гипертензии и дислокации головного мозга у больных с гематомами малого объема (до 50 см^3).
5. Наличие у больного в компенсированном состоянии высокого риска открытого оперативного вмешательства и комбинированной анестезии в связи с сопутствующей патологией.

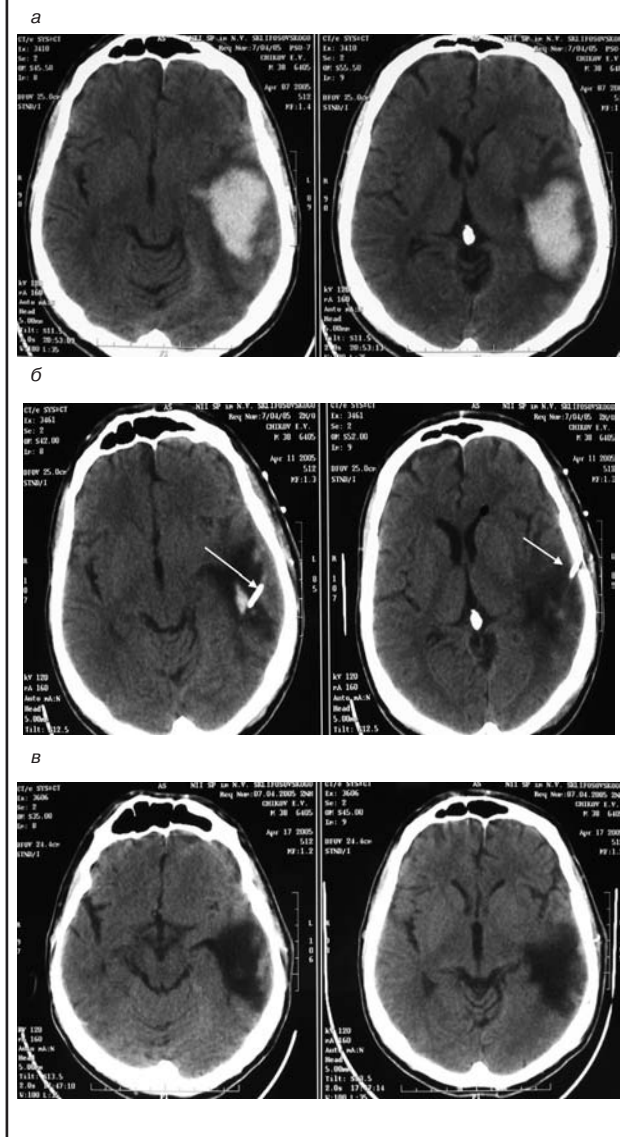
Как видно, объем гематомы не является определяющим для выбора той или иной тактики оперативного лечения, а ключевыми моментами выступает степень угнетения сознания и компенсация дислокационного и/или гипертензионного синдромов.

Методика оперативного вмешательства

Методика операции пункционной аспирации и локального фибринолиза заключалась в следующем. Согласно данным КТ на коже головы больного производили разметку разреза мягких тканей в проекции гематомы. В случаях с внутримозговой локализацией гематомы или очага ушиба-размозжения мозга для установления кратчайшей траектории пункции гематомы, проходящей через функционально малозначимую область головного мозга, а также для расположения катетера для фибринолиза по максимальной диагонали очага повреждения использовали систему безрамной нейронавигации (рис. 2). После скелетирования кости и наложения фрезевого отверстия к нему через контрапертуру подвели силиконовый катетер диаметром 1,4 или 1,6 мм. Проведение катетера через контрапертуру необходимо для создания кожного тоннеля на пути к операционной ране с целью профилактики контаминации большей части катетера микроорганизмами, надежности его фиксации и избегания прохождения дренажа через операционную рану (рис. 3). Следующим этапом операции производили пункцию и дренирование ТВГ согласно установленной траектории. После аспирации жидкой части кровоизлияния по катетеру вводили фибринолитический препарат, а сам дренаж перекрывали и фиксировали к коже (рис. 4). Рану ушивали наглухо.

Для фибринолиза использовали фибринолитические средства III поколения – рекомбинантную проурокиназу (пууролаза) и актилизе. Пууролазу вводили в дозировке $20\,000 \text{ МЕ}$ и интервалом между введениями 6 ч, а актилизе – в дозе $3,5 \text{ мг}$ и интервалом в 12 ч.

Рис. 8. Динамика лизиса травматической ВМГ в левой теменно-височной области. КТ большого Ч., 38 лет:
 а – перед операцией: определяется острая ВМГ в левой теменно-височной области 54 см³, поперечная дислокация мозга вправо на 7 мм; б – через 24 ч локального фибринолиза: определяется ВМГ в левой теменно-височной области 26 см³, поперечная дислокация мозга вправо на 8 мм. В полости гематомы визуализируется катетер для фибринолиза (отмечено стрелкой); в – через 48 ч локального фибринолиза: определяется послеоперационная киста в левой теменно-височной области 19 см³, поперечной и аксиальной дислокации нет.



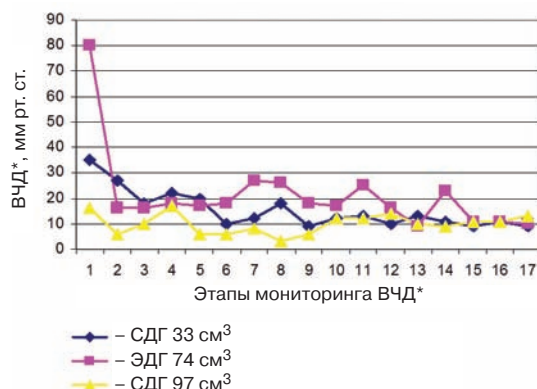
Если через 24 ч после операции объем гематомы, по данным КТ, составлял менее 1/3 исходного объема, фибринолиз прекращали, если объем был больше 1/3 исходного, введение фибринолитика проводили в течение еще 24 или 48 ч. Проведение фибринолиза более 72 ч нецелесообразно, учитывая риск развития гнойно-септических осложнений (менингит, вентикулит, эмпиема) и снижение активности фибринолитика.

Результаты применения пункционной аспирации и локального фибринолиза для удаления травматических внутричерепных кровоизлияний

Использование локального фибринолиза для удаления ТВГ представляет собой принципиально новую технологию их хирургического лечения, впервые использованную в клинической практике отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В.Склифосовского.

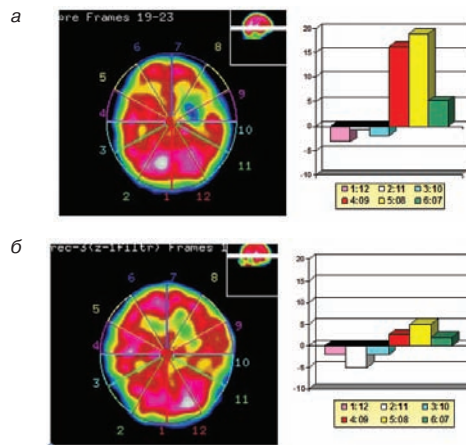
В настоящее время мы обладаем опытом лечения 46 пострадавших с травматическими внутричерепными гематомами различной локализации.

Рис. 9. Динамика ВЧД у пострадавших с ТВГ в процессе пункционной аспирации и локального фибринолиза.



*Примечание. 1 – установка датчика ВЧД, 2 – аспирация жидкой части кровоизлияния, 3 – конец операции, 4 – первое введение фибринолитика, 5–16 – 6-часовые интервалы между введениями фибринолитика, 17 – ВЧД на момент удаления датчика.

Рис. 10. Динамика нарушений перфузии головного мозга, по данным ОФЭКТ, у пострадавшего с травматической ВМГ в левой лобно-теменной области объемом 20 см³:
 а – до проведения пункционной аспирации и локального фибринолиза: определяется дефект перфузии в области подкорковых ядер слева 63 см³. Асимметрия перфузии составляет 19%; б – после завершения локального фибринолиза в течение 48 ч: определяется остаточный дефект перфузии объемом 37 см³, асимметрия перфузии составляет 5%.



Из 46 больных, которым выполняли локальный фибринолиз ТВГ, у 37 (84%) удалось добиться практически полного лизиса и аспирации внутричерепных гематом (до 95% первоначального объема) в течение 24–72 ч после операции независимо от их локализации.

В первые 24 ч фибринолиза у всех пациентов удалось эвакуировать до 60% от исходного объема кровоизлияния. Полученная динамика уменьшения объема гематомы (рис. 5–8) оказалась достоверной (n=37; z=4,49; p<0,0001).

Таким образом, уже в течение первых суток фибринолиза у подавляющего большинства пострадавших объем остаточных гематом достигал величин, при которых отсутствовала угроза продолжающейся компрессии головного мозга (V_{ср.} – 17, 52±2, 55 см³).

Сопутствующий оболочечным гематомам очаг ушиба головного мозга был верифицирован по данным КТ у 8 пострадавших: у 2 – с ЭДГ, у 6 – с СДГ. Средний объем сопутствующего очага ушиба мозга, представленного детритом и фрагментами кровоизлияния, составил 20±5,48 см³. Наряду с эвакуацией объема СДГ отмечено значимое уменьшение объема прилегающего ушиба мозга как в первые 24 ч (z=1,7; p<0,07), так и через 48 ч проведения локального фибринолиза (z=1,8; p<0,07).

Характеристика травматических внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) у больных, которым проводили мониторинг ВЧД

№ п/п	Пол, возраст, лет	Уровень сознания, ШКГ	Локализация травматического ВЧК	Объем кровоизлияния, см ³	Величина поперечной дислокации, мм	Наличие аксиальной дислокации	Уровень ВЧД, мм рт. ст., начало операции	Уровень ВЧД, мм рт. ст., конец операции
1	М, 19	11	ЭДГ	74	13	Есть	80	18
2	М, 32	12	СДГ	33	7	Есть	35	27
3	М, 52	12	СДГ	97	14	Есть	19	8

Таким образом, использование локального фибринолиза приводило не только к эвакуации гематомы, но и способствовало эффективной санации прилежащего очагашиба мозга, не увеличивая последний.

Предопределяя вопросы о возможном риске декомпенсации внутричерепной гипертензии и дислокации мозга на фоне «растянутого» во времени фибринолиза при ТВГ, мы можем говорить о безопасности применения метода, основываясь на данных о достоверном (поперечная дислокация: ЭДГ – $z=2,03$; $p<0,043$; СДГ – $z=2,76$; $p<0,006$; внутримозговая гематома – ВМГ – $z=2,02$; $p<0,043$; аксиальная дислокация – ЭДГ: $n=4$; $\chi^2=2,81$; $df=1$; $p<0,05$; СДГ: $n=10$; $\chi^2=6,90$; $df=1$; $p<0,01$) регрессе поперечной и аксиальной дислокации головного мозга в процессе эвакуации кровоизлияния в течение первых 24 ч до величин, не создающих угрозы развития ишемии ствола головного мозга.

Безопасность использования метода пункционной аспирации и локального фибринолиза для удаления травматических гематом подтверждается также данными мониторинга внутричерепного давления (ВЧД), который показал, что уже к концу операции ВЧД снижается ниже критической величины в отношении декомпенсации гипертензионного синдрома (среднее ВЧД к концу операции составило 15 ± 3 мм рт. ст.) и далее не увеличивается выше указанной отметки в течение всего периода локального фибринолиза (см. таблицу, рис. 9).

Результаты КТ в отношении динамики дислокации мозга и показатели мониторинга ВЧД у пациентов с объемом ТВГ >60 см³ коррелировали с результатами регистрации АСВП, свидетельствующими о разрешении нарушений функций ствола головного мозга ($\chi^2=10,6$, $df=1$; $p<0,001$) при использовании локального фибринолиза, что также говорит о безопасности рассматриваемого метода.

При внутримозговой локализации ТВГ (ВМГ) преимущества метода локального фибринолиза в отношении функционального исхода кровоизлияния были также подтверждены данными ОФЭКТ, демонстрирующими значимое ($p<0,003$) уменьшение степени нарушения перфузии мозга в перифокальной зоне, начиная с первых суток использования локального фибринолиза (рис. 10).

Быстрая эвакуация ТВГ, сопровождающаяся регрессом дислокации головного мозга, способствовала достоверному регрессу нарушений уровня бодрствования ($z=2,93$; $p<0,003$) и очаговой неврологической симптоматики у обследованных пациентов ($z=1,93$; $p<0,005$).

Следует подчеркнуть, что в структуре ТВГ пункционная аспирация и локальный фибринолиз являются методами выбора при внутримозговой локализации последних. Именно при травматических ВМГ наряду с достоверным уменьшением объема гематомы ($n=11$; $z=2,93$; $p<0,003$) в течение 24–48 ч фибринолиза, а также дислокации мозга ($z=2,02$; $p<0,043$) у 10 из 11 больных регрессировала вся имевшаяся очаговая неврологическая симптоматика, даже в случаях расположения гематомы в функционально значимой зоне головного мозга. Хорошие функциональные результаты при травматической ВМГ мы объясняем отсутствием выполнения энцефалотомии для доступа к гематоме, а также подведением катетера в полость кровоизлияния через функционально «немые» зоны головного мозга.

Отсутствие рецидивов травматических ВМГ при использовании метода локального фибринолиза, а также случаев, когда при фибринолизе отсутствовала значимая

динамика уменьшения ВМГ, еще раз подтверждает перспективность применения метода в хирургии травматических внутримозговых кровоизлияний.

При травматических СДГ у пациентов в компенсированном или субкомпенсированном состоянии методика пункционной аспирации и локального фибринолиза также перспективна и должна использоваться у пострадавших при начинающихся признаках прогрессирования дислокационного синдрома (угнетение сознания, анизокория, брадикардия) в случаях, если суммарный объем патологического очага (гематома, очагшиба и зона перифокального отека) превышает 40 см³.

Рецидивы ТВГ при использовании метода пункционной аспирации и локального фибринолиза, сопровождающиеся значительным увеличением объема, по данным КТ, а клинически проявляющиеся прогрессирующим нарастанием дислокационной симптоматики в виде угнетения сознания до сопора и комы, брадикардии и нарастания контралатерального гемипареза, наблюдали у 4 пострадавших. В структуре ТВГ у всех 4 больных исходно были ЭДГ теменно-височной локализации. Всем больным произведено повторное оперативное вмешательство в первые часы после нарастания симптоматики с открытым удалением рецидивной гематомы. У 3 пострадавших после удаления гематом отмечен быстрый регресс неврологической симптоматики с восстановлением сознания, и они были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Один больной с поэтажными ЭДГ и ВМГ полюсно-базальных отделов левой височной доли умер при нарастающих явлениях отека и дислокации головного мозга, несмотря на повторное вмешательство.

Принимая во внимание высокий процент рецидивов гематом при использовании локального фибринолиза в случаях с эпидуральной локализацией последних (33%), мы считаем, что данная методика должна быть строго ограничена к применению у пострадавших с ЭДГ.

При наличии показаний к удалению ЭДГ методом выбора хирургии должна оставаться традиционная краниотомия.

Учитывая малую продолжительность оперативного вмешательства и минимальную инвазивность метода, проведение локального фибринолиза ТВГ возможно под местной анестезией, что особенно актуально при лечении кровоизлияний у пожилых пациентов, у которых черепно-мозговой травме часто сопутствует соматическая патология, а также у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

Общая структура исходов хирургического лечения ТВГ методом пункционной аспирации и локального фибринолиза выглядела следующим образом:

1. Хороший исход с полным удалением гематомы и клиническим регрессом симптоматики наблюдали у 37 (84%) пострадавших.
2. Стойкий выраженный неврологический дефицит, требующий постороннего ухода за больным, имелся у 2 (5%) больных.
3. Летальный исход – у 4 (11%) больных. Причинами летального исхода явились: тромбоэмболия легочной артерии (1 случай), вторичный гнойный менингит вследствие проникающей черепно-мозговой травмы (1), отек и дислокация мозга на фоне рецидива кровоизлияния (1), двусторонняя пневмония (1).

Заключение

Способ пункционной аспирации и локального фибринолиза является самостоятельной методикой хирургического лечения ТВГ, позволяющей радикально (более 95% от исходного объема) удалять гематомы у 84% больных, находящихся в компенсированном состоянии или начальной стадии дислокационного синдрома с хорошими функциональными исходами.

Литература

1. Шевчук В.Р., Даниленко А.М. Свертывающая система крови и фибринолиз при медикаментозном лечении тромбоэмболии легочной артерии. Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975; 533.
2. Schmutzler R, Koller F. Die Thrombolyse-Therapie. *Erg. Inn. Med. Kinderheilk.* 1965; 22: 157.
3. Бузов С.А., Ситников А.Р. Использование прямых тромболитиков при интравентрикулярных кровоизлияниях, обусловленных разрывами аневризм и артериовенозных мальформаций. *Нейрохирургия.* 2004; 3: 51–5.
4. Крылов В.В., Бузов С.А., Дашьян В.Г. Тромболитиз в неотложной нейрохирургии. *Здравоохранение и медицинская техника.* 2004; 10 (14): 24–5.
4. Deleuze AJ, Orliaguet GA, Meyer PG et al. Intraventricular fibrinolysis for post-traumatic intraventricular hemorrhage in a child with multiple injuries. *Intensive Care Med* 2000; 26 (10): 1579–80.
5. Крылов В.В., Бузов С.А., Тальтов А.Э., Гунба Д.Д. Возможности применения стрептокиназы для хирургического лечения травматических внутримозговых гематом. *Нейрохирургия.* 2004; (4): 15–21.
5. Mizoi K, Yoshimoto T, Fujiwara S et al. Prevention of vasospasm by clot removal and intrathecal bolus injection of tissue-type plasminogen activator. *Preliminary report. Neurosurg* 1991; 28: 807–13.
6. Крылов В.В., Бузов С.А., Галанкина И.Е., Дашьян В.Г. Метод локального фибринолиза в хирургии травматических внутримозговых гематом. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко.* 2006; 3: 23–9.
6. Nieuwkamp DJ, de Gansk, Renkel G. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: systematic review of the literature. *Neurology* 2000; 247: 117–21.
7. Nasser JA, Falavigna A, Bezerra M et al. Stereotactic fibrinolysis of spontaneous intracerebral hematoma using infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (2-B): 362–6.
8. Геморрагический инсульт. Под ред. В.И.Скворцовой, В.В.Крылова, М., 2005.
9. Гуцанский С.С., Мороз В.В. Стереотаксическое удаление и локальная фибринолитическая терапия нетравматических интравентрикулярных гематом как метод выбора. *Нейрохирургия.* 2000; 4: 18–21.
10. Сарибекян А.С., Полякова Л.Н. Результаты хирургического лечения больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами пункционно-аспирационным способом в сочетании с локальным фибринолизом проурокиназой. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко.* 2003; 3: 8–11.
11. Сарибекян А.С., Полякова Л.И. Пункционная аспирация гипертензивных внутримозговых гематом с использованием локального фибринолиза. *Материалы 2-го съезда нейрохирургов Российской Федерации.* Н. Новгород, 1998; 193–4.
12. Ширинов А.В., Верещин Н.В., Добжанский Н.В. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых кровоизлияний, осложненных острой обструктивной гидроцефалией и прорывом крови в желудочковую систему. *Материалы 3-го съезда нейрохирургов России.* СПб, 2002; 387–8.
13. Grabb PA. Traumatic intraventricular hemorrhage treated with intraventricular recombinant-tissue plasminogen activator: technical case report. *Neurosurg* 1998; 43 (4): 966–9.

Современные методы краниопластики

О.В.Левченко, В.В.Крылов
НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва;
Московский государственный медико-стоматологический университет

Краниопластика – восстановление целостности черепа после декомпрессивных операций, вдавленных переломов, огнестрельных ранений, а также других патологических процессов.

Одно из первых упоминаний о краниопластике относится к XVI в., когда Fallopius Gabriele (1523–1562 гг.) описал методику замещения костного дефекта черепа с помощью пластины из золота. Дальнейшее развитие методики было посвящено подбору материала. С различным успехом использовались: целлулоид (1890 г.), алюминий (1893 г.), платина (1929 г.), серебро (1950 г.), виталлий – сплав кобальта и хрома (1943 г.), тантал (1942 г.), нержавеющей сталь (1945 г.), полиэтилен (1947 г.).

Несмотря на постоянную разработку новых методик и материалов для устранения дефектов черепа проблема краниопластики остается по-прежнему актуальной. На данный момент не существует однозначных алгоритмов выбора пластических материалов и сроков проведения оперативного вмешательства.

Клиническая картина

Неврологическая симптоматика у больных с дефектом костей черепа обусловлена последствиями перенесенной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в сочетании с синдромом «трепанированного черепа». Синдром трепанированного черепа может включать в себя несколько компонентов в виде метеопатии, астении, психопатии, парезов конечностей, эписиндрома и афазии. Основными причинами развития посттрепанационного синдрома являются: влияние атмосферного давления на головной мозг через область дефекта, пролабирование и пульсация мозгового вещества в дефект и возникающая в связи с этим травматизация мозга о края дефекта, нарушения ликворциркуляции, нарушения церебральной гемодинамики.

Часто у больных с посттравматическим дефектом кос-

тей черепа отмечаются эпилептические приступы. Как правило, фокальный компонент имеет топографическую локализацию, соответствующую локализации костного дефекта, что в первую очередь связано с образованием оболочечно-мозговых рубцов.

Методы исследования

Краниография, выполненная в стандартных укладках в 2 проекциях (рис. 1), является обязательным методом исследования у больных с дефектом костей черепа. По рентгенограммам черепа можно судить о размерах, форме, состоянии краев дефекта черепа, сопутствующих воспалительных изменениях в костях черепа, наличии инородных тел. Исследование проводится перед оперативным вмешательством, в раннем послеоперационном периоде для контроля установки трансплантата, а также выполняются периодические контрольные исследования через 12 и 24 мес после операции в случае установки алло- или ауто-трансплантата для контроля его лизиса.

Наиболее полную информацию о состоянии костного дефекта можно получить при выполнении компьютерной томографии (КТ). Исследование выполняют в аксиальной плоскости в тканевом и костном режимах. При локализации дефекта на основании черепа, а также при вовлечении в дефект костей лицевого скелета обязательным является выполнение исследования во фронтальной плоскости.

Для максимально точного определения локализации формы дефекта необходимо производить 3D-КТ. Полученные снимки дают наиболее точную пространственную характеристику дефекта (рис. 2).

Выбор материала для краниопластики

Современные материалы, используемые для краниопластики, подразделяются на ауто-, алло- и ксенотранс-

Рис. 1. Рентгенография черепа: а – в боковой и б – прямой проекциях. В левой лобно-теменной области определяется дефект костей свода черепа.

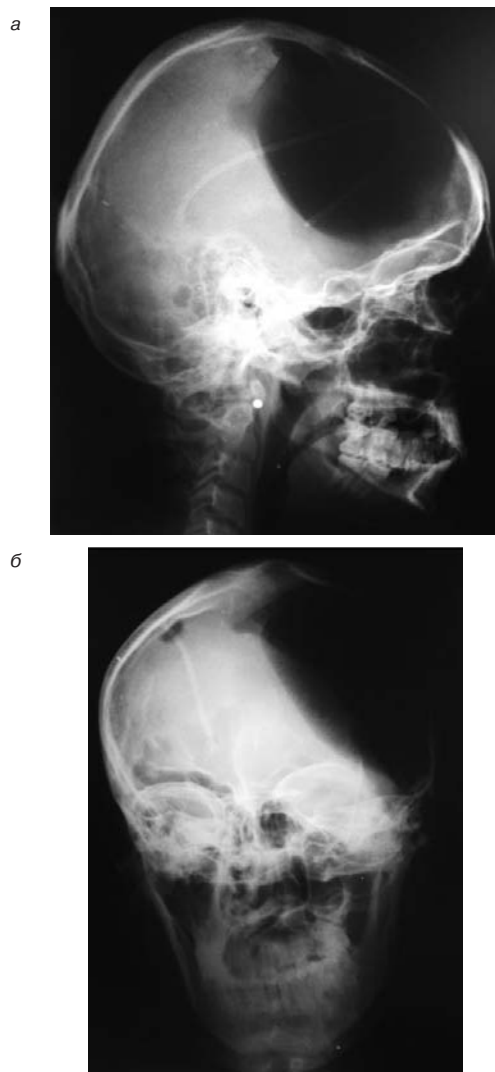


Рис. 2. 3D-КТ костей черепа. Определяется дефект лобной кости.

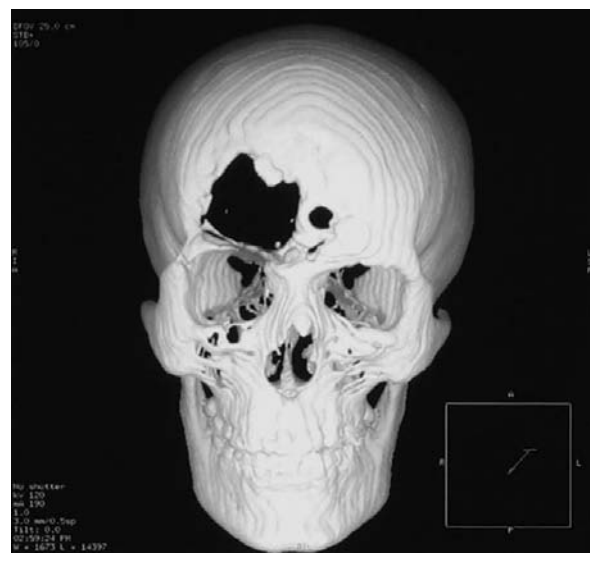
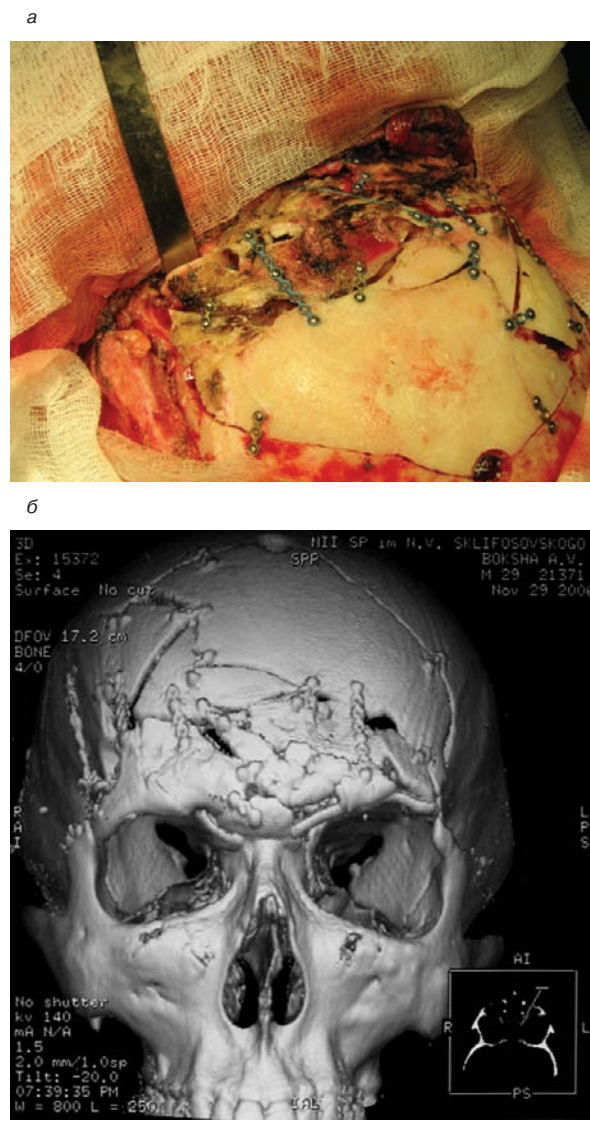


Рис. 3. Первичная краниопластика аутокостью при вдавленном переломе лобной кости за счет репозиции и фиксации костных фрагментов титановыми пластинами и костными швами. а – интраоперационная фотография, б – 3D-КТ после операции первичной краниопластики.



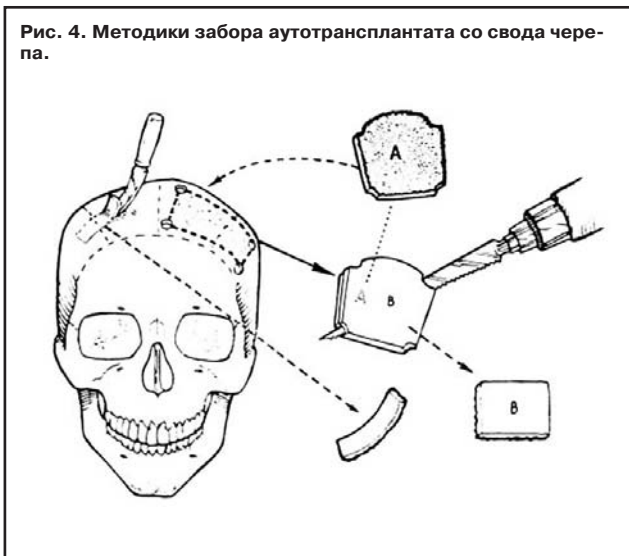
плантаты. Основной проблемой, которую приходится решать нейрохирургу на этапе подготовки к краниопластике, является выбор материала для предстоящей операции.

К современным материалам предъявляется целый спектр требований:

- биосовместимость;
- отсутствие канцерогенного эффекта;
- пластичность;
- возможность стерилизации;
- возможность сочетания с методом стереолитографии;
- способность срастаться с прилегающей костной тканью без образования соединительно-тканых рубцов (остеоинтеграция);
- совместимость с методами нейровизуализации;
- устойчивость к механическим нагрузкам;
- низкий уровень тепло- и электропроводности;
- приемлемая стоимость;
- минимальный риск инфекционных осложнений.

К настоящему времени не существует импланта, удовлетворяющего всем этим требованиям, за исключением **аутокости**. Поэтому максимально бережное сохранение костных отломков во время первичной операции является важнейшим принципом реконструктивной нейрохирургии. Это в большей степени относится к хирургии вдавленных переломов черепа. Хирургическая тактика должна быть направлена на максимальное сохранение даже небольших костных фрагментов. Наиболее целесообраз-

Рис. 4. Методики забора аутогрансплантата со свода черепа.



но проведение первичной краниопластики вдавненных переломов аутокостью с применением титановых мини-пластин и костных швов (рис. 3). Противопоказанием к проведению первичной краниопластики может быть лишь выбухание мозга в трепанационное окно и значительное инфицирование тканей в области перелома.

Наибольшими преимуществами для краниопластики обладают **аутогрансплантаты** (от греч. autos – сам, свой). Сохранение аутогрансплантата может быть осуществлено во время первичной операции (декомпрессивная трепанация). Удаленный костный фрагмент помещают в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки, либо передненаружной поверхности бедра.

В случае если имплант не был сохранен во время первичной операции, при небольших размерах костного дефекта остается возможность использовать аутогрансплантат. В этих случаях применяют методы расщепленных костных фрагментов, когда при помощи специальных осциллирующих сагиттальных пил и стамесок производят расслаивание костей свода черепа с последующей имплантацией их в область дефекта (рис. 4).

Изготовление аутоимпланта возможно из фрагментов ребра или подвздошной кости. С этими имплантами связаны большой риск рассасывания вследствие иного, чем кости свода черепа, пути закладки и эмбрионального развития, возникновение косметического дефекта в местах их забора, трудности формирования импланта соответствующего по форме утраченным костным структурам.

Преимущества применения аутогрансплантатов неоспоримы в детском возрасте. Ни один из существующих ксеногрансплантатов не может приблизиться по своим химическим, пластическим свойствам к аутогрансплантату.

Применение **аллоимплантов** (от греч. allos – другой, иной, т.е. взятый от другого человека) для краниопластики имеет длительную историю. И вся эта история посвящена в первую очередь решению проблемы подготовки трансплантата. Первоначальное применение необработанной трупной кости приводило к выраженной местной реакции и быстрому рассасыванию импланта. В дальнейшем были разработаны методы обработки, консервации и стерилизации (обработка формалином, гамма-лучами, замораживание), которые позволили значительно сократить число осложнений. Аллотрансплантаты обладают рядом преимуществ: простота обработки, низкий процент местных осложнений, хороший косметический эффект. К недостаткам в первую очередь относятся юридические сложности, связанные с забором трансплантатов, а также риск заражения пациента специфическими инфекциями.

Наибольшее распространение для пластики дефектов черепа получили ксеногрансплантаты (от греч. xenos – чужой, чуждый). В то же время эта группа является наибо-

Рис. 5. Пластика дефекта левой лобно-височно-теменной области с использованием импланта на основе полиметил-метакрилата: а – интраоперационная фотография; б – 3D-КТ в послеоперационном периоде (вид слева); в – 3D-КТ в послеоперационном периоде, (вид сверху). Форма и размеры импланта конгруэнтны краям дефекта и соответствуют утраченной кости.

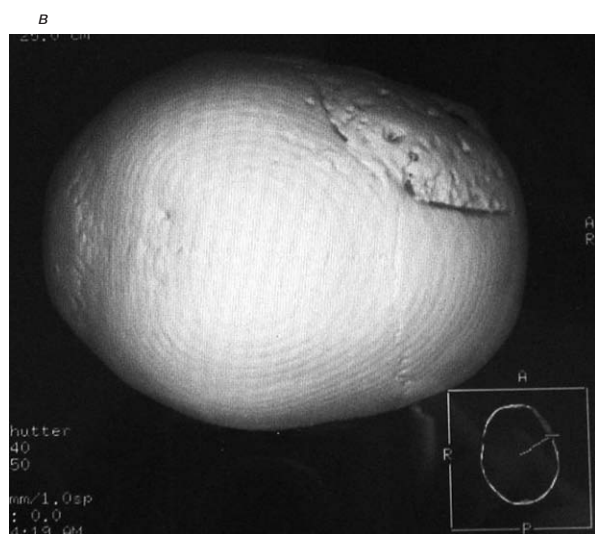
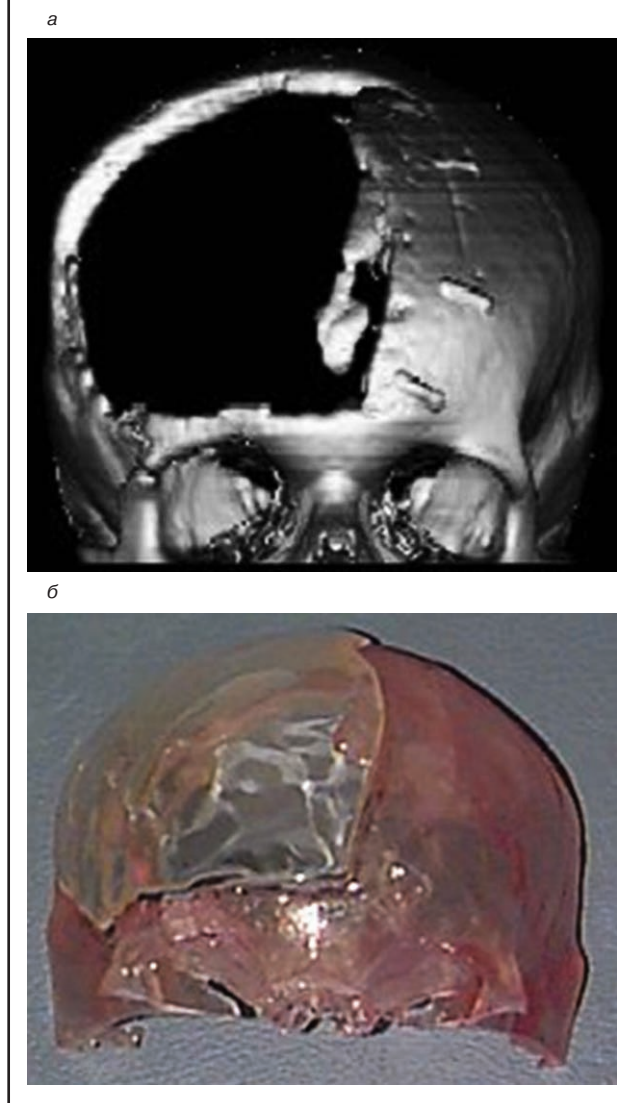


Рис. 6. Этапы изготовления имплантов на основании пластиковой модели черепа пациента: а – 3D-КТ костей черепа, определяется обширный дефект в правой лобной области; б – по пластиковой модели черепа изготовлен имплант, точно воспроизводящий нормальное строение данной области.



лее многообразной и разнородной. Можно выделить следующие основные группы:

1. Метилметакрилаты.
2. Импланты на основе гидроксиапатита.
3. Металлические импланты.

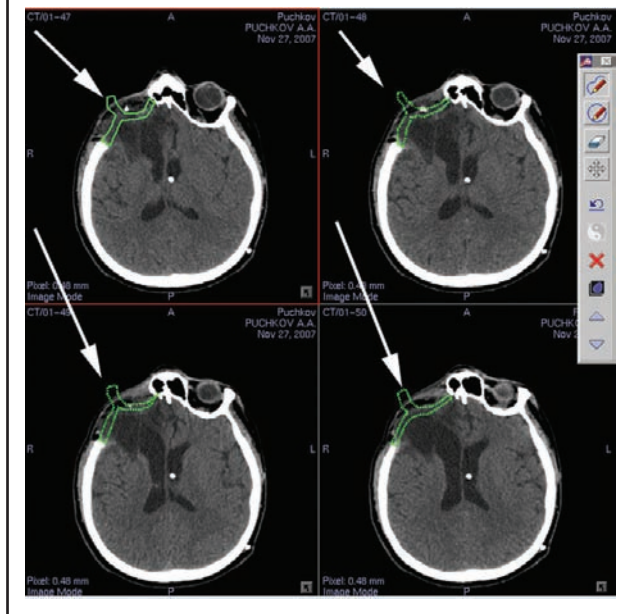
Метилметакрилаты

Наибольшую долю среди всех имплантов занимают метилметакрилаты – до 73% операций по пластике дефектов черепа. Данная группа обладает рядом достоинств, хорошо известных и широко применяемых большинством нейрохирургов: возможность и легкость моделирования имплантов любой формы, размеров, относительно низкая стоимость материала (рис. 5). Несмотря на очень широкое распространение операций с применением метилметакрилатов, с ними связан сравнительно больший риск возникновения осложнений в послеоперационном периоде. Местные воспалительные реакции связаны с токсическим и аллергическим эффектом компонентов смеси. Поэтому с особой осторожностью необходимо подходить к использованию метилметакрилатов у пациентов с осложненным иммунологическим анамнезом.

Гидроксиапатит

Применение имплантов на основе гидроксиапатита открыло новые возможности в применении ксенотранс-

Рис. 7. Фотография рабочего экрана нейронавигационного аппарата Stryker. Произведено послыное построение недостающих фрагментов костных структур на аксиальных срезах, соответствующих модели импланта (указано стрелками).



плантатов. В чистом виде гидроксиапатитный цемент применяется при размерах дефекта до 30 см². При больших размерах для придания большей прочности и получения лучших косметических результатов необходимо его армирование титановой сеткой. Одним из несомненных достоинств имплантов на основе гидроксиапатита является их практически полная биосовместимость. Они не вызывают гигантоклеточной реакции антител, длительных воспалительных и токсических реакций, которые свойственны метилметакрилатам, не являются канцерогеном и не влияют на иммунный ответ. При небольших дефектах гидроксиапатит полностью рассасывается и замещается костной тканью в течение 18 мес. При больших дефектах периферия импланта плотно срастается с костью и частично рассасывается, в то время как центральная часть импланта остается неизменной.

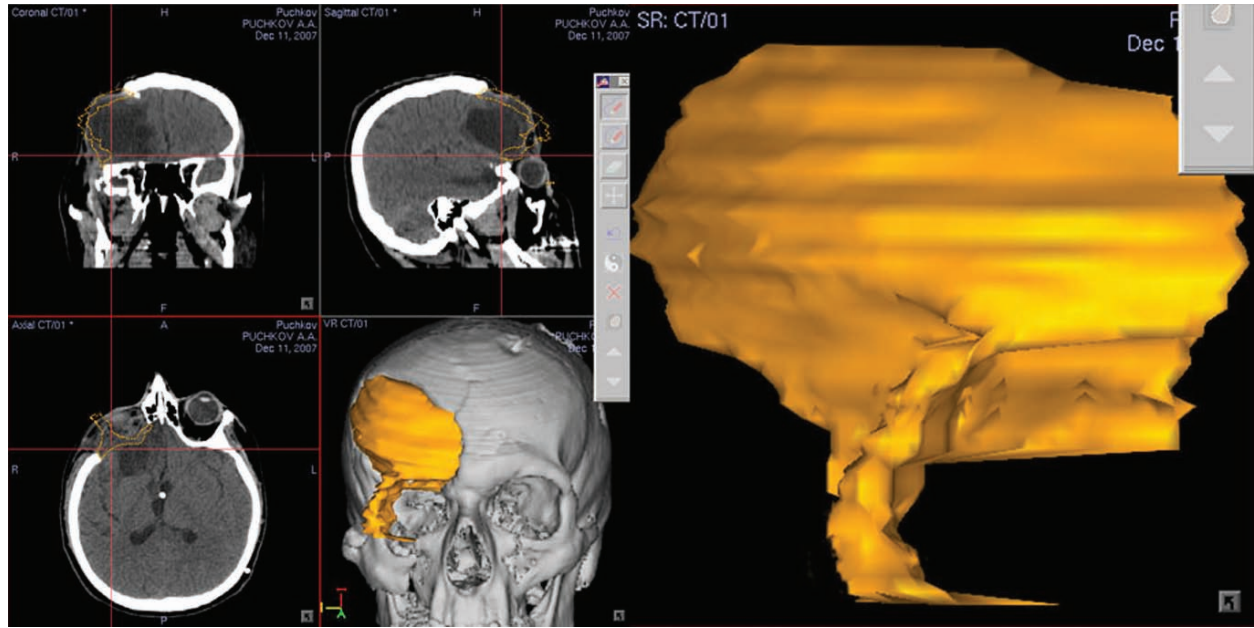
Риск развития инфекционных осложнений при использовании гидроксиапатита также является одним из самых низких (до 3%) среди всех имплантов, при этом вовлечение в дефект черепа придаточных пазух не является противопоказанием к применению. К недостаткам гидроксиапатита можно отнести высокую стоимость ряда композиций, необходимость дополнительного армирования титановой сеткой при больших дефектах, невозможность использования в областях черепа несущих функциональную нагрузку.

К настоящему времени разработаны биокерамические импланты из чистого гидроксиапатита (CustomBone) для закрытия крупных дефектов черепа, изготавливаемые с использованием методики стереолитографии. Они обладают микро- и макропористой структурой, подобной структуре человеческой кости, что обеспечивает срастание импланта с естественной костью пациента благодаря проникновению в имплант костных клеток.

Импланты на основе титана

Применение нейрохирургами металлических систем для краниопластики в последние годы находит все большее распространение. На сегодняшний день используются следующие материалы: нержавеющая сталь, сплавы на основе кобальта и хрома, титановые сплавы, чистый титан. Применение чистого титана является наиболее предпочтительным в связи с его высокой биосовместимостью, устойчивостью к коррозии, пластичностью, низким уровнем помех при проведении КТ и магнитно-резонансной

Рис. 8. Фотография рабочего экрана нейронавигационного аппарата Stryker. Создана виртуальная модель импланта, форма и локализация соответствуют утраченным костным структурам.



томографии. Титановые пластины и винты, используемые в нейрохирургии, имеют широкий ассортимент по размерам. К преимуществам титановых имплантов можно отнести низкий риск развития местных воспалительных реакций, возможность использования при вовлечении в дефект придаточных пазух.

Стереолитография

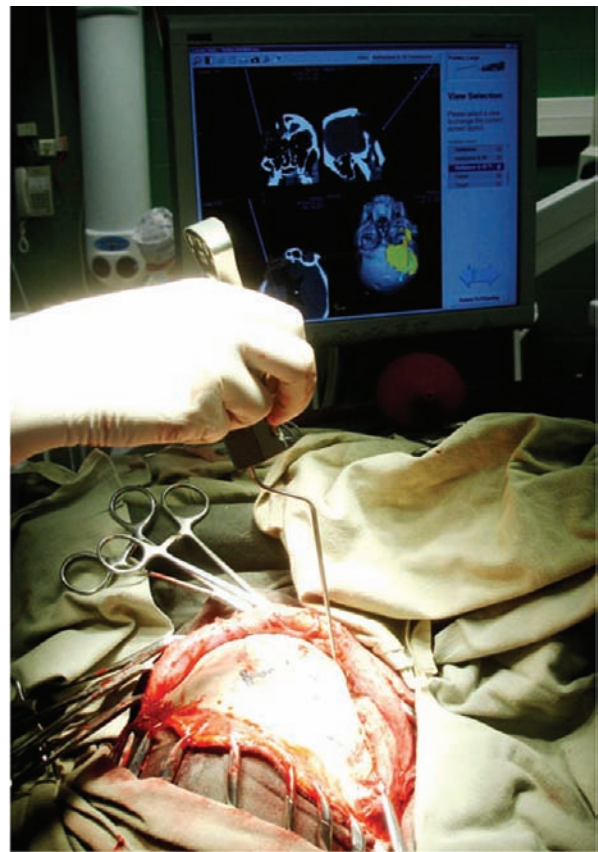
Разработка технологии стереолитографии началась в конце 70-х годов XX в. и велась одновременно в США, Японии и России и в 1986 г. была запатентована Чарльзом Халлом. Впервые технология лазерной стереолитографии была представлена в 1987 г. на автошоу в Детройте.

При стереолитографии геометрическое воспроизведение объекта осуществляется послойно депрессионным отверждением жидкого фотомономера с помощью UV-лазера (фотополимеризация). Луч лазера, управляемый компьютером, проходит по поверхности жидкого полимера в соответствии с конфигурацией формируемого слоя. В жидкой реакционно-способной среде порождаются активные центры (радикалы, ионы, активированные комплексы), которые при взаимодействии с молекулами мономера вызывают рост полимерных цепей, ведущий к фазовому изменению – отверждению слоя. После этого платформа опускается, луч проходит конфигурацию второго сечения, потом третьего и т.д. Так последовательно послойным наращиванием происходит создание трехмерного твердотельного конструктивного элемента заданной геометрии.

Существуют две основные схемы изготовления имплантов с применением стереолитографии:

1. Изготовление импланта на основании пластиковой модели черепа пациента. Для этого на стереолитографической установке изготавливается модель черепа, и в дальнейшем по ней вручную формируется имплант. При этом материалом для изготовления импланта может являться метилметакрилат или титановая пластина. Это наиболее простой способ, однако он требует точного соблюдения анатомических особенностей при изготовлении импланта, особенно при локализации дефекта в лобно-орбитальной области (рис. 6).
2. Изготовление пресс-формы. При этом необходимо создание компьютерной модели импланта. Для этого используются три метода:
 - Построение недостающего фрагмента на срезах. После чего полученный набор отредактированных

Рис. 9. Интраоперационная фотография. При изготовлении импланта контроль его формы производится при помощи навигационной установки Stryker: поинтер установлен на поверхность реального импланта.



томограмм преобразуют в объемную модель. Данный метод является весьма трудоемким и требует точного знания анатомического строения и взаимоотношений костей черепа.

- Если дефект находится с одной стороны от срединной сагиттальной плоскости, то модель черепа разбивается на две симметричные половины по сагит-

Рис. 10. Интраоперационная фотография рабочего экрана нейронавигационного аппарата Stryker. При установке поинтера на поверхности реального импланта в области надбровной дуги видно идентичное расположение поинтера на поверхности виртуального импланта, что говорит об идентичности формы и расположения виртуального и реального имплантов.

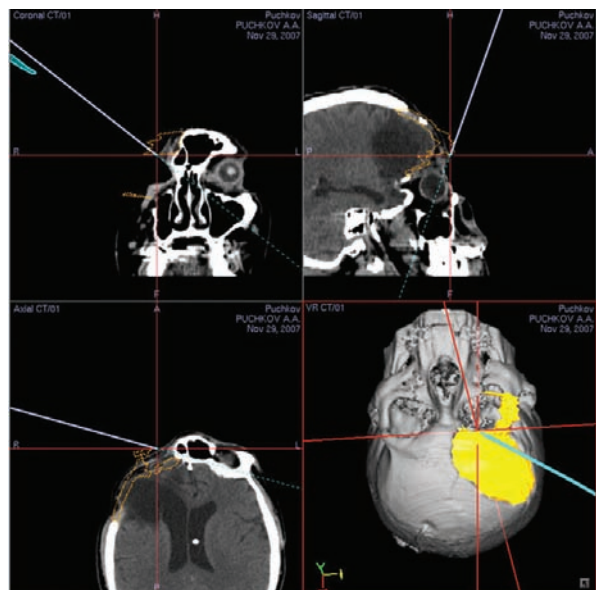


Рис. 11. КТ в режиме 3D-реконструкции большого П. после краниопластики с использованием нейронавигации. Форма и положение трансплантата и репонированных костных фрагментов удовлетворительное, восстановлена правильная геометрия свода черепа, стенок глазницы, скулоорбитального комплекса.

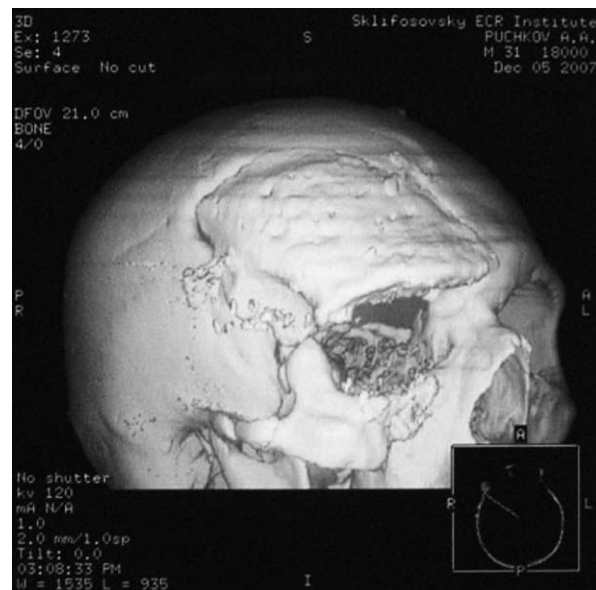


Рис. 12. Фотография больного: а – до и б – после операции. В результате операции восстановлена правильная форма черепа с симметричными по форме лобными буграми, надбровными дугами, скуловыми буграми.



а



б

тальной плоскости. Одну из частей преобразуют в свою зеркальную копию. Модель импланта получают при вычитании из зеркальной копии неповрежденной половины поврежденной.

- При невозможности использовать симметрию черепа (локализация дефекта с заходом за срединную линию) эффективным является использование «виртуального донора». Из базы данных выбирают модель черепа, сходную по анатомическому строению, из нее выделяют необходимый фрагмент, который масштабируется и совмещается участком черепа, в котором имеется дефект, т.е. дефект виртуально закрывается. Далее, как и в предыдущих случаях, методом вычитания формируется модель импланта.

Использование безрамной нейронавигации

Использование стереолитографии ограничено при одномоментном многоэтапном хирургическом вмешательстве, когда предшествующая реконструкция смежных с областью дефекта областей приводит к изменению формы и размера дефекта черепа. Кроме того, применение стереолитографического моделирования невозможно в остром периоде ЧМТ, когда изготовление и установку импланта необходимо проводить уже через несколько часов после поступления пострадавшего в клинику при первичной хирургической обработке вдавленного перелома.

В клинике неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского разработана методика применения безрамной навигации для интраоперационного моделирования импланта заданной формы. Мето-

дика заключается в предоперационном виртуальном послойном построении недостающих фрагментов костных структур на аксиальных срезах. Соответствие построенных участков нормальным анатомическим формам может быть достигнуто за счет отражения относительно сагиттальной плоскости неповрежденных костных структур на противоположную сторону (рис. 7). В результате создается виртуальная модель импланта, форма и локализация которого соответствуют утраченным костным структурам (рис. 8).

Далее, интраоперационно, во время основного этапа краниопластики из полимерной пластмассы на основе метилметакрилата или титановой сетки изготавливается имплант по форме утраченных костных структур. На всех этапах форма «реального» импланта контролируется и сопоставляется с «виртуальной» моделью. Контроль формы производят с помощью поинтера навигационной установки таким образом, чтобы каждая точка поверхности «реальной» пластины совпадала с аналогичной точкой «виртуальной» модели (рис. 9, 10).

Использование нейронавигации для краниопластики при обширных дефектах имеет ряд преимуществ. Возможно выполнение первичной краниопластики при обработке вдавленных переломов, так как для создания виртуальной модели импланта требуется не более 20–30 мин, нет необходимости в специальной стереолитографической лаборатории. Использование данной методики в нейрохирургических клиниках, уже укомплектованных нейронавигационными установками, практически не требует дополнительных финансовых затрат на получение импланта заданной формы (рис. 11, 12).

Основные принципы хирургического лечения

Основным показанием к проведению краниопластики является наличие дефекта черепа и его размеры. Не существует ограничений в оценке границы размера дефекта, при которой показано оперативное лечение. В каждом конкретном случае должны учитываться локализация дефекта, косметические аспекты, психологическое состояние пациента, его реакция на дефект, наличие и характер сопутствующих неврологических нарушений.

По срокам проведения операции различают первичную, первично-отсроченную (5–7 нед после травмы) и позднюю (более 3 мес) краниопластику. Наиболее целесообразно проведение первичной краниопластики, одновременно с хирургической операцией по поводу ЧМТ, обработкой вдавленного перелома.

Нередко одновременно с непосредственно краниопластикой необходимо решать вопрос пластики кожных покровов, твердой мозговой оболочки (ТМО).

Задача реконструкции кожных покровов может быть решена путем простого иссечения рубцовой ткани, перемещения и ротации кожных лоскутов, а при обширных рубцовых поверхностях требуется предварительное наращивание кожных покровов путем подкожной имплантации эспандеров. Форму и размеры эспандеров подбирают индивидуально, исходя из размеров и формы рубца. В результате длительного (до 3 мес) фракционного введения в их полость жидкости происходит растяжение и наращивание кожи над эспандером. Удаление эспандера сочетается с одновременным иссечением рубцов и пластикой кожных покровов путем перемещения и ротации.

Часто дефекты костей черепа сочетаются с дефектами ТМО, наличием оболочечно-мозговых рубцов. В таких случаях требуется пластическая реконструкция дефекта ТМО с использованием ауто-, алло- и ксенотрансплантатов. Основным источником аутоотрансплантатов являются перемещенные надкостничные и апоневротические лоскуты. Наиболее предпочтительно для пластики ТМО использовать ксенотрансплантаты, к которым относятся различные синтетические мембраны. Они редко вызывают местную реакцию тканей, не образуют оболочечно-мозговых рубцов.

Хирургический этап по устранению дефекта черепа начинают с иссечения оболочечно-мозгового рубца с минимальной травматизацией подлежащей мозговой ткани, рассекаются его сращения с краями костного дефекта. При использовании ауто-, аллотрансплантатов, а также в случае применения композиций на основе гидроксиапатита края дефекта обязательно обнажают, освобождают от рубцовой ткани, для того чтобы в дальнейшем обеспечить хорошее сращение импланта с костями черепа.

В ходе интраоперационного моделирования импланта необходимо стремиться к максимально точному воспроизведению формы утраченной костной ткани. У сформированного имплантата должны отсутствовать выступающие острые грани, края. При установке на месте дефекта он должен находиться «заподлицо» с прилегающими костями черепа.

Необходимо помнить, что при дефектах височной локализации происходит постепенная атрофия височной мышцы, поэтому даже при полной идентичности импланта утраченной височной кости в послеоперационном периоде может быть косметический дефект за счет мягких тканей над имплантом. Данная задача решается за счет контурной пластики мягких тканей костным имплантом. В области атрофированной височной мышцы имплант нужно сделать более толстым и выступающим над поверхностью свода черепа, сохранив плавный переход (без ступеньки) между имплантом и костью пациента.

Подготовленные импланты устанавливаются и фиксируются к краям костного дефекта. Недопустимым является отсутствие фиксации, в том числе в виде простого ушивания мягких тканей над имплантом. Последнее не обеспечивает необходимой фиксации, и ее отсутствие является достоверным фактором риска развития смещения трансплантата.

Таким образом, современный арсенал материалов и методов для выполнения краниопластики позволяет выполнять закрытие дефектов костей черепа практически любых размеров и форм, достигая в послеоперационном периоде отличных функциональных и косметических результатов.

Литература

1. Коновалов АН, Потапов АА, Лихтерман ЛБ и др. Хирургия последних черепно-мозговой травмы. М, 2006.
2. Лебедев ВВ, Крылов ВВ. Неотложная нейрохирургия. Руководство для врачей. М: Медицина, 2000.
3. Cbiarini L, Figurelli S, Pollastri G, Torcia E. Cranioplasty using acrylic material: a new technical procedure. J Craniomaxillofac Surg 2004; 32 (1): 5–9.
4. Cutting C, Grason G, McCarthy JG et al. A virtual reality system for bone fragment positioning in craniofacial surgical procedures. Plast Reconstr Surg 1998; 102: 2436–43.
5. Dujovny M, Evenhouse R, Anger C et al. Preformed prosthesis from computed tomography data. Calvarial and dural reconstruction: Neurosurgical topics. AANS Publ. Com. Rengachary S, Benzel E ed. Chapter 7. 1998; 77–87.
6. Fallabi B, Foroutan M, Motavalli S et al. Computer-aided manufacturing of implants for the repair of large cranial defects: an improvement of the stereolithography technique. Neurol Res 21 (3): 281–6.
7. Greenberg M. Handbook of neurosurgery. Thieme 1995; V: 400.
8. Greene AK, Mulliken JB, Proctor MR, Rogers GF. Primary grafting with autologous cranial particulate bone prevents osseous defects following fronto-orbital advancement. Plast Reconstr Surg 2007; 120 (6): 1603–11.
9. Joffe JM, McDermott PJ, Linney AD et al. Computer-generated titanium cranioplasty: report of a new technique for repairing skull defects. Br J Neurosurg 1992; 6 (4): 343–50.
10. Kokoska MS, Citardi MJ. Computer-aided surgical reduction of facial fractures. Facial Plast Surg 2000; 16 (2): 169–79.
11. Lin. Craniofacial Surgery. Elsevier Scienc, 2001.
12. Metzger MC, Hohlweg-Majert B, Sch'bn R et al. Verification of clinical precision after computer-aided reconstruction in craniomaxillofacial surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 104 (4): 1–10.
13. Reilly P. Head injury. Pathophysiology and management second edition. Reilly P, Bullock R. Hotter Arnold, 2005.
14. Stula D. Cranioplasty: Indications, Techniques and Results. Springer Verlag, 1984.
15. Ward-Booth. Maxillofacial trauma and Esthetic Reconstruction. Elsevier Scienc, 2003.

Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям

Л.В.Стаховская, К.С.Мешкова, К.В.Шеховцова, В.И.Скворцова
Научно-исследовательский институт инсульта РГМУ, Москва

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предсказывают, что к 2015 г. вследствие инсультов будет потеряно более 50 млн человеко-лет «здоровой» жизни во всем мире. Наряду с этим ВОЗ подчеркивает, что до 80% всех смертей от заболеваний сердца, инсульта и сахарного диабета можно предупредить. Многие профилактические мероприятия можно осуществлять без крупных капиталовложений, а их эффективность многократно окупает затраты на разработку и внедрение в практику клинических и эпидемиологических стратегий. Первичная и вторичная профилактика инсультов справедливо считается одной из приоритетных задач современной медицины и имеет не только медицинское, но и важнейшее социальное значение. В связи с этим важной задачей как с точки зрения сохранения качества жизни, так и затрат на лечение пациентов является предотвращение повторных нарушений мозгового кровообращения.

За последние годы доказательная база по вторичной профилактике инсульта дополнена результатами новейших исследований, что потребовало пересмотра ряда рекомендаций и руководств по профилактике. Основанием для обновления рекомендаций стали данные, касающиеся применения антитромботической терапии для профилактики инсультов у больных с некардиоэмболическими ишемическими острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в анамнезе, а также сведения об эффективности применения статинов для вторичной профилактики инсультов.

В 2008 г. в журнале "Stroke" были опубликованы обновленные рекомендации Американской ассоциации сердца (АНА) и Американской ассоциации инсульта (ААИ) по профилактике инсультов у пациентов, перенесших ОНМК или ТИА; а в мае 2008 г. одним из главных событий XVII Европейской конференции по проблеме инсульта стало принятие новой редакции рекомендаций по лечению и профилактике инсульта и ТИА, подготовленной совместно экспертами Европейской инсультной ассоциации (ЕАА) и Европейской инициативной группы против инсульта (ЕУСИ).

В настоящих рекомендациях особое внимание уделяется антитромботической терапии в профилактике некардиоэмболических инсультов. В ряде клинических исследований (SPAF-I, SPAF-II, PPP, TPT, MAST-1, IST, CAST, SALT, CATS, CAPRIE, MATCH, CHARISMA и др.) убедительно показано, что антиагрегантные препараты являются более эффективными, чем антикоагулянты для больных, перенесших некардиоэмболический инсульт (класс рекомендаций I, уровень доказательности А), в то время как антикоагулянты доказали преимущество при кардиоэмболических инсультах. Одним из объяснений этого является тот факт, что при разных видах ОНМК тромбы и эмболы, обуславливающие развитие ишемии мозга, имеют разный состав и неодинаково чувствительны к антитромботическим и антикоагулянтным воздействиям. При кардиоэмболическом инсульте чаще имеют место полостные («красные») тромбы, которые более восприимчивы к антикоагулянтной терапии, в то время как при некардиоэмболическом инсульте – тромбы обычно пристеночные («белые»), в них преобладают тромбоциты, в связи с чем они чувствительны и к антиагрегантной терапии.

Несмотря на то что ацетилсалициловая кислота – АСК (аспирин) является и остается «золотым стандартом» вторичной профилактики ишемических событий, значительный интерес представляет «двойная» антитромботическая терапия с комбинацией препаратов, оказывающих разное влияние на тромбоцитарное звено. Перспективы сочетанного использования АСК и клопидогреля, на которые возлагались большие надежды, несмотря на опубликованные в 2004 г. результаты исследования MATCH (Management of Atherosclerosis with Clopidogrel in High Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke, 2004 г.), не нашли подтверждения в масштабном исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), завершившемся в 2007 г. Результаты исследования CHARISMA не показали преимуществ комбинации клопидогреля и низких доз АСК для предупреждения атеротромботических событий по сравнению с монотерапией АСК. Были подтверждены данные, полученные в исследовании MATCH, и показано, что, хотя комбинация антиагрегантная терапия приводила к доказанному снижению относительного риска развития сосудистых событий (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть, повторная госпитализация), имело место одновременное увеличение жизнеугрожающих побочных эффектов более чем в 2 раза. Все это не позволило рекомендовать применение комбинации клопидогреля и АСК в широкой клинической практике. В настоящее время комбинация антиагрегантная терапия клопидогрелем и АСК в профилактике некардиоэмболических инсультов рекомендована лишь при наличии у больного специфических показаний, к которым, в частности, относятся коронарные вмешательства с установкой стента.

Данные, полученные при комбинации АСК и дипиридамола, более оптимистичны. Дипиридамол, относящийся к производным пиримидина и обладающий главным образом антиагрегантным и вазодилаторным эффектом, является вторым эффективным антиагрегантным препаратом, применяемым для вторичной профилактики инсульта. Эффективность его в предотвращении повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения не вызывает сомнений и доказана результатами исследования ESPS-II (European Stroke Prevention Study, 1996 г.), в котором сравнивали эффективность разных вариантов профилактики повторного инсульта. Результаты показали, что монотерапия дипиридамолом немедленного высвобождения уменьшала относительный риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 20,1%, АСК – на 24,4%. Эти результаты позволили рассматривать дипиридамол как эффективную альтернативу антиагрегантной терапии для больных с непереносимостью АСК. В то же время комбинация терапии оказалась более эффективной, чем каждый из препаратов в отдельности: сочетанная терапия АСК и дипиридамолом немедленного высвобождения уменьшала относительный риск повторного инсульта и ТИА на 37 и 35,9% соответственно. Доказанная эффективность сочетанной терапии явилась основанием для разработки комбинированного препарата, получившего название Агренокс, сочетающего АСК (25 мг) и дипиридамол модифицированного вы-

свобождения (200 мг). Эффективность нового препарата оценивалась в исследованиях ESPRIT (European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, 2006 г.) и ProFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, 2008 г.).

ESPRIT проводилось как открытое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие более 2,7 тыс. больных, перенесших ТИА или малый ишемический инсульт. В этом исследовании оценивались эффективность и безопасность добавления дипиридамола модифицированного высвобождения к АСК. Наблюдение за больными продолжалось в среднем 3,5 года. Результаты ESPRIT показали, что комбинированная терапия значительно эффективнее в предотвращении таких сосудистых событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, серьезные геморрагические осложнения, чем монотерапия АСК. При этом добавление дипиридамола модифицированного высвобождения к стандартной терапии позволило уменьшить частоту повторных инсультов почти на 20% без значимого увеличения риска геморрагических осложнений (за счет уменьшения дозы АСК со 100 до 25 мг). Именно особые свойства препарата с замедленным высвобождением дипиридамола обеспечивают постепенное поступление действующего вещества в кровь и его продолжительное действие, а также достоверно более низкий уровень риска развития побочных эффектов – синдрома обкрадывания, геморрагических осложнений.

Несмотря на положительные результаты ESPRIT открытый дизайн исследования и использование в качестве группы сравнения монотерапии АСК в нестандартной и вариабельной дозе 30–325 мг/сут несколько уменьшили их значимость. Тем не менее данные исследования ESPRIT позволили изменить класс доказательности (со Па до I) для рекомендации, касающейся применения комбинации АСК и дипиридамола замедленного высвобождения с целью вторичной профилактики некардиоэмболических ишемических инсультов. Назначение такой комбинации предпочтительнее, чем монотерапия АСК, с учетом сопутствующей патологии и переносимости лечения (дипиридамола в ряде случаев плохо переносится из-за развития головной боли).

Эффективность Агренокса по сравнению с клопидогрелем оценивалась в другом крупнейшем клиническом испытании, посвященном вторичной профилактике инсультов – ProFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) и завершившемся в 2008 г. Первоначальный дизайн исследования предполагал проведение сравнительного анализа эффективности препарата Агренокс/Асасантин ретард (200 мг дипиридамола пролонгированного действия + 25 мг АСК) и комбинированной терапии клопидогрель + АСК в отношении риска развития повторного инсульта. Однако после получения предварительных результатов исследования MATCH аспирин был исключен из комбинации с клопидогрелем и, таким образом, проводилось сравнение Агренокса с клопидогрелем. Вторым исследуемым препаратом стал телмисартан – антигипертензивный препарат, применяемый для предотвращения повторного инсульта у больных с артериальной гипертензией (АГ) и без таковой. В исследовании, осуществлявшемся на протяжении 5 лет (средняя длительность терапии составила 2,5 года), приняли участие 20 332 больных в 695 центрах 35 стран мира, включая Россию. Результаты исследования ProFESS оказались не столь однозначными, как ESPRIT. Частота первичной конечной точки (развитие повторного инсульта) не отличалась достоверно в группах комбинированного лечения и монотерапии клопидогрелем (9,0% против 8,8%, отношение рисков – 1,01, с 95% доверительным интервалом), при этом проведенный анализ показал, что комбинация АСК и дипиридамола не превосходила по эффективности клопидогрель. В группе больных с комбинированной терапией произошло на 25 ишемических инсультов меньше, чем в группе

клопидогреля. В то же время геморрагических инсультов и инсультов с неизвестной этиологией наблюдалось больше (на 38 и 4 соответственно, межгрупповая разница статистически недостоверна). Безопасность терапии также значимо не различалась: хотя общее количество жизнеугрожающих геморрагических событий в обеих группах оказалось сравнимым, крупных геморрагических событий, включая внутримозговые кровоизлияния, в группе больных, получавших Агренокс, было статистически незначимо больше. Таким образом, следует признать, что наряду с клопидогрелем для вторичной профилактики у больных, перенесших ТИА и некардиоэмболический инсульт, для использования в клинической практике может быть обоснованно рекомендована комбинация АСК и дипиридамола модифицированного высвобождения. Выбор между препаратами должен осуществляться на основе индивидуальных показаний и противопоказаний, переносимости и экономической доступности.

Еще одним дополнением в обновленных рекомендациях АНА, ASA, ESA и EUSI стало включение терапии статинами в схему вторичной профилактики некардиоэмболических ишемических ОНМК. В то время как гиполипидемические препараты (статины) в связи с накопленной обширной доказательной базой широко и успешно применяются в кардиологической практике для вторичной профилактики инфаркта миокарда, эффективность использования их для предупреждения ишемического инсульта до недавнего времени оценивалась неоднозначно. В отличие от острых коронарных эпизодов, основной причиной развития которых являются коронарный атеросклероз и его осложнения, атеросклероз мозговых артерий приводит к развитию фокальной церебральной ишемии менее чем в половине случаев. Помимо того, в проведенных ранее исследованиях не обнаружено прямой и достоверной корреляции между частотой развития инсульта и уровнем липидов в крови. Более того, неоднократно публиковались сведения, согласно которым низкий уровень липидов связан с повышением риска геморрагического инсульта. В то же время очевидно, что все данные, на основании которых определялась необходимость применения статинов для предупреждения церебральных инсультов, получены в исследованиях, главной целью которых являлось изучение влияния данной группы пациентов на частоту коронарных эпизодов. При этом, как правило, проводился анализ влияния статинов на снижение общей частоты инсульта без учета анамнестических данных о том, является ли этот инсульт первичным или повторным и его гетерогенной природы. Основываясь на этих данных, использование статинов рекомендовалось больным с подтвержденной ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом, перенесшим ТИА или ишемический инсульт.

В 2008 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в котором оценивалась эффективность агрессивного снижения уровня липидов статинами (аторвастатин в дозе 80 мг/сут) для профилактики повторных сосудистых событий у больных без коронарной патологии, перенесших ТИА или инсульт. В исследовании приняли участие около 5 тыс. больных в 205 клиниках из 27 стран мира, средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Результаты исследования SPARCL показали, что лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут на фоне применения комплексной профилактической терапии (антиагреганты, варфарин, антигипертензивные препараты) эффективно снижает относительный риск развития повторных ишемических событий вне зависимости от наличия ишемической болезни сердца в результате снижения уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в плазме крови. В группе больных, принимавших аторвастатин в указанных дозах, количество нефатальных и фа-

тальных инсультов уменьшилось на 16% ($p=0,03$) по сравнению с группой плацебо в основном за счет снижения частоты ишемических инсультов (на 23%; $p=0,001$) и ТИА (на 26%; $p=0,001$). Кроме того, прием аторвастатина обусловил снижение риска развития основных коронарных событий на 35% ($p=0,003$), всех коронарных событий – на 42% ($p=0,001$), основных сердечно-сосудистых событий – на 20% ($p=0,02$), необходимости в реваскуляризации – на 45% ($p=0,001$), всех сердечно-сосудистых событий – на 26% ($p=0,001$). Следует отметить, что подобного рода агрессивная терапия статинами сопровождалась увеличением риска геморрагического инсульта, а отмена препарата в остром периоде инсульта увеличивала риск летального исхода или инвалидизации. Несмотря на то что в настоящее время не опубликовано данных, свидетельствующих о специфичной эффективности именно аторвастатина или о принадлежности данного эффекта всему классу статинов, было принято решение считать его общим эффектом класса. Это позволило рекомендовать интенсивную терапию статинами для вторичной профилактики инсультов у больных, перенесших ТИА или некардиоэмболический инсульт, в том числе и без сопутствующей ишемической болезни сердца.

Таким образом, завершенные в 2007 и 2008 гг. исследования позволили расширить выбор лекарственных средств для антитромботической терапии за счет комбинированного препарата Агренокс, а также рекомендовать использование статинов для вторичной профилактики инсультов, в том числе и при отсутствии сопутствующей коронарной патологии.

Литература

1. Adams RJ, Albers G, Albers MJ et al. Update to the AHA/ASA Recom-

mendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2008; 39: 1647–52.

2. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. American Heart Association; American Stroke Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577–617.

3. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354 (16): 1706–17.

4. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006; 354: 1744–6.

5. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–7.

6. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367 (9523): 1665–73.

7. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin Plus Dipyridamole Versus Aspirin for Prevention of Vascular Events After Stroke or TIA. A Meta Analysis. *Stroke* 2008; 39: 1358.

8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callaban A III et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.

9. European Stroke Prevention Study (ESPS): antithrombotic therapy is also effective in the elderly. Department of Neurology, University of Kuopio, Finland. *Acta Neurol Scand* 1993; 87 (2): 111–411.

10. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Пряникова НА и др. Как правильно выбрать антиагрегант для вторичной профилактики ишемического инсульта. *Справочник поликлинических врачей*. 2007; 6: 54–8.

11. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Пряникова НА и др. Вторичная профилактика инсульта. *Consilium Medicum* 2006; 8: 70–3.

Оценка эффективности Омега-3 форте «ProBio» (Норвегия) у больных с цереброваскулярными заболеваниями и гиперлипидемией

Т.Т.Батышева^{1,3}, Е.В.Костенко¹, П.А.Ганжула⁴, А.М.Исмаилов⁴, Л.Н.Лисенкер⁴, А.А.Хозова⁴, Л.В.Петрова¹, А.Н.Бойко²

¹Поликлиника восстановительного лечения №7 УЗ ЦАО;

²Кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ;

³Кафедра неврологии МГМСУ;

⁴Окружные неврологические отделения УЗ АО г. Москвы

Цереброваскулярные заболевания и наиболее тяжелые их формы – острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – являются важнейшей медико-социальной проблемой [1–4]. Сосудистые заболевания головного мозга вышли в России на 2-е место (после сердечно-сосудистых заболеваний) среди всех причин смерти населения [1–4]. Данные регистров показывают, что в России ежегодно происходит более 400 тыс. инсультов, летальность при которых достигает 35% [1, 3, 4]. Показатели смертности от инсульта за последние 15 лет повысились на 18% и достигли 280 человек на 100 тыс. населения, в то время как в экономически развитых странах эти цифры прогрессивно снижаются [1–3, 5, 6]. Среди заболеваний нервной системы, приводящих к стойкой утрате трудоспособности, сосудистые церебральные нарушения занимают 1-е место [1–3, 5, 7]. Это диктует необходимость усиления работы по предупреждению инсультов и хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга.

Разработка патогенетического лечения хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний головного

мозга остается актуальным направлением современной неврологии. Установлено, что ведущими в патогенезе инсульта является атеросклероз магистральных артерий головы, гиперлипидемия и нарушения агрегационных свойств крови [8–11]. Изменение липидного профиля с повышением концентрации общего холестерина (ХС) в крови являются достоверно установленной причиной атеросклеротических изменений в сосудах [8–10, 12]. Наиболее агрессивными являются липопротеины (ЛП) низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Окисленные ЛПНП повреждают эндотелий и внутреннюю оболочку сосудов, провоцируя образование атеросклеротических бляшек [10, 12, 13].

В состав ЛП входят полиненасыщенные жирные кислоты, метаболизм которых служит источником ряда биологически активных веществ: простагландинов (ПГ), тромбоксанов (ТХ), лейкотриенов (ЛТ) [13–15]. Так, арахидоновая кислота (АК) – основной субстрат синтеза ПГ, ТХ и ЛТ в организме в составе фосфолипидов клеточных мембран [13–15]. Продукт метаболизма арахидоновой кисло-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	
Возраст, годы (среднее \pm С.О.)	59,29 \pm 8,87 (17,5% в возрасте >70 лет)
Хроническая ишемия головного мозга, %	46,25
Последствия ОНМК, %	53,75
Курильщики, %	21,25
Употребление алкоголя, %	41,25
Больные сахарным диабетом, %	21,25
Больные артериальной гипертонией, %	83,75
Больные атеросклерозом сосудов головного мозга, %	86,25
Больные атеросклерозом сосудов сердца, %	57,5
Больные атеросклерозом артерий нижних конечностей, %	12,5
Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, %	67,5
Неврологический статус, баллы (среднее \pm С.О.)	4,53 \pm 0,52
MMSE, баллы (среднее \pm С.О.)	28,34 \pm 1,62
Шкала депрессии Бека, баллы (среднее \pm С.О.)	16,51 \pm 8,08
Опросник FS-36, баллы (среднее \pm С.О.)	94,35 \pm 7,7
Лабораторные показатели:	
Общий ХС, мг/дл (среднее \pm С.О.)	273,81 \pm 45,446
ХС ЛПНП, мг/дл (среднее \pm С.О.)	184,07 \pm 41,36
ХС ЛПВП, мг/дл (среднее \pm С.О.)	51,17 \pm 19,66
ТГ, мг/дл (среднее \pm С.О.)	177,06 \pm 94,5
ИА (среднее \pm С.О.)	4,91 \pm 1,38
Протромбиновый индекс, %	86,15 \pm 30,71
МНО (среднее \pm С.О.)	1,12 \pm 0,27
Тромбиновое время, с (среднее \pm С.О.)	15,91 \pm 1,68
Фибриноген, г/л (среднее \pm С.О.)	3,02 \pm 0,64
АЧТВ, с (среднее \pm С.О.)	29,18 \pm 3,97
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (среднее \pm С.О.)	281,79 \pm 56,90
Гематокрит, % (среднее \pm С.О.)	41,63 \pm 4,04
Агрегация тромбоцитов с АДФ, 2×10^{-6} м, % (среднее \pm С.О.)	19,94 \pm 14,9

ты ТХА₂ отличается выраженной агрегирующей и вазоконстрикторной активностью, а ПП₂, напротив, является потенциальным вазодилататором и ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов [13–15].

Кроме того, у больных с цереброваскулярными заболеваниями имеет место повышение жесткости эритроцитов, усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Увеличение агрегационных свойств эритроцитов приводит к нарушению транспорта кислорода, что в свою очередь ведет к гипоксии [10, 11, 16].

Одной из важнейших регуляторных систем, участвующих в поддержании постоянства внутренней среды организма, адаптации к неблагоприятным воздействиям, является система перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10, 16]. При гипоксии в центральной нервной системе наблюдается значительная активация процессов ПОЛ в липидном слое биологических мембран. Более интенсивно ПОЛ происходит при гиперлипидемиях, сопутствующих атеросклерозу, а также в процессе старения. Снижение уровня антиоксидантов в ответ на активацию ПОЛ при истощении резервных возможностей ведет к накоплению продуктов ПОЛ, повреждению клеток, увеличению агрегирующих и свертывающих свойств крови [10, 16].

Продукты ПОЛ, например 15-гидропероксиарахидоновая кислота, обладают способностью тормозить образование ПП₂ в микросомальной фракции сосудистой стенки и являются индуктором агрегации [9, 10, 16]. Изменение в содержании малонового диальдегида (продукта ПОЛ) в тромбоцитах, ЛП разных классов ведет к интенсивному образованию ТХА₂ в тромбоцитах. Накопление этого продукта в ЛПНП и ЛПОНП приводит к уменьшению образования ПП₂ в сосудистой стенке [2, 9, 10].

Таким образом, гиперлипидемия, система ПОЛ, агрегационная система – звенья одной цепи в патогенезе хронических сосудистых заболеваний мозга. Гиперлипидемия способствует развитию атеросклероза, с одной стороны, и нарушений агрегационной системы крови – с другой. Гипоксия вследствие ишемии мозговой ткани и изменения физико-химических свойств крови, гиперлипидемия, снижение антиоксидантной защиты при ишемии, пожилой возраст пациентов ведут к усилению процессов ПОЛ, что в свою очередь вызывает усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Учитывая вышесказанное, возникает проблема разработки методов одновременной коррекции гиперлипидемии, нарушений агрегационной системы и системы ПОЛ у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. В этой связи особый интерес представляют омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые оказывают гиполлипидемическое, гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

Основными видами полиненасыщенных жирных кислот считаются омега-3 и омега-6. Омега-3 выделяется как важная и незаменимая для жизнедеятельности человека жирная кислота [13–15, 17, 18]. Омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), докозагексаеновая кислота (ДГК) и линоленовая кислота (ЛНК) являются конкурентными антагонистами АК. При поступлении ЭПК и ДГК с пищей (в организме эти кислоты не синтезируются) они частично замещают омега-6 ПНЖК в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов и других клеток [13, 14, 17, 18]. Конкуренция между АК и омега-3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне проявляется модификацией спектра ПГ и ЛТ:

- уменьшается продукция метаболитов ПГЕ₂;
- снижается уровень ТХА₂ – мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование ЛТВ₄ – индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов;
- повышается концентрация в плазме ТХА₃, слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простаглицлина I₃ (ПГ₃), что при отсутствии снижения ПП₂ приводит к увеличению концентрации общего простаглицлина. ПП₂ и ПП₃ являются активными вазодилататорами и подавляют агрегацию тромбоцитов;
- повышается концентрация ЛТВ₅, слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса.

В ряде исследований установлено уменьшение содержания фибриногена, активация системы фибринолиза на фоне приема омега-3 ПНЖК [14]. Однако механизмы действия омега-3 ПНЖК на эти звенья системы гемостаза до конца не выяснены.

Гиполлипидемический эффект омега-3 ПНЖК заключается в подавлении синтеза ЛПОНП и ЛПНП, улучшении их клиренса и увеличении экскреции желчи [13, 14, 17, 18].

Таблица 2. Показатели липидного профиля больных 3 групп

Группа	Количество больных	Возраст	ИА	ТГ	Общий ХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП
1-я	19	59,53±8,78	3,51±0,27	131,22±60,5	258,19±37,14	60,15±12,57	173,03±28,66
2-я	25	60,16±8,96	4,36±0,28	163,52±68,28	268,12±38,68	54,53±19,09	178,40±32,16
3-я	30	57,97±8,97	6,26±1,14	217,39±114,58	288,44±51,92	42,67±20,87	195,78±51,88

Таблица 3. Динамика неврологических и психических нарушений на фоне терапии Омега-3 форте

Показатель	Визит		% изменения показателей	p (визиты 1–3)
	1-й	3-й		
Неврологический статус, баллы (среднее ± С.О.)	4,53±0,52	4,75±0,33	+2,15	0,721
MMSE, баллы (среднее ± С.О.)	28,34±1,62	28,95±1,20	+3,51	0,763
Шкала депрессии Бека, баллы (среднее ± С.О.)	16,51±8,08	12,12±5,74	-26,6	0,658
Опросник FS-36, баллы (среднее ± С.О.)	94,35±7,7	98,76±6,8	+4,67	0,658

Таблица 4. Динамика показателей опросника SF-36 на фоне терапии Омега-3 Форте

Название субшкалы SF-36	Визит (среднее ± С.О.)		p (визиты 1–3)
	1-й	3-й	
Физическое состояние	31,25±11,2	62,2±10,7	<0,05
Роль физических ограничений	29,8±10,3	62,8±13,7	0,056
Боль в теле	62,3±7,8	82,3±18,7	0,325
Общее состояние здоровья	40,1±7,4	62,5±8,5	<0,05
Жизненный тонус	36,8±9,1	63,4±9,8	<0,05
Социальная деятельность	41,1±8,1	68,5±11,2	<0,05
Роль эмоциональных ограничений	34,45±9,3	64,5±11,7	<0,05
Психическое здоровье	41,3±9,9	72,6±12,3	<0,05

Препараты омега-3 ПНЖК хорошо зарекомендовали себя в кардиологии, поскольку достоверно уменьшают показатель смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), число случаев повторного инфаркта миокарда, частоту перехода стенокардии в более высокий функциональный класс [13, 14, 17, 18]. Наряду с положительным действием омега-3 ПНЖК при ИБС описан гипотензивный эффект при артериальной гипертензии [13, 14, 17, 18]. В настоящее время получено много сведений о позитивном влиянии омега-3 ПНЖК при ревматоидном и псориатическом артрите, системной красной волчанке [14, 15]. Перспективным является использование препаратов во фтизиатрии, пульмонологии у больных с атопической астмой, хроническим легочным сердцем (противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиагрегантное, гипокоагуляционное, вазо- и бронходилатирующее свойства) [15]. Применение омега-3 ПНЖК предупреждает развитие, ограничивает рост и метастазирование рака молочной железы [15]. Положительный эффект омега-3 ПНЖК отмечен в дерматологии при лечении псориаза, больных красным плоским лишаем, атопическим дерматитом [15].

В США и странах Западной Европы хорошо зарекомендовали себя содержащие омега-3 препараты производства компании «ProBio» (Норвегия). В России Омега-3 форте был зарегистрирован одним из первых препаратов компании «ProBio». Одна капсула Омега-3 форте («ProBio») содержит 70% жирных кислот омега-3: 290 мг омега-3 жирных кислот, в том числе 165 мг ЭПК и 110 мг ДГК, а также 15 мг витамина E [13, 14, 17, 18].

Целью данного исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости препарата Омега-3 форте («ProBio») в амбулаторных условиях у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. До настоящего времени опыт применения омега-3 ПНЖК у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями отсутствовал.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 больных в возрасте от 45 до 77 лет (средний возраст 59,29±8,87 года) с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями

головного мозга, находящихся на реабилитации в окружных неврологических отделениях г. Москвы. Из них 54 (67,5%) женщины, 26 (32,5%) мужчин. Инфаркт головного мозга перенесли 43 (53,75%) человека, у остальных (46,25%) имелась хроническая недостаточность кровообращения головного мозга.

Критериями исключения из исследования служили наличие тяжелого двигательного, речевого, когнитивного дефицита, декомпенсация соматических заболеваний, беременность и лактация. Во время исследования запрещался прием статинов или других препаратов, снижающих уровень ХС в крови.

Наряду со стандартной терапией с использованием медикаментозных (гипотензивные препараты, витамины группы В), физиотерапевтических, рефлекторных методик (ЛФК, ФЭТ, ИРТ, массаж) всем пациентам назначался Омега-3 форте («ProBio»). Больные принимали внутрь 4 капсулы в день (по 2 капсулы утром и вечером во время еды) в течение 3 мес.

Помимо соматоневрологического обследования, всем пациентам проводились электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий. Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов, а также использовались дополнительные методики.

1. Лабораторные данные:

1. Общий анализ крови с обязательным исследованием уровня тромбоцитов, гематокрита.
2. Основные показатели липидного спектра:
 - общий ХС;
 - ТГ;
 - ХС ЛПВП;
 - ХС ЛПНП;
 - ХС ЛПОНП;
 - холестеринный индекс атерогенности (ИА), определяемый по общепринятой формуле.
3. Показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза:

- протромбиновый индекс (%);
- международное нормализованное отношение (МНО);
- тромбиновое время (с);
- фибриноген (г/л);
- агрегация тромбоцитов с аденозинмонофосфорной кислотой (2×10^{-6} м, %);
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с).

II. Опросники и шкалы:

1. Краткая шкала оценки высших психических функций MMSE – Mini-Mental State Examination. С помощью этого метода оцениваются произвольное внимание, логическое мышление, кратковременная память (в баллах). На выполнение тестов дается 5–10 мин. Оценка от 30 до 26 баллов соответствует условной норме; от 26 до 24 баллов – легким когнитивным нарушениям; от 23 до 19 – «мягкой» деменции; от 19 до 10 баллов – умеренной; ниже 10 баллов – тяжелой деменции.
2. Шкала депрессии Бека. Шкала предназначена для выявления депрессии в общесоматической практике. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель, при этом выделяются пять областей его значений:
 - 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов;
 - 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия);
 - 16–19 – умеренная депрессия;
 - 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести);
 - 30–63 – тяжелая депрессия.
3. Краткий опросник о состоянии здоровья SF-36 (Short Form health survey 36). Применяется для подробного определения качества жизни, связанного со здоровьем. Опросник состоит из 36 пунктов и 8 основных объединенных показателей: физическое состояние, роль физических ограничений, жизненный тонус, общее состояние здоровья, боль в теле, социальная деятельность, роль, обязанность, эмоциональные ограничения и психическое здоровье. Каждая шкала оценивается в баллах, баллы суммируются, и рассчитывается показатель качества жизни.

При неврологическом осмотре у большинства больных выявлялись координаторные (77,5%), чувствительные (48,75%) и двигательные (33,75%) нарушения в виде пра-

востороннего гемипареза (легкого или умеренного) – у 20 человек, левостороннего гемипареза – в 13 случаях. Тяжесть неврологического статуса пациентов, включенных в исследование, при оценке от 0 (очень грубый дефицит) до 5 (нет изменений) баллов рассматривалась как мягко выраженный дефицит – $4,53 \pm 0,52$ балла.

Легкие когнитивные нарушения диагностированы у 39 (48,75%) больных со средним баллом по шкале MMSE $26,7 \pm 0,86$. В целом средний балл по шкале MMSE у включенных в исследование пациентов соответствовал нормальным показателям $28,3 \pm 1,62$.

У 60 (75%) пациентов исходно выявлялись умеренные депрессивные проявления по шкале Бека со средним баллом $17,6 \pm 5,8$. У 20 (25%) больных они не достигали клинически очерченного уровня.

Артериальная гипертония отмечена у подавляющего большинства больных – 67 (83,75%), ИБС – у 46 (57,5%) человек, сахарный диабет – в 21,25% случаев. У 20 (25%) пациентов имелись сопутствующие соматические заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей, мочекаменная болезнь, хронический холецистит, хронический гастрит, хронический бронхит, спастический колит, хронический пиелонефрит.

У всех пациентов, включенных в исследование, регистрировалась гиперлипидемия. Преобладали IIА и IIВ типы гиперлипидемии по классификации ВОЗ (наиболее распространенные и «атерогенные» типы гиперлипидемии) – 68,75% случаев.

Нарушений в системе сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза не выявлено.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В зависимости от степени отклонения индекса атерогенности (ИА) от нормы пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-ая группа представлена 19 больными с ИА 3–4 ед;
- у 25 пациентов 2-й группы ИА составил 4–5 ед;
- в 3-ю группу включили 30 больных, ИА которых превысил 5 ед.

Группы больных были сопоставимы по возрастному-половому составу ($p < 0,05$). Лабораторные показатели пациентов 3 групп представлены в табл. 2.

Динамика состояния пациентов регистрировалась в ходе 3 визитов: визит 1 – стартовая оценка, визиты 2 и 3 –

Норвежский секрет крепкого здоровья

Спрашивайте
в аптеках



Препараты ProBio для всей семьи
Омега-3 незаменимые жирные кислоты



Сделано
в Норвегии

ProBio



Контакты в России:
ООО «ПроБио»
тел. (495) 66-22-404
www.probiorussia.ru

Таблица 5. Динамика показателей липидного спектра и гемостаза на фоне терапии Омега-3 форте

Показатель	Визит		p (визиты 1–3)	% изменения показателей
	1-й	3-й		
Общий ХС, мг/дл (среднее ± С.О.)	273,81±45,446	250,94±41,12	<0,05	-8,35
ХС ЛПНП, мг/дл (среднее ± С.О.)	184,07±41,36	164,27±38,11	<0,05	-10,75
ХС ЛПВП, мг/дл (среднее ± С.О.)	51,17±19,66	61,50±24,08	<0,05	+20,20
ТГ, мг/дл (среднее ± С.О.)	177,06±94,5	138,23±89,07	<0,05	-21,93
ИА, (среднее ± С.О.), ед.	4,91±1,38	3,56±1,04	<0,05	-27,46
Протромбиновый индекс, %	86,15±30,71	84,42±30,61	0,8	-1,46
МНО (среднее ± С.О.)	1,12±0,27	1,09±0,22	0,55	-2,4
Тромбиновое время, с (среднее ± С.О.)	15,91±1,68	16,14±1,95	0,47	+1,47
Фибриноген, г/л (среднее ± С.О.)	3,02±0,64	3,09±0,61	0,48	+2,64
АЧТВ, с (среднее ± С.О.)	29,18±3,97	30,54±5,43	0,1	-4,68
Тромбоциты × 10 ⁹ /л (среднее ± С.О.)	281,79±56,90	264,84±46,43	0,16	-6,01
Агрегация тромбоцитов с АДФ, 2×10 ⁻⁶ м, % (среднее ± С.О.)	19,94±14,9	23,69±16,78	0,19	+10

Таблица 6. Динамика показателей липидного профиля пациентов 3 групп на фоне терапии Омега-3 форте

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	1-й визит	3-й визит	1-й визит	3-й визит	1-й визит	3-й визит
ИА	3,51±0,27	2,85±0,45 -18,80% p<0,05	4,36±0,28	3,53±0,91 -19,18% p<0,05	6,26±1,14	4,05±1,16 -35,35% p<0,05
ТГ	131,22±60,50	98,24±50,18 -25,13% p=0,08	163,52±68,28	158,43±90,69 -3,11% p=0,82	217,39±114,58	146,72±100,63 -32,51% p<0,05
Общий ХС	258,19±37,14	244,49±41,88 -5,31% p=0,29	268,12±38,68	253,51±42,42 -5,45% p=0,21	288,44±51,92	252,88±40,52 -12,33% p<0,05
ХС ЛПВП	60,15±12,57	69,12±17,44 +14,90% p=0,08	54,53±19,09	60,76±21,52 +11,43% p=0,28	42,67±20,87	57,29±28,82 +34,26% p<0,05
ХС ЛПНП	173,03±28,66	158,06±33,37 -8,65% p=0,15	178,40±32,16	159,89±42,18 -10,37% p=0,09	195,78±51,88	171,86±37,30 -12,21% p<0,05

оценка состояния через 42–44 и 90–92 дня терапии соответственно.

Для оценки безопасности регистрировали все побочные эффекты проводимой терапии, установленные как по жалобам, так и при целенаправленном расспросе и анализе динамики стандартных инструментальных (продолжительность ЭКГ-интервалов) и лабораторных параметров.

Результаты исследований заносились в индивидуальную регистрационную карту и в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием стандартизованных программ Excel, Epi. Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (t-тест Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке неврологического статуса 80 больных по окончании курса лечения Омега-3 форте («ProBio») отмечался постепенный регресс чувствительных расстройств и координаторных нарушений, однако степень выраженности изменений не являлась статистически достоверной (табл. 3).

По завершении исследования выявлено улучшение суммарной оценки по шкале MMSE. Позитивный эффект препарата установлен у пациентов с легкими когнитивными нарушениями по показателям: счет, выполнение трехэтапной команды, воспроизведение после интерференции. Однако изменения также не достигали уровня статистической значимости (см. табл. 3).

Улучшение состояния депрессивных больных с цереброваскулярными заболеваниями наступало постепенно. После 6 нед лечения больные отмечали положительные изменения в самочувствии, уменьшение подавленности, общей слабости, утомляемости. В первую очередь ослабевала выраженность самоуничижения, идей виновности,

исчезали самоупреки. Пациенты отмечали уменьшение или исчезновение тягостных мыслей о бесцельности существования, нежелании жить, утрате смысла жизни, что особенно важно в условиях амбулаторного ведения депрессивных больных. Также уменьшалась выраженность соматических жалоб, нормализовался сон. К окончанию исследования общий показатель теста снижался до уровня субдепрессии. Подобное улучшение показателей может быть объяснено как активирующим влиянием препарата Омега-3 форте, так и эмоциональным «ожиданием эффекта». Принимая участие в исследовании, постоянно контактируя с лечащим врачом, больные перестают чувствовать себя «ненужными», «брошенными», что немало важно для таких пациентов. В табл. 3 представлена динамика среднегруппового показателя суммарного балла выраженности депрессии по шкале Бека.

Анализ показателей опросника качества жизни SF-36 (см. табл. 3) показал, что к 3-му месяцу терапии Омега-3 форте практически все значения шкалы были достоверно выше исходных. Исключение составил параметр «физическая боль». Почти по всем базовым значениям субсфер опросника SF-36 был превышен 60-балльный барьер, что свидетельствовало о достижении пациентами уровня удовлетворительного качества жизни. Больные отмечали повышение внутренней энергии и энтузиазма при выполнении своих обычных повседневных обязанностей, физическая боль оказывала меньшее влияние на поведение, активность и объем выполняемых работ. Это способствовало значительному повышению оценки субсфер «общее восприятие здоровья» и «жизнеспособность» (62,5 и 63,4 балла соответственно). Улучшение общего физического состояния оказывало положительный эффект и на осознание своего психического здоровья, повышение «социальной активности». Пациенты получали удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими, у

них снижалась степень фиксации на негативных эмоциях, плохом самочувствии (табл. 4).

Позитивные сдвиги прослеживались при оценке коагуляционного гемостаза пациентов. Об уменьшении количества плазменных факторов свертывания свидетельствовало увеличение АЧТВ на 4,7%. Тромбиновое время увеличилось на 1,47%, протромбиновый индекс снизился на 1,46%. Однако перечисленные изменения показателей не достигали уровня клинической значимости. Недостойное повышение уровня фибриногена на 9,2% и увеличение агрегации тромбоцитов на 10% требуют дальнейшего изучения.

При анализе показателей липидного спектра крови больных, получавших Омега-3 форте, выявлено достоверное снижение уровня общего ХС на 8,35% ($p < 0,05$), ТГ – на 21,9% ($p < 0,05$), ХС ЛПНП – на 10,75%, ИА – на 27,5% ($p < 0,05$). Показатель ХС ЛПВП увеличился на 20,2% ($p < 0,05$). Таким образом, можно говорить об антиатерогенном действии препарата (табл. 5).

При исследовании липидного спектра по группам обнаружено, что независимо от степени отклонения ИА от нормы показатели липидного профиля постепенно улучшались на протяжении всего периода приема препарата вплоть до окончания терапии. Однако у пациентов 1-й и 2-й групп эти сдвиги были статистически незначимы, за исключением ИА. Максимальный терапевтический эффект наблюдался у пациентов 3-й группы в виде достоверного снижения ИА на 35,35%, общего ХС – на 12,33%, ХС ЛПНП – на 12,21%, уровень ХС ЛПВП возрос на 34,26% ($p < 0,05$). В табл. 6 представлена динамика показателей липидного статуса пациентов 3 групп.

У 62,5% больных при проведении ЭКГ исходно выявлялись ишемические изменения сегмента ST и зубца T. К концу исследования эти изменения наблюдались лишь у 30% пациентов.

Таким образом, выявлено достоверное комплексное действие Омега-3 форте на астенический синдром, снижение памяти, пониженный фон настроения без значимого влияния на очаговую неврологическую симптоматику у исследуемых пациентов. Кроме того, на фоне приема препарата прослеживается тенденция к позитивизации липидного спектра пациентов.

Побочные эффекты и переносимость Омега-3 Форте

В ходе проведенного исследования установлена хорошая переносимость препарата. Случаев преждевременной отмены Омега-3 форте из-за побочных эффектов не было.

В 7,5% (6 человек) случаев в первые 2 нед приема препарата наблюдались тошнота, дискомфорт в эпигастральной области, изжога. Пациентам рекомендовали принимать препарат строго после приема пищи, запивая большим количеством воды, что привело к регрессу описанных жалоб без дополнительных назначений.

Гематологические, клинико-биохимические показатели на фоне приема Омега-3 форте не изменялись.

Выводы

1. В проведенном исследовании показана эффективность Омега-3 форте как комплексного средства при лечении больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга.
2. На фоне приема Омега-3 форте отмечается улучшение показателей липидного спектра крови у пациен-

тов с гиперлипидемией. Максимальный терапевтический эффект наблюдается у пациентов с ИА > 5.

3. Отмечено гипокоагуляционное действие Омега-3 форте.
4. Установлено положительное влияние препарата на когнитивно-мнестические функции, показатели качества жизни и сна пациентов.
5. Препарат оказывает положительное влияние на коррекцию эмоциональных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга.
6. При лечении препаратом Омега-3 форте выявлено уменьшение астенического синдрома, повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности.
7. Минимальный терапевтический эффект препарата обнаруживается уже через 6 нед лечения и по мере продолжения терапии наблюдается нарастание терапевтического эффекта.
8. Отмечены хорошая переносимость Омега-3 форте и отсутствие серьезных побочных проявлений.

Таким образом, применение Омега-3 форте способствует патогенетической коррекции гиперлипидемических, гипоксических и гемостатических нарушений у больных с гиперлипидемией при цереброваскулярной недостаточности. Хороший гиполлипидемический эффект препарата позволит оптимизировать традиционные схемы терапии нарушений липидного профиля у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Использование Омега-3 форте предоставляет возможность повысить эффективность комплексных программ первичной и вторичной профилактики инсульта.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журн. неврол. и психиатр.* 2007; 8: 5–10.
2. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. *Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии.* СПб: ВМЕДА, 2005.
3. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. *Первичная профилактика инсульта.* Медицина 2006; 2 (13): 72–7.
4. Яхно Н.Н., Виленский Б.С. *Инсульт как медико-социальная проблема.* РМЖ 2005; 13 (2): 807–15.
5. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. *Вторичная профилактика инсульта.* М: ПАГРИ, 2002.
6. Hachinski V. Proclamation: World Stroke Day. *Stroke: a preventable and treatable catastrophe.* Materials of the World Stroke Congress. Vancouver 2005; 6.
7. Шахнович В.А. *Инсульт: современные принципы профилактики, диагностики, лечения.* Медицина 2003; 2: 3–5.
8. Белова А.Н. *Нейрореабилитация.* М, 2000.
9. Горбачева Ф.Е. *Лечение церебрального инсульта.* РМЖ 2006; 14 (6): 436–38.
10. Гусев Е.И. *Ишемический инсульт.* М., 2000; 38–56.
11. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. *Антиагреганты в профилактике ишемического инсульта: пути повышения эффективности.* *Consilium Medicum* 2005; 8 (2): 92–6.
12. Шухов В.С., Лазебник Л.Б., Шухова А.В. и др. *Терапия гиперлипидемий в амбулаторной практике.* *Леч. врач* 2000; 5–6.
13. Maggioni AP. *Perspectives on n-3 PUFAs: primary prevention, antiarrhythmic effects, congestive heart failure.* *Eur Heart J Suppl* 2001; 3 (Suppl D): D106–D109.
14. Гаврисюк В.К. *Применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине.* *Укр. пульмон. журн.* 2001; 3: 5–10.
15. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Леценко С.И. и др. *Перспективы применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине.* *Фарм. вестн.* 1999; 3: 39–41.
16. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Нейропротективная терапия ишемического инсульта.* *Атмосфера* 2002; 1: 3–7.
17. Marchioli R. *Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione Trial.* *Eur Heart J Suppl* 2001; 3 (Suppl D): D85–D97.
18. Rupp H, Verboom CN, Jager B. *Сохранение жизни больных после инфаркта миокарда: высокоочищенные омега-3 ПНЖК в профилактике внезапной смерти.* *J Clin Bas Cardiol* 2002; 5: 209–14.

*

Тактика терапии вазоспазма при сосудистых заболеваниях ГОЛОВНОГО МОЗГА

С.А.Румянцева, Е.В.Елисеев, Е.В.Силина
Кафедра неврологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ,
Кафедра патологической физиологии ММА им. И.М.Сеченова,
ГКБ №15 г. Москвы

Главное сосудистое заболевание головного мозга – церебральный инсульт – является одной из ведущих причин летальности и главной причиной инвалидизации в популяции. Частота транзиторных ишемических атак и острого церебрального инсульта составляет в западных странах не менее 2900 случаев на 1 млн жителей ежегодно (М.Хеннерици, 2008). В Российской Федерации, по данным НАБИ, уровень заболеваемости еще выше. По данным некоторых авторов, не менее 50% пациентов, перенесших инсульт, остаются нетрудоспособными вследствие сенсорного, моторного или когнитивного дефицита (М.Хеннерици, 2008).

Высокий уровень постинсультной инвалидизации имеет место практически при любых формах расстройств церебрального кровообращения. Особенно драматическая ситуация из-за стойкого постинсультного очагового неврологического дефицита возникает у больных молодого возраста.

Одной из ведущих причин развития инсульта в молодом возрасте являются субарахноидальные кровоизлияния (САК). Наиболее частыми причинами возникновения спонтанных САК становятся (Ч.П.Ворлоу, 1998):

- мешотчатые аневризмы (85%);
- неаневризматические перимезэнцефалические кровоизлияния (10%), обычно протекающие благоприятно с мягкой клинической картиной; излившаяся кровь ограничивает свое распространение цистернами вокруг среднего мозга, а центр кровотока располагается спереди от среднего мозга. Источник данного вида САК, часто локализующийся в мелких перфорантных артериях, можно выявить только при проведении методов нейровизуализации;
- расслоения артерий (2%), возникающие при чрезмерной ротации, гиперэкстензионной травме, остеопатических манипуляциях, и именно в связи с этим становящиеся причинами САК чаще при патологии позвоночных артерий и характеризующиеся распространением головной боли от нижней части шеи к голове и поражением IX и X пар черепных нервов;
- микотические аневризмы (1%) как причины САК, развивающиеся обычно в результате инфекционного эндокардита, часто располагаются в дистальных отделах средней мозговой артерии.

Аневризмы сосудов мозга, в том числе мешотчатые, ранее рассматривались только как врожденные, но в последние годы получены данные о развитии их в течение жизни пациентов, так как они крайне редко выявляются при обследовании детей первых лет жизни.

Особенности клинической картины спонтанного САК в ряде случаев облегчают постановку этого диагноза. Очень важны данные анамнеза и знания особенностей клинической картины, так как промедление при постановке правильного диагноза, что закономерно ведет к не проведению или проведению неадекватной терапии, в случае САК связано со значимым утяжелением клинической картины заболевания. Наиболее характерными клиническими симптомами САК являются:

- появление необычайно сильной головной боли в течение нескольких минут или даже секунд. Боль обычно очень

сильная, по типу «удара в голову», она может быть двухфазной, нарастающей и начинаться не только в области скальпа, в разных отделах головы, но и в области шеи при расслоении позвоночной артерии. Головная боль значительной интенсивности является одним из самых характерных клинических симптомов. Практически все пациенты с САК жалуются на головную боль, в том числе пациенты после восстановления нарушенного сознания;

- нарушение сознания (отмечается у 50% пациентов с САК). У 15% пациентов отмечаются психотические реакции в виде спутанности, гримасничанья, делириозного помрачения сознания;
- эпилептические припадки (отмечаются у 10% больных с САК);
- наличие менингеального синдрома значительной выраженности и отсутствие на первом этапе заболевания признаков очагового поражения мозга – наиболее яркие клинические маркеры САК.

Появление очаговой симптоматики всегда свидетельствует об углублении интрацеребрального процесса и присоединении локальной церебральной ишемии, развивающейся на фоне вазоспазма. Более того, часто и тяжесть клинических проявлений, и исходы САК во многом зависят от наличия и выраженности вазоспазма, провоцирующего нарастание вторичной ишемии.

Именно выраженность вторичной ишемии обуславливает появление очаговой симптоматики, возникновение и прогрессирование отека мозга, гидроцефалию, которая может носить малообратимый характер. Вторичная ишемия, возникающая в результате постишемического каскада, обусловленного снижением кровотока на фоне церебрального вазоспазма, всегда связана с нарушениями как уровня, так и ауторегуляции церебрального кровотока. В неповрежденном мозге уровень кровотока зависит от уровня метаболических потребностей ткани, но в условиях сосудистой катастрофы взаимосвязь кровотока и метаболизма нарушается (Ч.П.Ворлоу, 1998). Вторичная ишемия (снижение мозгового кровотока, локальное и диффузное, в том числе иногда и ятрогенного генеза) лежит в основе развития и общемозговых, и очаговых симптомов как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте, в том числе при САК.

Многоступенчатый патофизиологический ишемический каскад всегда связан со снижением и неравномерностью кровотока, с угнетением энергосинтеза нейронов, провоцирующего увеличение концентрации кальция в плазме. Энергодефицит приводит к нарушению работы калий-натриевого АТФазного насоса, работающего по градиенту концентраций электролитов. Внеклеточная концентрация кальция на несколько порядков больше внутриклеточной. Большинство механизмов, поддерживающих этот градиент, является энергозависимыми, в силу чего снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ) приводит к быстрому вхождению кальция в клетку с ее необратимым повреждением. Как уже было сказано, вазоспазм – одно из наиболее частых осложнений САК, выявляемое при проведении ангиографии у 75% пациентов.

Несмотря на несомненные, в том числе ангиографические, критерии и частоту возникновения ангиоспазма,



патогенез его остается не до конца ясным. Долгое время только количество крови в субарахноидальном пространстве считалось фактором, коррелирующим с выраженностью вазоспазма. В настоящее время в качестве ведущих патофизиологических механизмов вазоспазма рассматривается не только количество крови, но также гиповолемия и гипергликемия. Выявление вазоспазма базируется на проведении мониторинга мозгового кровотока методами ультразвукового дуплексного сканирования. Этот метод контроля церебрального ангиоспазма особенно эффективен при его локализации в системе средней мозговой артерии.

В начальной фазе провоцирующий церебральную ишемию вазоспазм представляет собой только вазоконстрикторную реакцию мышечного слоя артерий и артериол. Однако при длительном сохранении вазоспазма, провоцируемого внутриклеточным вбросом кальция, начинают развиваться пролиферация эндотелия и утолщение сосудистой стенки, которые поддерживают явления ишемии и снижение церебрального кровотока, а также глубокие патофизиологические изменения в структуре и функциональной активности нейронов (см. рисунок).

В связи с вышесказанным, применение препаратов, оказывающих корригирующее действие на кальциевый каскад, активно провоцирующий развитие церебрального вазоспазма, можно считать патогенетически обоснованным с ранних стадий сосудистой катастрофы, в том числе с первых часов и суток развития САК.

Однако проблема применения блокаторов кальциевых каналов у больных с церебральными сосудистыми катастрофами, прежде всего с САК, осложняется присутствием этим препаратам выраженным гипотензивным действием. Слишком активная гипотензивная терапия в условиях утраты мозгом механизмов ауторегуляции может в свою очередь провоцировать нарастание вторичной ишемии.

Необходимо отметить, что адекватный мониторинг и своевременная коррекция артериального давления (АД), поддержание церебральной перфузии за счет поддержания объема циркулирующей крови не только до уровня нормо-, но и гипертонии – одно из ведущих направлений терапии практически при всех видах острой сосудистой патологии головного мозга и прежде всего при САК.

Поддержание адекватного АД, т.е. давления, соответствующего и обеспечивающего энергетические и субстратные потребности мозговой ткани, является единственным реальным способом сохранения эффективной церебральной перфузии.

Каждый этап ишемического каскада является потенциальной мишенью для терапевтического воздействия. Чем раньше начато это воздействие, тем больше шансов на успех, тем меньше степень поражения вещества головного мозга может быть достигнута.

Среди упомянутых блокаторов кальциевых каналов, т.е. препаратов, которые могут активно корригировать церебральный вазоспазм и предотвращать развитие кальциевого каскада, тяжело повреждающего вещества мозга, особняком стоит нимодипин.

Нимодипин (Нимотоп) – препарат с очень богатой клинико-фармакологической историей. На протяжении ряда лет нимодипин рассматривается реаниматологами и нейрохирургами как универсальное средство для коррекции церебрального вазоспазма и артериальной гипертензии при САК как сосудистого (аневризматического), так и травматического генеза. Его применение у больных с другими формами цереброваскулярной патологии активно изучается.

Нимодипин является активным блокатором кальциевых каналов, в силу чего обладает в условиях прогрессирующей церебральной ишемии комплексным – церебровасодилатирующим, противоишемическим и ноотропным – действием.



- Сочетание вазоактивных и нейропротективных свойств¹
- Профилактика вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии (САК)²
- Улучшение качества жизни пациентов с хроническими формами нарушенной мозговой перфузии³

Нимотоп®

И впереди
целая жизнь!

ЗАО «АО ШЕРИНГ»

полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России

Московское Представительство Шеринг АГ (495) 231 12 00

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10

Аптечный склад ЗАО «АО Шеринг» (495) 231 49 56

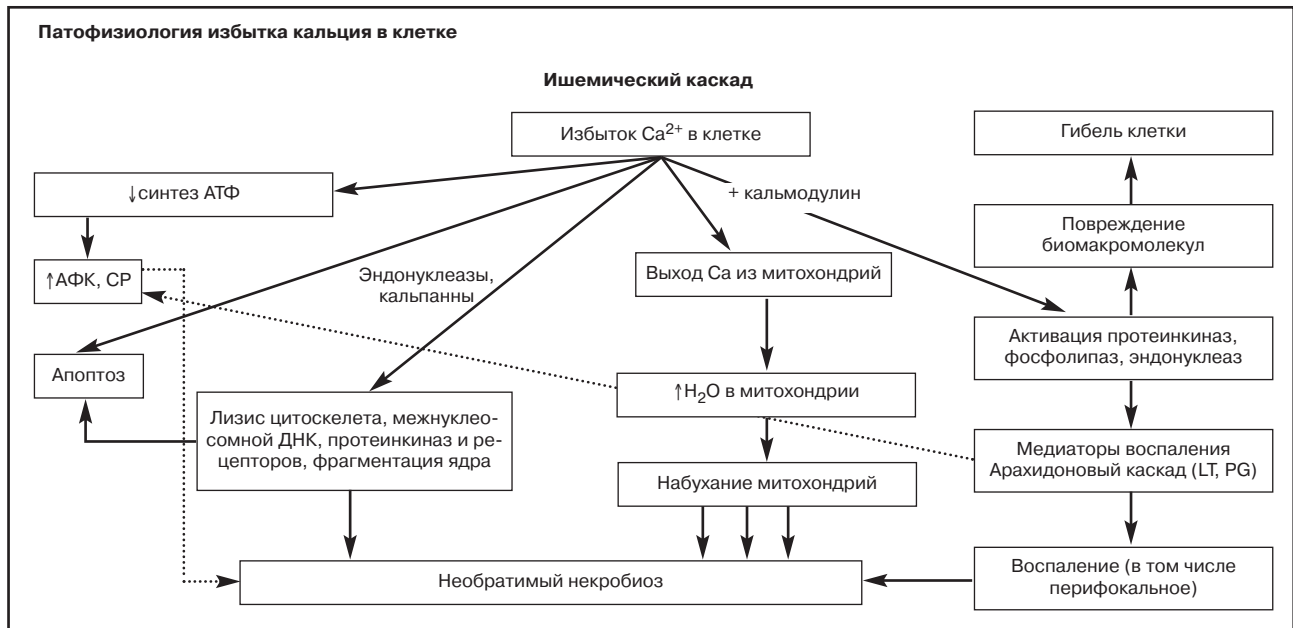
Северо-Западный филиал (812) 331 36 00 • Южный филиал (863) 268 86 47

Поволжский филиал (843) 267 61 27 • Уральский филиал (343) 378 41 26/27

Сибирский филиал (383) 222 18 97 • Дальневосточный филиал (4212) 75 56 96

www.bayerscheringpharma.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Нимотоп® • Состав: Один флакон с 50 мл инфузионного раствора содержит 10 мг нимодипина (активное вещество), ПОКАЗАНИЯ Профилактика и лечение ишемических неврологических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ В виду серьезности показаний единственным абсолютным противопоказанием является индивидуальная непереносимость, возраст до 18 лет. С осторожностью Нимотоп назначают в следующих ситуациях: выраженная брадикардия, артериальная гипотензия (систолическое давление менее 100 мм рт.ст.), ишемия миокарда, выраженная сердечная недостаточность, повышение внутричерепного давления, генерализованный отек головного мозга, печеночная и почечная недостаточность. Препарат содержит 23,7 объемных процента этанола, это должно быть учтено при назначении страдающим алкоголизмом с нарушением метаболизма этанола, беременным и кормящим женщинам и пациентам с заболеваниями печени, эпилепсией. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ внутривенная инфузия. В начале терапии в течение 2 часов вводится по 1 мг нимодипина в час (5 мл инфузионного раствора Нимотоп), приблизительно 15 мкг/кг/час. При хорошей переносимости (прежде всего при отсутствии заметного снижения артериального давления), через 2 часа дозу увеличивают до 2 мг нимодипина в час (приблизительно 30 мкг/кг/час). Начальная доза для пациентов с весом значительно ниже 70 кг или избыточным артериальным давлением должна составлять 0,5 мг нимодипина в час. После окончания инфузионной терапии в течение следующих 7 дней рекомендуется пероральный прием таблетированной формы нимодипина в дозе 60 мг 4 раза в сутки с промежутками в 4 часа. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Зуд, сыпь, диспептические расстройства, тошнота, диарея, сухость во рту, изменение аппетита, головная боль, при приеме таблеток – головокружение, значительное снижение артериального давления, особенно при повышенных исходных значениях, «прилив» крови к лицу, брадикардия, чувство жара в голове, повышенная потливость, тахикардия, развитие или усугубление имевшейся сердечной недостаточности и ишемия миокарда, тромбоцитопения, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы, нарушение функции почек с повышением концентрации мочевины и/или креатинина в плазме крови. Флебит (при введении инфузионного раствора Нимотоп в периферические вены без сопутствующего раствора). Подробную информацию смотрите в инструкции по применению препарата.



В условиях как состоявшейся сосудистой церебральной катастрофы (ишемического инсульта, геморрагического инсульта, САК), так и медленного прогрессирования ишемического церебрального поражения (при хронической ишемии мозга) препарат значительно улучшает стабильность и функциональную способность нейронов за счет выраженного сосудорасширяющего эффекта.

За счет активного блокирования кальциевого каскада, расширения сосудов головного мозга нимодипин предотвращает или устраняет вазоспазм. Нейропротективный эффект препарата связан со стабилизацией функционального состояния нейронов. За счет коррекции расстройств нейромедиаторного гомеостаза, обусловленного кальциевым каскадом, нимодипин вызывает достоверное уменьшение когнитивного дефицита при острой и хронической церебральной ишемии.

Абсолютными показаниями для применения Нимотопа у больных с САК и массивным ишемическим инсультом являются:

- необходимость коррекции АД (если оно выше 200/120 – 220/120 мм рт. ст.), вазоспазма;
- профилактика возникновения или нарастания вторичной ишемии;
- коррекция когнитивного дефицита у больных с хронической ишемией головного мозга на фоне повышенного АД.

Применение блокатора кальциевых каналов Нимотопа (нимодипина) проводится внутривенно капельно через инфузамат или перорально в капсулах, возможно применение препарата через зонд.

В настоящее время во многих клинических и экспериментальных исследованиях доказано активное влияние Нимотопа на состояние мозгового кровотока, в том числе активное расширение сосудов, особенно мелких. Достоверное вазодилатирующее действие препарата доказано во время нейрохирургических вмешательств.

Препарат не вызывает «синдрома обкрадывания», расширяет сосуды, улучшает кровоснабжение в зоне ишемического поражения. По данным литературы, Нимотоп снижает риск смерти вследствие вазоспазма на 82%, расширяет малые сосуды и предупреждает их механическое сужение, защищает нейроны в пенумбре от ишемических повреждений.

Грубый неврологический дефицит выявлен в ходе многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у 50% больных с вазоспазмом в группе Нимотопа и у 91% больных в группе плацебо, что позволяет объективизировать эффективность применения Нимотопа у больных с САК.

Стандартное дозирование Нимотопа у больных с САК:

- перорально: 60 мг каждые 4 ч в течение 3 нед как стандартное лечение;
- инфузионно: первые 2 ч – 1 мг/ч (по 5 мл раствора) 15 мкг/кг/ч при хорошей переносимости (нет резкого снижения давления), продолжение терапии – 2 мг/ч, (по 10 мл раствора), 30 мкг/кг/ч.

Аналогичные дозировки препарата могут с успехом использоваться у больных с высоким АД в условиях нейроблоков отделений реанимации при ишемическом церебральном инсульте или внутримозговых кровоизлияниях при адекватном мониторингировании параметров АД.

Литература

1. Хеннерици МДЖ, Богуславски Ж, Сакко РЛ. Инсульт. Клиническое руководство. Под общей ред. В.И.Скворцовой. М.: Медпресс-информ, 2008.
2. Ворлоу ЧП и др. Инсульт. Клиническое руководство. СПб.: Литтехника, 1998.
3. Федин АИ, Румянцева СА. Интенсивная терапия ишемического инсульта. М.: Медицинская книга, 2004.
4. Румянцев СА, Болевич СБ, Силина ЕВ, Федин АИ. Антиоксидантная терапия геморрагического инсульта. М.: Медицинская книга, 2007.

Антиоксидантная терапия в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (результаты исследования «ПОБЕДА»)

Л.В. Стаховская¹, К.В. Шеховцова², О.Б. Кербиков²

¹Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии РГМУ;

²Научно-исследовательский институт инсульта РГМУ, Москва

Церебральный инсульт является серьезной медицинской и социальной проблемой, обусловленной высокой летальностью, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов, перенесших его.

Благодаря исследованиям последних десятилетий существенным образом изменилось представление о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии. Сформировалось устойчивое представление об ишемическом инсульте, как об острой патологии, требующей немедленной терапии. В то же время детальное изучение каскада ишемических повреждений позволяет говорить об ишемии мозга как о длительном процессе, который начинается задолго до появления острых симптомов и продолжается в течение недель и месяцев после клинической манифестации.

В связи с этим становится очевидной необходимость поиска лекарственных средств, способных оказывать влияние на ишемический каскад не только в остром периоде заболевания, но и в более поздние сроки. Безусловно, основным направлением поиска являются препараты с нейропротекторным действием.

К группе препаратов вторичной нейропротекции, использующихся в настоящее время в клинической практике, относятся антиоксиданты и нейропептиды. Кроме того, ряд средств находится на стадии доклинических и клинических исследований (нейротрофические факторы, факторы роста; ингибиторы локального воспаления) [1].

Несмотря на достаточно большой арсенал средств нейропротективного ряда их клиническое применение при церебральном инсульте далеко не всегда оказывается успешным, что связано с рядом объективных причин. В частности, нейрометаболические, функциональные и морфологические особенности нервной системы, многофакторность патогенеза, зональность и этапность ишемического повреждения, наличие ряда сопутствующих состояний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистая деменция и т.д., могут сводить к минимуму эффект нейропротекторов.

Перечисленные факторы требуют более детального изучения как новых, так и уже хорошо известных нейропротекторов в терапии ишемического инсульта.

Особые надежды возлагаются на препараты с антиоксидантными свойствами. Как известно, оксидантный стресс является одним из ключевых механизмов повреждения ткани мозга при ишемии. Окисление и продукция свободных радикалов является неотъемлемой частью метаболизма живых организмов. Активные формы кислорода (АФК) генерируются в различных биологических системах в ходе нормального аэробного дыхания митохондрий. Источниками АФК являются ультрафиолетовая радиация, инфекционные агенты (вирусы, бактерии), провоспалительные цитокины, окислительный стресс. В норме свободные радикалы участвуют в выполнении важнейших физиологических процессов в организме: поддержании сосудистого тонуса, механизмах памяти, реакциях воспаления, регуляции клеточного роста.

Для мозга характерна низкая антиоксидантная защита. Мембраны нейронов богаты полиненасыщенными жирными кислотами, и их антиоксидантный статус ниже по сравнению с другими тканями. Именно дефицит антиоксидантной системы в мозговой ткани объясняет ее особую чувствительность к продукции свободных радикалов. Составляя всего 2% от общей массы тела, мозг утилизирует 20–25% получаемого организмом кислорода, поэтому переход в свободнорадикальную форму даже 0,1% метаболизируемого нейронами кислорода оказывается токсичным для мозговой ткани.

В течение последних лет была выдвинута концепция о существенной патогенетической роли свободных радикалов в повреждении клеток мозга, обусловленных его ишемией. В зоне ишемии нарастает концентрация субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и интенсивность образования АФК. Механизм ПОЛ в клетках центральной нервной системы аналогичен механизмам в других тканях, однако интенсивность процесса здесь значительно больше. Во многом это определяется высоким содержанием в мозге полиненасыщенных жирных кислот – субстратов ПОЛ. Так, содержание фосфолипидов в мозге в 1,5 раза больше, чем в печени, и в 3–4 раза больше, чем в сердце. Увеличение концентрации субстратов ПОЛ и АФК сочетается со снижением активности антиоксидантных ферментов и нарушением функций физиологических систем защиты.

По своему происхождению антиоксиданты разделяются на две основные группы: природные и синтетические. В настоящее время в неврологической практике широко используются антиоксиданты из группы производных 3-оксипиридина – метилэтилпиридинол и оксиметилэтилпиридина сукцинат, относящиеся к структурным аналогам витамина В₆. Их эффективность основана на способности проникать через гематоэнцефалический барьер.

Перспективным антиоксидантом в профилактике и лечении ишемических и нейродегенеративных заболеваний мозга является α-липовая кислота (АЛК) – тиоловое соединение с прямым антиоксидантным действием (синонимы – тиоктовая, липоновая кислота, витамин N). Показано, что АЛК синтезируется в организме животных и человека. Она хорошо всасывается при пероральном применении и быстро превращается в свою редуцированную форму – дигидролипоевую кислоту – во многих тканях организма [2]. Эффекты АЛК и дигидролипоевой кислоты реализуются как внутри-, так и во внеклеточной среде при пероральном ее применении.

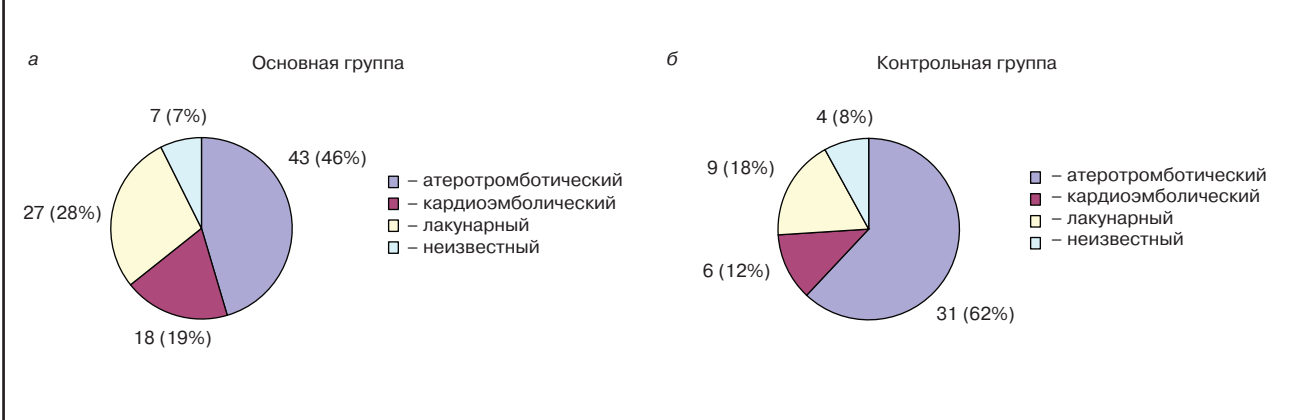
Уникальные физико-химические свойства АЛК делают ее сильной и реактивной биологической молекулой, которая была эволюционно выбрана для ряда биохимических реакций, необходимых для окислительного метаболизма и модуляции функций клеток. АЛК и дигидролипоевая кислота обладают высокой гидрофобностью, что позволяет им с высокой скоростью проникать через биологические мембраны.

АЛК – потенциальный антиоксидант, работающий как в жирорастворимых, так и водорастворимых средах [2, 3]. Тиоловые соединения способны накапливаться в мозге и обладают выраженным антиоксидантным защитным дей-

Таблица 1. Оценка состояния больных по основным шкалам на момент включения в исследование.

Оценочная шкала	Средний балл		p
	основная группа	контрольная группа	
Шкала Рэнкина	2,5	2,3	0,07
NIHSS	5,3	4,7	0,08
Индекс Бартела	74,6	76,8	0,41
Экспресс-оценка состояния когнитивных функций (MMSE)	24,1	23,4	0,33
FIM	106,8	109,5	0,25

Рис. 1 Распределение пациентов в зависимости от патогенетического варианта ишемического инсульта (тип инсульта по классификации TOAST).



ствием в условиях гипоксии и ишемии. Антиоксидантное действие обусловлено наличием двух тиоловых групп в ее молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо. Показано, что для обеспечения протективного эффекта нейронов на стадии эксайтотоксичности при инсульте необходимо поддержание внутриклеточного глутатиона на должном уровне [4]. В клеточных культурах [5] и *in vivo* [6] показано, что применение АЛК увеличивает внутриклеточный уровень глутатиона на 30–70%. Кроме того, в экспериментальных работах [8] установлено, что АЛК может модулировать содержание оксида азота (NO) в ткани мозга. Экзогенная АЛК аккумулируется в ткани мозга и периферических нервах [7]. В экспериментах на крысах убедительно показано, что она захватывается клетками всех отделов мозга и периферической нервной системы.

Действие АЛК заключается в предотвращении потери антиоксидантов клетками нервной ткани, что приводит к снижению степени оксидантного поражения и, как следствие, увеличению выживаемости животных после церебральной ишемии – реперфузии.

Успехи экспериментальных исследований по применению АЛК при церебральной ишемии дали основу для целого ряда работ по изучению эффективности препаратов АЛК у больных с церебральным инсультом.

В отдельных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность применения АЛК у больных с ишемическим инсультом в различные периоды заболевания. Эти исследования можно считать «пилотными», позволяющими говорить о принципиальной возможности включения ее в комплексную терапию больных с инсультом как эффективного патогенетически обоснованного антиоксидантного средства при ишемическом поражении головного мозга, наряду с использованием в лечении диабетической и токсической нейропатии.

В то же время крупномасштабных исследований эффективности применения АЛК (Берлитион®, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп») в комплексной терапии больных с ишемическим инсультом до настоящего времени не проводилось.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Берлитион® в дозе 600 мг в сутки

перорально в составе комплексной терапии раннего восстановительного периода у пациентов после инсульта как с нарушением углеводного обмена, так и без него.

Материалы и методы

В многоцентровое (20 исследовательских центров) проспективное открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Берлитион® у больных в раннем восстановительном периоде полшарного ишемического инсульта были включены 385 пациентов в возрасте от 50 до 85 лет с впервые возникшим ишемическим инсультом в каротидной системе.

Из исследования исключали больных с геморрагическим инсультом; полным регрессом неврологической симптоматики к моменту начала терапии; пациентов с острым инфарктом миокарда, выраженной сердечной, печеночной или почечной недостаточностью; другими заболеваниями, сопровождающимися грубыми нарушениями системной гемодинамики и метаболизма.

Ишемический характер инсульта устанавливали по данным анамнеза заболевания и подтверждали данными нейровизуализации. Патогенетический вариант развития инсульта определяли в соответствии с критериями TOAST, на основании данных анамнеза и особенностей клинической картины заболевания, данных ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы, нейровизуализации (рис. 1).

Всем больным проводили исследование соматического и неврологического статуса по общепринятым методикам на 21–30-е сутки от момента развития симптоматики (при включении в исследование), а также спустя 1 и 2 мес от начала терапии. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использована балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индекс Бартела, степень функционального восстановления определяли по шкале функциональной независимости (FIM). Проводили экспресс-оценку когнитивных функций (MMSE) [8] (табл. 1).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния на момент включения, фоновым заболеваниям и патогенетическому типу инсульта.

Рис. 2. Динамика регресса неврологического дефицита (шкала NIHSS).

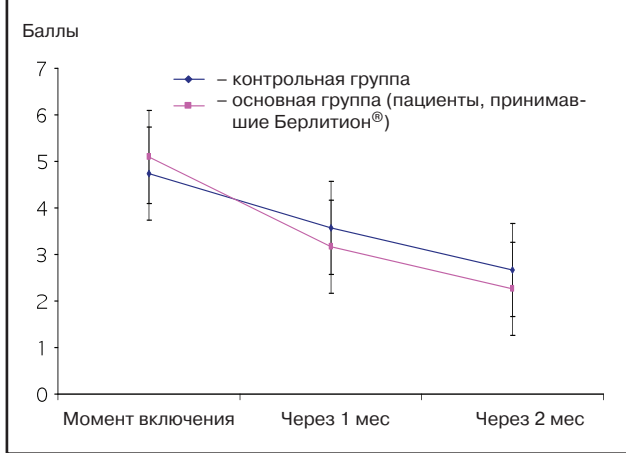
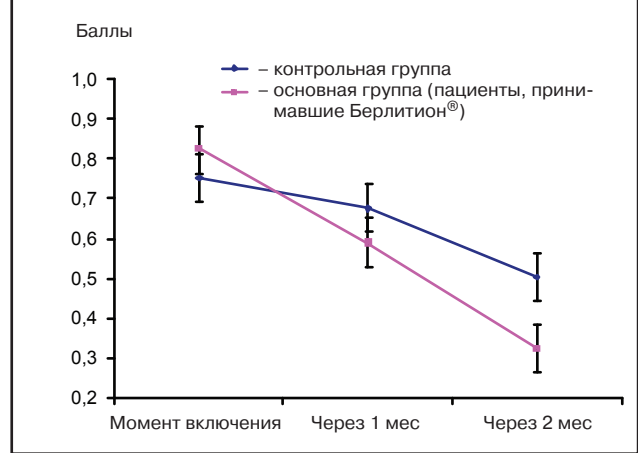


Рис. 3. Динамика значения показателя «чувствительность» (шкала NIHSS).



Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской инициативной группы по проблеме инсульта (EUSI, 2003), направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики.

Методом простой рандомизации все пациенты были разделены на две группы. Основную группу (1-ю) составили 286 больных, контрольную (2-ю) – 99 больных. Больные группы 1 получали стандартную терапию с включением в нее препарата Берлитион® в дозе 600 мг/сут перорально начиная с 21–30-го дня от момента развития заболевания. Продолжительность терапии препаратом составляла 2 мес. Пациентам группы 2 проводили стандартную терапию без включения в нее препарата Берлитион®.

Для оценки безопасности препарата при включении

пациента в исследование, а также не позднее 7 дней после окончания приема препарата, исследовали уровень глюкозы в крови, креатинина и печеночных трансаминаз, количество эритроцитов, определяли гемоглобин и гематокрит, в моче определяли плотность, наличие кетона, белка и эритроцитов; регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ STATISTICA 6.0 и BIOSTAT.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических проявлений у больных с ишемическим инсультом, оцениваемых по шкале NIHSS, показал достоверное улучшение через 2 мес от момента начала терапии препаратом Берлитион® без значимых разли-

Берлитион® 300

α-липоевая кислота

АНТИОКСИДАНТ НУЖНОГО КАЛИБРА!

Ваш выбор в лечении и профилактике неврологических заболеваний:

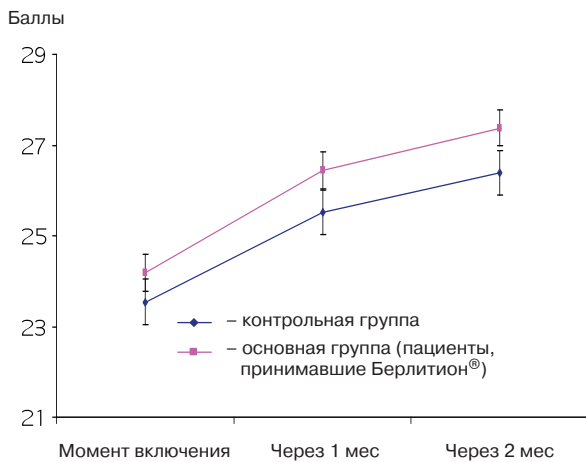
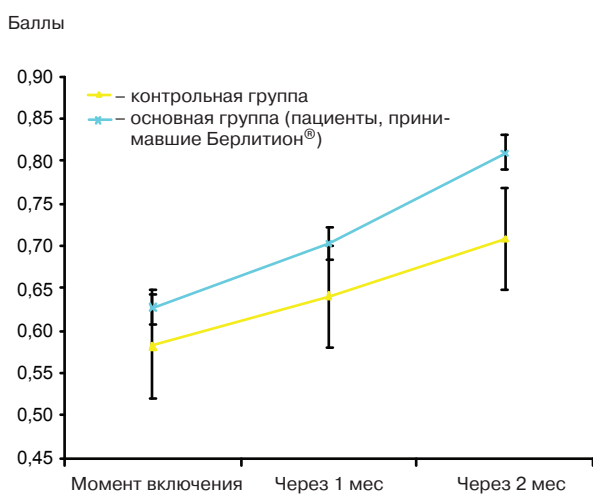
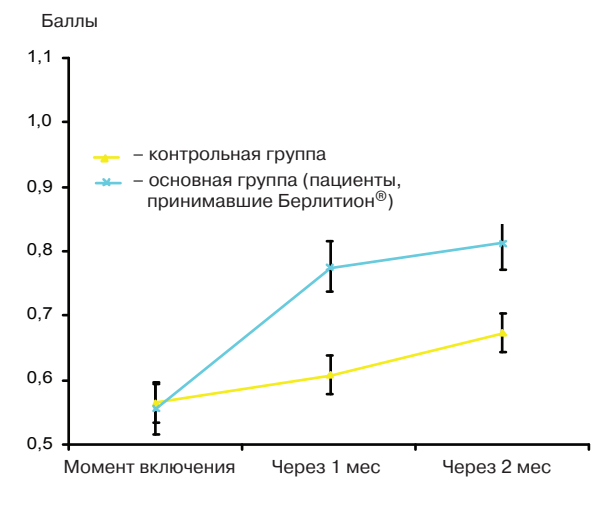
- Защита нервных волокон и восстановление чувствительности при полинейропатии различной этиологии
- Эффективность в остром периоде инсульта*
- Улучшение неврологического статуса и функциональных исходов в восстановительном периоде инсульта**

* СТАНДАРТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ (При оказании специализированной помощи). Приказ № 513 от 01.08.2007 г.
** ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств). Выпуск IX, 2008 г.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Рег. уд. - П № 011434/01, П № 011433/01.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Рис. 4. Изменение когнитивных функций (по MMSE).**Рис. 5. Динамика значения показателя, характеризующего устный счет (по MMSE).****Рис. 6. Динамика величины значения показателя, характеризующего запоминание слов (по MMSE).**

чий с группой пациентов, получавших стандартную нейропротективную терапию (рис. 2).

В то же время следует отметить, что при анализе отдельных показателей шкалы NIHSS обнаружены достоверные различия между основной и контрольной группами по степени восстановления чувствительности, которые на-

блюдали при первой клинической оценке состояния больных (спустя 1 мес после начала терапии) и сохранялись через 2 мес от начала терапии (рис. 3). Эффект более избирательного действия исследуемого препарата на восстановление расстройств чувствительности коррелирует с данными других исследований, в частности, эффективности применения АЛК при диабетических полинейропатиях, где было показано достоверное положительное действие на чувствительные волокна, проявляющееся увеличением амплитуды и скорости распространения возбуждения по сенсорным проводникам, без каких-либо значимых влияний на двигательные.

При анализе динамики восстановления когнитивных функций, оцененной по шкале экспресс-оценки когнитивных функций (MMSE), отмечена достоверно положительная значимая динамика спустя 1 мес от начала терапии как в основной, так и в контрольной группах (рис. 4).

Анализ отдельных показателей когнитивной функции выявил достоверные различия между основной группой, получавшей Берлитион®, и контрольной в динамике функции счета и запоминания (рис. 5, 6).

Анализ степени восстановления когнитивной функции у пациентов основной группы с СД и без отклонений в углеводном обмене показал, что у пациентов с СД наблюдается отчетливая положительная динамика восстановления когнитивных функций начиная уже с 1-го месяца терапии по всем тестируемым функциям (рис. 7).

При анализе способностей больных к самообслуживанию, оцененных по шкале функционального восстановления, также отмечена более отчетливая положительная динамика как в основной, так и в контрольной группах (рис. 8).

В процессе 2-месячной терапии препаратом Берлитион® не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений. Не отмечено негативного влияния на основные жизненные показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела) и лабораторные показатели крови и мочи (содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, содержание глюкозы, креатинина и печеночных трансаминаз в крови). Исследование подтвердило безопасность применения препарата Берлитион® у больных с ишемическим инсультом.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что применение препарата Берлитион® в качестве одного из средств нейропротекции в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта является оправданным. Отмечена сопоставимая со стандартной нейропротективной терапией положительная динамика по всем использованным в исследовании шкалам, что свидетельствует о его влиянии как на функциональное восстановление, так и на улучшение когнитивной функции.

Полученные данные о достоверном улучшении чувствительности при применении препарата Берлитион® по сравнению со стандартной нейропротективной терапией сопоставимы с данными ранее проведенных исследований при нейропатиях различного генеза, в которых было показано его положительное избирательное влияние на проведение импульса по сенсорным проводникам.

Исследование еще раз продемонстрировало положительное влияние препарата при применении в группе больных СД, что, очевидно, связано не только с его непосредственным воздействием на процессы репарации ткани мозга после ишемии, но и с другими эффектами (нормализация углеводного обмена, улучшение эндоневрального кровотока при диабетической полинейропатии и др.).

Кроме того, получены достоверные различия в основной и контрольной группах по отдельным показателям восстановления когнитивных функ-

Рис. 7. Оценка когнитивных функций (по MMSE у больных с сахарным диабетом и без диабета, получавших Берлитион®).

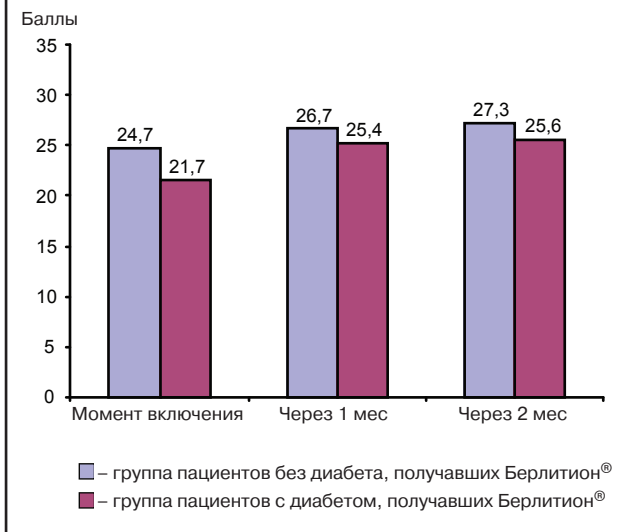
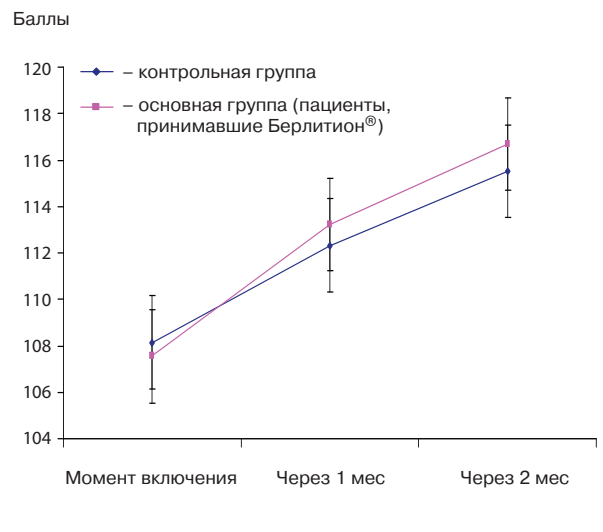


Рис. 8. Динамика значения показателя, характеризующего способность к «самообслуживанию» (по FIM).



ций (счет и запоминание). Очевидно, что эти данные требуют более детального изучения эффекта препарата на когнитивную функцию с использованием широкого спектра специализированных шкал и опросников.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Берлитион® в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в клинической практике.

Главные исследователи: Стаховская Л.В., Карнеев А.Н., Котов С.В., Волосевич А.И., Хасанова Д.Р., Богданов Э.И., Шалакина Н.Ю., Ласков В.Б., Жестикова М.Г., Захарушкина Л.А., Золотовская И.А., Голиков К.В., Тринитатский Ю.В., Алиферова В.М., Дурова М.В., Новикова Л.Б., Барабанова М.А., Щербаносова Т.А., Суржа Т.И., Пизова В.Н.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
2. NN. Monograph *alpha-lipoic acid*. *Alternative Med Rev* 1998; 3/4: 308–10.
3. Kagan VE et al. *Biochem. Pharmacol* 1992; 44: 1637–49.
4. Bridges RJ, Koh JY, Hatakski CG, Cotman CW. Increased excitotoxic vulnerability of cortical cultures with reduced levels of glutathione. *Eur J Pharmacol* 1991; 192: 199–200.
5. Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. Influence of *alpha-lipoic acid* on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittelforsch* 1992; 42: 829–31.
6. Han D, Trischler HJ, Packer L. *Alpha-lipoic acid* increases intracellular glutathione in a human T-lymphocyte jurkat cell line. *Biochem Biophys Res* 1995; 207: 258–64.
7. Borbe HO, Peter G. Distribution of [7,8-¹⁴C] *alpha-lipoic acid* in selected organs of the rat after single oral and intravenous administration with special respect to nervous tissues. *Arzneimittelforsch Drug Res* 1996; 37.
8. Стратегия антиоксидантной нейропротекции: новые возможности С.Г. Бурчинский, *Здоровье Украины*. 2008; 19.
11. Masur Harald. *Scales and scores in neurology*. Stuttgart. New York. Thieme. 2004.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Эффективность и переносимость препарата Ноопепт при дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями

И.В. Дамулин, Л.М. Антоненко
ММА им. И.М. Сеченова

Нарушение когнитивных функций разной степени выраженности является одной из важнейших проблем XXI в. Предпосылкой для этого могло послужить значительное изменение возрастной структуры населения с тенденцией к увеличению в популяции лиц пожилого и старческого возраста во второй половине прошлого века. Поскольку возраст является самым сильным и независимым фактором риска нарушений высших мозговых (когнитивных) функций, число пациентов с этими расстройствами нарастает

одновременно с увеличением в популяции числа лиц старшей возрастной группы.

Самыми частыми причинами когнитивных нарушений являются болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная патология, а также смешанные – дегенеративные и сосудистые – процессы. В последнее время многие исследователи указывают на то, что на определенном этапе и сосудистых, и дегенеративных заболеваний патогенетические механизмы становятся общими и приводят к прогрессирующему снижению когнитивных функций.

Когнитивные функции – комплексные физиологические и психические процессы, основанные на сложных функциональных иерархических системах, включающих в себя кору головного мозга и подкорковые структуры. Высший уровень организации психических процессов связан с работой прежде всего лобных долей, где обеспечиваются анализ и синтез всей поступающей информации, регуляция и индивидуальные особенности поведения человека. Разные по своей этиологии патологические процессы способны вызвать когнитивные нарушения – субъективное и/или объективное ухудшение высших мозговых функций по сравнению с исходным более высоким уровнем вследствие органической патологии головного мозга, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, бытовой и социальной деятельности [16, 17, 20].

Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) широко распространены и имеют важное медико-социальное значение [6, 12, 15, 21, 22]. Распространенность умеренных когнитивных нарушений сосудистой этиологии составляет около 10% у лиц в возрастном диапазоне от 70 до 90 лет [28]. Когнитивные нарушения при ДЭ носят нейродинамический и регуляторный характер и часто связаны с дисфункцией лобных долей и глубинных структур, что соответствует дисфункции I и III структурно-функциональных блоков по А.Р.Лурия [15, 16, 21, 22, 24, 32]. Однако по мере прогрессирования сосудистого поражения головного мозга когнитивный дефект также прогрессирует, меняя свои качественные и количественные характеристики [10, 15, 23, 24].

На начальных стадиях ДЭ преобладают умеренные нейродинамические нарушения в виде замедленности, снижения работоспособности, истощаемости, ослабления концентрации внимания. По мере прогрессирования когнитивных нарушений к нейродинамическим нарушениям присоединяются регуляторные расстройства (подкорково-лобный когнитивный синдром). Отмечаются нарушения инициации, планирования, перехода к разным этапам выполнения запланированных ментальных действий (способность к переключению) и контроля за достижением запланированного результата. Нарушение памяти, как правило, бывает умеренным и носит вторичный характер (выполнение нейропсихологических тестов значительно улучшается даже при небольших подсказках), что обеспе-

чивает возможность компенсации когнитивного дефекта. На этой стадии когнитивный дефицит может способствовать снижению качества жизни больных [8, 11, 15, 30, 33]. Дальнейшее прогрессирование когнитивного дефекта при ДЭ приводит к развитию деменции [8, 11, 33].

Следует отметить, что наличие, выраженность, качественные характеристики нейропсихологических нарушений лишь частично коррелируют с характером, выраженностью и локализацией сосудистых изменений головного мозга, по данным нейровизуализационных методик.

Многими авторами описывается механизм развития когнитивных нарушений при разных вариантах сосудистого поражения головного мозга, который обозначается как разобщение корковых и подкорковых структур и нарушение функции параллельных лобно-подкорковых кругов [7, 13, 30]. Сохранность когнитивных функций зависит не только от целостности церебральных структур и связей между ними в белом веществе. Большое значение имеет функциональная активность восходящих систем, модулирующих их деятельность, прежде всего дофаминергических: nigrostriарной, мезокортикальной, мезолимбической [27]. В ряде исследований отмечено, что при сосудистой деменции снижается захват ^{18}F -флуородопы и численность зон пресинаптического захвата дофамина в хвостатом ядре, притом что численность D_2 -рецепторов существенно не меняется [25]. Со снижением активности дофаминергических систем мозга особенно тесно связано снижение активности и концентрации внимания, сопровождающееся вторичным расстройством памяти и аффективными нарушениями. Эти данные открывают путь к поиску эффективной терапии когнитивных нарушений при ДЭ.

С появлением в 1970-1980-х годах ноотропных препаратов, основной характеристикой которых является активизирующее влияние на интегративную деятельность мозга, впервые появилась возможность целенаправленного фармакологического воздействия на когнитивные функции [18].

Ноопепт (ГВС-111) – новый оригинальный дипептид, обладающий ноотропными и нейропротективными свойствами. По химической структуре Ноопепт представляет собой этиловый эфир N-фенил-ацетил-L-пролилглицина [1, 18]. При пероральном применении Ноопепт абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и поступает в системный кровоток в неизменном виде. Основным активным метаболитом, образующимся в организме является циклопролилглицин, идентичный эндогенному циклическому дипептиду с ноотропной активностью [1, 18]. Ноопепт облегчает как процессы первоначальной обработки информации, ее фиксации и консолидации, так и ее извлечения. В этом состоит отличие Ноопепта от пирacetама, который влияет преимущественно на начальные фазы обработки информации [1, 18]. Ноотропный эффект Ноопепта является избирательным. Препарат в широком диапазоне доз (0,1–200 мг/кг) не проявляет стимулирующего и седативного действия, не нарушает координации движений, не вызывает миорелаксирующего действия. Длительное (в течение 30 дней) введение Ноопепта в дозе 10 мг/кг не ведет к изменению спектра его нейротропной активности, не вызывает кумулятивного

Таблица 1. Динамика выраженности субъективных симптомов (в баллах) по ФШОСС в основной группе

Параметр	Осмотр	
	первичный	на 60-й день терапии
Головная боль	2,40±1,12	1,61±1,11*
Головокружение	1,81±0,32	1,72±0,21
Шум в голове	2,43±0,92	2,29±0,78
Нарушение сна	2,37±0,22	2,42±0,32
Утомляемость	2,82±0,46	2,12±0,34*
Нарушение памяти	2,93±0,18	1,56±0,24*
Общий балл	14,48±2,31	11,88±2,24*

Примечание. *Различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2. Сравнение данных исследования когнитивных функций в основной группе

Параметр	Осмотр	
	первичный	на 60-й день терапии
КШОПС: общий балл	27,43±2,15	28,92±2,12#
Тест рисования часов, баллы	8,60±0,24	9,25±0,36*
Литеральные ассоциации, баллы	16,91±2,83	18,76±2,71*
Категориальные ассоциации, баллы	17,12±3,82	18,27±3,46#
Тест «10 слов», непосредственное воспроизведение, баллы	5,65±1,32	6,69±1,47#
Тест «10 слов», отсроченное воспроизведение, баллы	4,42±1,53	4,83±1,49
Тест слежения, часть А; секунды	46,00±8,34	40,10±7,10*
Тест слежения, часть Б; секунды		60,40±10,31
		58,89±9,45

Примечание. *Достоверные различия ($p < 0,05$); #положительная тенденция ($0,05 < p \leq 0,06$).

эффекта, развития толерантности. При отмене препарата выявлена незначительная активация ориентировочно-исследовательского поведения, но не наблюдалось тревоги, повышенной судорожной активности [18].

Наличие у Ноопепта широкого спектра ноотропной активности явилось основанием для проведения клинических исследований по его применению у взрослых с нарушениями памяти, внимания и других когнитивных функций после черепно-мозговой травмы и при хронической цереброваскулярной недостаточности.

Изучение эффективности и переносимости Ноопепта (I и II фазы клинических исследований) проведено в НИИ фармакологии РАМН, исследования III фазы проводились также в Государственном научном центре социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского и Московском НИИ психиатрии Росздрава.

Эти исследования позволили провести анализ влияния препарата на когнитивные функции и подтвердить экспериментальные данные о том, что действие Ноопепта проявляется в сочетании стимулирующего, анксиолитического эффектов и позитивного влияния на когнитивные функции (параметры внимания, памяти, интеллектуальной деятельности), характеризующего его ноотропные свойства. Препарат выгодно отличается от большинства ноотропных средств широким спектром психотропной активности, выраженным антиастеническим действием, быстрым развитием «мягкого» стимулирующего эффекта, практически не вызывающего усиления тревоги и нарушений сна. Установлено, что в терапевтически эффективных суточных дозах препарат отличается хорошей переносимостью [18].

Результаты психофизиологических исследований свидетельствуют о позитивном влиянии препарата, особенно при длительном применении, на когнитивную деятельность. Наиболее отчетливые изменения отмечаются по показателям внимания и параметрам, характеризующим эффективность выполнения отдельных тестов. Проведенный анализ динамики спектра электроэнцефалограммы показал, что Ноопепт вызывает повышение мощности α -ритма и ослабление δ -ритма, свидетельствующие о наличии у препарата ноотропного действия [1, 18].

Особый интерес вызывает оценка влияния Ноопепта на когнитивные нарушения, связанные с сосудистой мозговой недостаточностью.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости препарата Ноопепт при ДЭ с когнитивными нарушениями

Пациенты и методы

Обследованы пациенты в возрасте 50–70 лет с ДЭ I и II стадии с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. В основную группу вошли 30 человек (15 мужчин и 15 женщин; средний возраст – 61,7±7,8 года), в контрольную – 20 (10 мужчин и 10 женщин; средний возраст – 62,4±7,3 года). Группы были сопоставимы по полу и возрасту, выраженности неврологического и когнитивного дефицита. Пациенты основной группы получали исследуемый препарат Ноопепт в дозе 10 мг 2 раза в день (20 мг/сут) в течение 2

мес; пациенты контрольной группы в течение этого периода терапии сосудистыми, ноотропными и антиагрегантными препаратами не получали. Диагноз ДЭ ставился в соответствии с общепринятыми критериями [9].

Всем пациентам было проведено клиническое неврологическое обследование. Оценка изменения выраженности клинических проявлений ДЭ на фоне лечения Ноопептом проводилась с использованием шкалы общего клинического впечатления об изменениях (ШОКВИ), оценка динамики субъективных симптомов – с использованием формализованной шкалы оценки субъективных симптомов (ФШОСС); оценка когнитивных функций – с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) [26], теста рисования часов с оценкой по 10-балльной системе (ТРЧ) [31], литеральных и категориальных ассоциаций, заучивания 10 слов с трехкратным непосредственным и однократным отсроченным воспроизведением, а также теста «слежения» (части А и Б).

Фиксировали все нежелательные явления, которые произошли с пациентом после приема 1-й дозы Ноопепта и до дня заключительного визита. Регистрация данных клинического и нейропсихологического исследования пациентов производилась по следующей схеме: скрининг, 60-й день лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «SPSS 13».

Результаты

В неврологическом статусе у обследованных пациентов отмечались псевдобульбарные расстройства в виде рефлексов орального автоматизма (40 пациентов, 80%), пирамидная недостаточность в виде оживления сухожильных рефлексов и анизорефлексии (20 пациентов, 40%); симптомы статико-локомоторной атаксии (26 пациентов, 52%).

Исследование выраженности субъективных симптомов на фоне приема Ноопепта, проводимое с использованием ФШОСС, выявило достоверное уменьшение головной боли и утомляемости ($p<0,05$). Отмечалось достоверное улучшение памяти ($p<0,05$). Уменьшение общего балла по ФШОСС, что соответствовало уменьшению выраженности субъективных проявлений ДЭ, также достигло достоверных различий ($p<0,05$; табл. 1).

При сравнении результатов нейропсихологического обследования в основной группе больных с ДЭ на фоне приема Ноопепта выявлено достоверное улучшение конструктивного праксиса (ТРЧ), речевой продукции (литеральные ассоциации), нейродинамических функций (тест слежения, часть А; $p<0,05$). Улучшение памяти (тест «10 слов», непосредственное воспроизведение) носило характер положительной тенденции ($p=0,06$). Положительная тенденция отмечалась также при сравнении общего балла по КШОПС и при оценке категориальных ассоциаций ($p=0,06$; табл. 2).

Исследование выраженности субъективных симптомов в контрольной группе с использованием ФШОСС не выявило достоверного уменьшения субъективных симптомов ДЭ. При сравнении результатов нейропсихологиче-

Таблица 3. Сравнение результатов исследования в основной и контрольной группах

Параметр	Первичный осмотр		Осмотр на 60-й день терапии	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
КШОПС, общий балл	27,43±2,15	27,38±2,23	28,92±2,12*	27,41±2,25
Тест рисования часов, баллы	8,60±0,24	8,72±0,35	9,25±0,36*	8,70±0,28
Литеральные ассоциации, баллы	16,91±2,83	17,11±2,53	18,76±2,71*	17,26±2,43
Категориальные ассоциации, баллы	17,12±3,82	17,46±2,92	18,27±3,46*	17,21±2,37
Тест «10 слов», непосредственное воспроизведение; баллы	5,65±1,32	5,79±1,24	6,69±1,47*	5,58±1,36
Тест «10 слов», отсроченное воспроизведение; баллы	4,42±1,53	4,76±1,49	4,83±1,49	4,72±1,37
Тест слежения, часть А; секунды	46,00±8,34	48,16±8,17	40,10±7,10*	47,88±8,13
Тест слежения, часть Б; секунды	60,40±10,31	62,32±10,12	58,89±9,45	62,71±10,21

Примечание. *Различия достоверны ($p<0,05$) между основной и контрольной группами.

ского обследования в группе сравнения больных с ДЭ значимых различий не выявлено.

При сравнении когнитивных нарушений в обеих группах до лечения Ноопептом не было выявлено достоверных различий, т.е. группы были сопоставимы. После терапии Ноопептом выявлены достоверные различия между основной и контрольной группой по КШОПС (общий балл; $p < 0,05$), конструктивному праксису (ТРЧ; $p < 0,05$), нейродинамическим функциям (литеральные и категориальные ассоциации, тест слежения, часть А; $p < 0,05$), памяти (тест «10 слов», непосредственное воспроизведение; $p < 0,05$; табл. 3).

В результате исследования выявлена хорошая переносимость Ноопепта. У 3 пациентов, получавших Ноопепт, отмечались нежелательные явления, проявляющиеся в 2 случаях в виде уси-

ления нарушения засыпания, в 1 – в виде усиления головной боли. Во всех случаях выраженность нежелательных явлений была легкой и не потребовала отмены препарата. Связь с приемом Ноопепта во всех случаях была вероятной. Побочные явления во всех 3 случаях возникли в течение 1-й недели приема исследуемого препарата.

Общая оценка клинической эффективности применения Ноопепта по ШОКВИ соответствует умеренному улучшению.

Обсуждение

В последние годы при лечении когнитивных нарушений применяется широкий спектр психотропных средств, обладающих активирующим влиянием на интеллектуальные функции, разных по химической структуре и фармакологическим свойствам [3, 4]. Одним из перспективных и интенсив-

но развивающихся направлений является разработка новых ноотропных препаратов на основе регуляторных нейропептидов, таких как аденокортикотропный гормон и его фрагменты, соматостатин, вазопрессин, тафцин, тиреолиберин, субстанция Р, которые участвуют в механизмах процессов обучения и памяти [18]. Следует напомнить, что классический представитель ноотропных средств – пиррацетам – является структурным аналогом пептидного лиганда специфических ноотропных рецепторов, сходного с метаболитами вазопрессина [5]. Проведен целенаправленный синтез пептидных соединений, являющихся структурно-конформационными аналогами пиррацетама и концевых фрагментов вазопрессина [29]. Наиболее перспективным соединением оказался дипептид Ноопепт, у которого выявлено наличие ноотропного, нейропротективного и анксиолитического действия, высокой специфической биодоступности для тканей мозга [29].

Основными механизмами терапевтического действия ноотропных препаратов служат улучшение энергетического состояния нейронов, усиление синтеза и кругооборота аденозинтрифосфата, ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышение усваивания ее клетками головного мозга; стимуляция окислительно-восстановительных процессов; улучшение обмена нуклеиновых кислот в нервных клетках, усиление синтеза белков, усиление процессов синаптической передачи в центральной нервной системе; нормализация нейротрансмиттерных нарушений (эффект ряда ноотропных средств опосредуется через нейромедиаторные системы головного мозга, среди которых наиболее важные моноаминергическая, холинергическая, глутаматергическая, ГАМКергическая); мембраностабилизирующее; антиоксидантное и антигипоксическое действие [4, 19].

Механизмы действия ноотропных средств интенсивно изучались на нейрофизиологическом уровне. Показано влияние ноотропов на поздние компоненты (400–800 мс) вызванных потенциалов у людей при решении ими задач, что рассматривается как непосредственное подтверждение действия ноотропов на когнитивные процессы [14].

Исследуемый препарат Ноопепт в проведенных ранее клинических исследованиях показал свою безопасность, хорошую переносимость и эффективность в качестве средства коррекции когнитивных нарушений у больных молодого и пожилого возраста при органических заболеваниях головного мозга цереброваскулярного и травматического генеза [1, 18]. Эффект Ноопепта проявляется в улучшении таких функций, как мыш-

РАБЕГЗАЮТСЯ МЫЛСИ?



Восстанавливает память. Улучшает работу мозга

НООПЕПТ®
оригинальный
ноотропный препарат
пептидной структуры.

- Применяется при нарушениях памяти, внимания, других когнитивных функций и эмоционально-лабильных расстройствах, в том числе у больных пожилого возраста.
- Обладает высоким профилем безопасности.
- Имеет удобный режим дозирования.

ление, внимание и кратковременная память, в сочетании мягкого стимулирующего, анксиолитического эффекта и вегетостабилизирующего действия, препарат не вызывал нарушения сна [18]. Получены данные о потенциальной эффективности Ноопепта при нарушениях нейродегенеративного генеза, учитывая его противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [2].

Выявленные в результате проведенного исследования нарушения когнитивной сферы у пациентов с ДЭ отражали нарушение регуляторного звена, что приводило к импульсивности в принятии решения и возникновении характерных ошибок, к нарушению произвольного внимания, снижению речевой активности, замедленности выполнения нейродинамических тестов. Память страдала умеренно, ее нарушения носили модально-неспецифический характер.

На фоне лечения Ноопептом отмечено улучшение беглости речи, конструктивного праксиса, нейродинамических функций, памяти. Нарушения нейропсихологического профиля у обследованных пациентов с ДЭ были легко и умеренно выражены и обусловлены в основном недостаточностью внимания и имеющимися модально-неспецифическими нарушениями памяти, носящими динамический характер. Отмеченное улучшение нейропсихологических функций на фоне лечения Ноопептом связано с ноотропными свойствами препарата.

Таким образом, применение Ноопепта в комплексной терапии ДЭ способствует улучшению нейродинамических, регуляторных и мнестических функций пациентов. Препарат хорошо переносится, не вызывая значительных нежелательных побочных эффектов, что важно при применении Ноопепта в гериатрической практике.

Литература

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Сравнительная эффективность Ноопепта и пирацетама при терапии астенических расстройств и нарушений органического генеза. *Рус. мед. журн.* 2007; 5: 434–7.
2. Арсеньева К.Е. Ноотропные препараты в лечении цереброваскулярных заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2007; 4: 225–8.
3. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применение ноотропных препаратов. *Вестн. Рос. АМН.* 2000; 9: 27–34.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. *Эксп. и клинич. фармакол.* 1998; 61 (4): 3–9.
5. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С. и др. Пептидные аналоги пирацетама как лиганды предполагаемых ноотропных рецепторов. *Хим. фармакол. журн.* 1985; 1: 1322–9.
6. Дамулин И.В. Особенности течения дисциркуляторной энцефалопатии с явлениями церебральной атрофии. *Дис. ... канд. мед. наук.* М., 1989.
7. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. *Неврол. журн.* 1999; 4: 4–11.
8. Дамулин И.В., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения: дифференциальная диагностика и методы лечения. *Методические рекомендации.* М., 2000.
9. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кро-

вообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей.* Т.1. Под ред. Н.Н.Яхно. 3-е изд. М.: Медицина, 2005; 145–52.

10. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Сосудистая мозговая недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста (клинико-компьютерно-томографическое исследование). *Журн. невропатол. и психиатр.* 1993; 93 (2): 10–3.
11. Захаров В.В. Возрастные когнитивные нарушения. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2004.
12. Захаров В.В., Дамулин И.В. Диагностика и лечение нарушений памяти и других высших мозговых функций у пожилых. *Методические рекомендации.* Под ред. Н.Н.Яхно. М., 1997.
13. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. *Рус. мед. журн.* 2004; 10: 573–6.
14. Крапивин С.В. Нейрофизиологические механизмы действия ноотропных препаратов. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1993; 93 (4): 104–7.
15. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium* 2006; 12: 106–10.
16. Лурия А.Р. Высшие корковые функции. М.: Академический проект, 2000; 357–83.
17. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Академия, 2002.
18. Незнамов Г.Г., Телишова Е.С. Результаты сравнительного изучения ноопепта и пирацетама при лечении больных с легкими когнитивными нарушениями при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза. *Журн. неврол. и психиатр.* 2008; 108 (3): 33–42.
19. Семина И.Г., Семина И.И., Азанчеев Н.М. и др. К вопросу о мембранных механизмах действия ноотропных препаратов. *Биологич. мембраны.* 2001; 18 (5): 363–9.
20. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологич. журн.* 2006; 11 (Прим. 1): 4–12.
21. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. *Рус. мед. журн.* 1999; 5: 3–7.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Нарушения памяти в неврологической практике. *Невролог. журн.* 1997; 4: 30–5.
23. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина Ф.Б. и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). *Журн. неврол. и психиатр.* 2006; 12: 48–53.
24. Allard P, Englund E, Marcusson J. Caudate nucleus dopamine D2-receptors in vascular dementia. *Dement Geriatr Cognit Disord* 2002; 14: 22–5.
25. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: *Vascular cognitive impairment.* T. Erkinjuntti, S. Gauthier (eds). NY: Martin Dunitz, 2002; p. 9–26.
26. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state exam: a practical method for grading the cognitive status of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189–98.
27. Galluzzi S, Sheu C-F, Zanetti O et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 196–203.
28. Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features: Prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study). *J Am Ger Soc* 2003; 51: 1064–71.
29. Gudashcheva T, Voronina T, Ostrovskaya R et al. Synthesis and antimemetic activity of a series of Nacylprolylcontaining dipeptides. *Eur J Med Chem* 1996; 31: 151–7.
30. Monfort V, Poutbas V, Ragot R. Role of frontal cortex in memory for duration: an event-related potential study in humans. *Neurosci Lett* 2000; 286: 91–4.
31. Lezak M. *Neuropsychological assessment.* NY: Oxford University Press, 1983.
32. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54: 447–51.
33. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology* 2002; 1: 426–36.

экстрапирамидные нарушения

Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы

С.Н.Иллариошкин
Научный центр неврологии РАМН, Москва

Паркинсонизм – один из наиболее распространенных синдромов в клинической неврологии, который чрезвычайно полиэтиологичен. На практике около 75% всех случаев паркинсонизма приходится на первичный (идиопатический) паркинсонизм, в рамках которого выделяют две основные формы – болезнь Паркинсона и значительно более редкий ювенильный (юношеский) паркинсонизм, имеющий генетическую основу. Вторичный паркинсонизм развивается в качестве одного из клинических проявлений либо осложненной самостоятельных заболеваний и поражений ЦНС (сосудистые, токсические и лекарственные, травматические и др.). Паркинсонизм может также входить в структуру ряда форм

мультисистемных нейродегенераций (паркинсонизм «плюс» при прогрессирующем надъядерном параличе, деменции с тельцами Леви и др.), а также разнообразных заболеваний ЦНС наследственной природы (болезни Галлервордена–Шпатца, Вильсона–Коновалова, дофа-чувствительная дистония, дистония-паркинсонизм и т.д.).

Болезнь Паркинсона – основной представитель рассматриваемой группы – является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием человека (после болезни Альцгеймера) и встречается практически повсеместно. При общей распространенности в пределах 100–250 на 100 000 населения число случаев болезни значительно возрастает в старших возрастных группах. Так, в группе

Таблица 1. Современные возможности потенцирования эффекта леводопы и обеспечения постоянной дофаминергической стимуляции

Подход	Препараты, мероприятия
Потенцирование эффекта леводопы с помощью АДР	Пирибедил (Проноран), прамипексол, ропинирол (в том числе их пролонгированные формы), бромокриптин, каберголин, лизурид, перголид и др.
Воздействие на фармакокинетику леводопы: улучшение ее абсорбции в кишечнике и последующего транспорта	Нормализация перистальтики ЖКТ, гипопротеиновая диета; прием пищи частыми малыми порциями
Манипуляции с дозой, временем и кратностью приема леводопы	Более дробное и частое применение препарата, прием леводопы натошак
Применение форм леводопы с контролируемым высвобождением	Мадопар ГСС, Синемет CR и др.
Дополнительное ингибирование периферического метаболизма леводопы и стабилизация ее терапевтического эффекта с помощью ингибиторов катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ)	Энтакапон, толкапон, комбинированный препарат Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон)
Видоизменение системного пути введения леводопы и АДР	Интрадуоденальное (Дуодопа), подкожное (апоморфиновая помпа) и трансдермальное (ротиготиновый пластырь) введение в постоянном непульсирующем режиме

старше 60 лет заболевание встречается у 1% лиц, а после 75 лет – с частотой до 3–5% и более. Согласно имеющимся данным, в 2007 г. в мире насчитывалось свыше 6 млн человек с болезнью Паркинсона. В нашей стране ориентировочное число пациентов составляет 200 000, причем ежегодно регистрируется не менее 20–25 тыс. новых случаев болезни. Следует подчеркнуть, что, несмотря на традиционные представления о «возрастзависимом» характере болезни Паркинсона, молодые случаи уже давно не являются редкостью: считается, что примерно каждый десятый пациент заболевает болезнью Паркинсона до 50 лет, а каждый двадцатый – до 40 лет. В связи с этим выделяют даже отдельную подгруппу – *болезнь Паркинсона с ранним началом*, отличающуюся рядом особенностей механизмов развития болезни, а также клинической картиной и течением, реакцией на противопаркинсонические препараты, прогнозом.

Таким образом, вполне очевидны высокая медицинская и социальная значимость данной проблемы и то исключительное внимание, которое уделяется болезни Паркинсона в современной нейрофармакологии.

Согласно современной концепции Braak и соавт. при болезни Паркинсона имеет место восходящий тип патологического нейродегенеративного процесса – от каудальных отделов ствола мозга (тонкие изменения в проакционных нейронах и структурах обонятельного комплекса) к коре большого мозга. При этом латентная и наиболее ранняя «продромальная» (премораторная) стадии болезни занимают около 5–8 лет. Важно отметить, что нейродегенерация при болезни Паркинсона носит нелинейный характер, с быстрой и «драматической» гибелью большей части нейронов к моменту манифестации симптомов; именно поэтому попытки нейропротекции на более поздней стадии не могут быть успешными, и задачей врача является вмешательство на максимально ранних стадиях патологического процесса.

Общепризнанно, что основные симптомы болезни Паркинсона (тремор покоя, брадикинезия, мышечная ригидность, постуральные нарушения и др.) являются результатом прогрессирующей дегенерации дофаминсодержащих пигментных нейронов ряда структур ствола мозга (главным образом, компактной части черной субстанции и области голубоватого пятна), что сопровождается хронической дисфункцией нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального дофаминергических путей ЦНС. Снижение тормозного влияния дофамина на интернейроны стриатума приводит к относительному преобладанию активности холинергических систем мозга; дополнительное значение имеет эксайтотоксический эффект избытка нейромедиатора глутамата, обусловленный дезинтеграцией стриокортикальных связей. Таким образом, несмотря на кажущуюся ограниченность пер-

вичного анатомического дефекта при болезни Паркинсона она согласно современным представлениям является тяжелым прогрессирующим заболеванием всего мозга.

Адекватная диагностика и подбор терапии в соответствии со стадией болезни Паркинсона и индивидуальными особенностями конкретного пациента имеют принципиально важное значение; в противном случае врач вынужден будет бороться уже не только с самим заболеванием, но и с целым рядом побочных эффектов на фоне нерационально выстроенной тактики лечения. К тому же практически ни один из доступных на сегодняшний день лабораторно-инструментальных методов исследования (за исключением однофотонно-эмиссионной и позитронно-эмиссионной томографии) не информативен для подтверждения диагноза болезни Паркинсона, и их использование направлено главным образом на исключение других возможных причин развития синдрома паркинсонизма. Интересны новые данные о возможностях транскраниальной сонографии в идентификации недавно установленного маркера болезни Паркинсона – гиперэхогенности черной субстанции ствола мозга, однако специфичность и чувствительность данного метода нуждаются в уточнении. Таким образом, не случайно, что многие врачи в случае сомнения в диагнозе предпочитают не начинать лечение незамедлительно, а оценить состояние пациента в динамике в течение 6 мес. Болезнь Паркинсона можно с большой вероятностью предполагать при сочетании гипокинезии, ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивости с односторонностью симптоматики в начале заболевания, неуклонным прогрессирующим нарушением моторики; особое диагностическое значение имеет высокая эффективность препаратов леводопы при их первом назначении. К наиболее типичным критериям, исключая болезнь Паркинсона, относятся: повторные инсульты или черепно-мозговые травмы в анамнезе со ступенчатым прогрессирующим симптомов паркинсонизма; появление симптомов на фоне приема нейролептиков, марганцевых производных (в том числе в составе суррогатных наркотических препаратов); окулогирные кризы; наличие мозжечковых нарушений, надъядерного паралича зрения, выраженных когнитивных нарушений, падений на ранних стадиях заболевания; отсутствие эффекта при назначении высоких доз (до 1 г в сутки) препаратов леводопы.

Исходя из патогенеза болезни Паркинсона, в основе современной стратегии лечения данного заболевания лежит соблюдение ряда важнейших принципов: непрерывность; превентивная направленность; стремление к обеспечению постоянной дофаминергической стимуляции; рациональный выбор и оптимальное сочетание противопаркинсонических препаратов; принцип «разумной дос-

таточности» при выборе дозировок препаратов с ориентацией на качество жизни и уровень самообслуживания.

На практике сегодня применяются 6 основных групп противопаркинсонических средств:

- препараты леводопы;
- агонисты дофаминовых рецепторов;
- ингибиторы ферментов метаболизма дофамина – КОМТ и МАО-Б;
- амантадины;
- центральные холинолитики;
- антагонисты 2А-аденозиновых рецепторов.

Леводопа (L-дофа)

Леводопа – биологический предшественник дофамина (ДА) и основной препарат в лечении болезни Паркинсона. Преимуществами препаратов леводопы являются: их высокая эффективность в отношении основных проявлений паркинсонизма; быстрота и «наглядность» действия; возможность титрования разовой и суточной дозы. Заместительная терапия леводопой остается общепринятым «золотым стандартом» лечения болезни Паркинсона (в том числе и в связи с тем, что уменьшение симптоматики паркинсонизма на фоне приема леводопы является одним из критериев, подтверждающих диагноз болезни Паркинсона).

Особенности фармакокинетики чистой леводопы таковы, что под воздействием периферической ДОФА-декарбоксилазы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), мышцах и эндотелии сосудов леводопа более чем на 95% метаболизируется с образованием периферического ДА. Именно это является причиной возникновения таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия. Таким образом, чтобы облегчить поступление леводопы в ткани мозга, уменьшить выраженность периферических побочных эффектов и снизить общую принимаемую дозу леводопы, ее обычно комбинируют с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа или бензеразид). Комбинированные препараты такого рода на протяжении последних 25 лет практически полностью вытеснили из практики чистую леводопу.

В попытке обеспечить более тоническую стимуляцию ДА-рецепторов были синтезированы препараты леводопы пролонгированного действия – Мадопар ГСС («гидродинамически сбалансированная система») и др. Замедленное высвобождение действующего вещества в ЖКТ обеспечивает более длительный эффект (до 8 ч), однако относительно низкая биодоступность леводопы в составе данных лекарственных форм требует повышения общей дозировки действующего вещества в среднем на 30%. Основным показанием к назначению этих форм сегодня является наличие у пациента ночных, утренних акинезий и других проявлений, свидетельствующих о недостаточности принимаемой вечерней дозы традиционной формы леводопы (дистония стоп, боли и судороги в мышцах ног, вегетативные симптомы и др.).

В клинической практике используется и быстрорастворимая, диспергируемая форма комбинации леводопы и бензеразид. Она обладает быстрым эффектом и применяется при утренней акинезии, эффекте «пропуска дозы» леводопы, для коррекции акинетических и вегетативных атак при неожиданных «выключениях», акинетических кризах, расстройствах глотания (возможно введение и через назогастральный зонд).

В начале 2000-х годов была предложена форма леводопы в сочетании с карбидопой для постоянного дуоденального введения (Дуодопа) после микрогастростомии. Благодаря переносной дозирующей помпе у больных, находящихся в тяжелой стадии болезни, обеспечивается постоянная концентрация леводопы в кишечнике и крови.

Несмотря на прекрасный симптоматический эффект, через 2–5 лет от начала проведения леводопа-терапии у подавляющего большинства пациентов развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных и не-

двигательных флюктуаций (феномен «изнашивания» дозы, феномен «включения-выключения», застывания), а также разнообразных по своей феноменологии лекарственных дискинезий (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и др.). Считается, что риск развития флюктуаций и дискинезий зависит от длительности лечения леводопой и суммарной кумулятивной дозы леводопы, принятой пациентом на протяжении заболевания. Риск появления этих феноменов увеличивается в среднем на 10% ежегодно.

С патофизиологической точки зрения флюктуации и дискинезии связаны в первую очередь с коротким периодом полужизни леводопы (около 90 мин). И если в начальной стадии болезни на фоне дробного дискретного назначения леводопы все еще возможна тоническая, равномерная стимуляция стриарных рецепторов за счет сохраняющихся буферных свойств дофаминергических нейронов, то по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса нарастающее сокращение числа нигростриарных терминалей неизбежно сопровождается уменьшением их способности «удерживать» ДА. В результате нейромедиатор начинает высвобождаться в синаптическую щель дробно, по мере поступления леводопы в мозг; а концентрация ДА в полосатом теле становится отражением концентрации леводопы в крови. Свою роль играет и формирующаяся денервационная гиперчувствительность стриарных рецепторов (дискинезии «пика дозы»), а пульсирующая стимуляция сопровождается дополнительно извращением профиля чувствительности рецепторов и периодически возникающими «блоками» мембранного потенциала. Нефизиологическая пульсирующая стимуляция ДА-рецепторов приводит к пластическим изменениям экспрессии ряда нейротрансмиттерных генов. Следует добавить, что развитию осложненной хронической леводопа-терапии при болезни Паркинсона способствуют и факторы периферической фармакокинетики. Так, хорошо известно снижение биодоступности (абсорбции) леводопы в результате нарушения перистальтики ЖКТ (что нередко наблюдается у пациентов пожилого возраста), а также конкуренции с пищевыми аминокислотами при преодолении гастроинтестинального и гематоэнцефалического барьеров и др.

Таким образом, при болезни Паркинсона ключевое значение в настоящее время придается внедрению методов лечения, позволяющих обеспечить *постоянную (продолжительную) дофаминергическую стимуляцию*. Современные возможности потенцирования эффекта леводопы и обеспечения режима постоянной дофаминергической стимуляции представлены в табл. 1.

Подбор индивидуальной дозы леводопы необходимо осуществлять постепенно. Обычно терапию начинают с 50–100 мг препарата в пересчете на чистую леводопу 3 раза в сутки. В дальнейшем, при отсутствии или недостаточности эффекта, дозу леводопы еженедельно увеличивают на 50–150 мг. Если ожидаемый эффект не наступает при приеме 1000 мг препарата в сутки, дальнейшее увеличение дозы является нецелесообразным и врачу следует еще раз задуматься о правильности поставленного им диагноза.

Современная концепция противопаркинсонической терапии вполне допускает сочетанное применение на протяжении суток как традиционных, так и пролонгированных и быстрорастворимых форм препаратов леводопы.

Агонисты ДА-рецепторов

Первоначально агонисты ДА-рецепторов (АДР) были синтезированы в качестве дополнительного средства терапии развернутых стадий болезни Паркинсона в комбинации с препаратами леводопы. Однако, как было показано в дальнейшем, данный класс препаратов является достаточно эффективным и при использовании в виде монотерапии на ранних стадиях заболевания. Новая волна интереса к использованию АДР возникла в последние го-

Таблица 2. Схемы лечения основными препаратами из группы АДР

Препарат	Средняя терапевтическая доза, в 3 приема, мг	Схема лечения
Бромокриптин Перголид	10–40 1–4	Начальная доза 1,25 мг (на ночь), медленное повышение дозы в течение недель Начальная доза 0,05 мг (на ночь) с целью избежать гипотензии, медленное повышение дозы
Прамипексол	1,5–6	Начальная доза 0,125 мг (до 3 раз в день), медленное повышение на 0,125–0,25 мг/на дозу в неделю
Ропинирол	3–12	Начальная доза 0,25 мг (до 3 раз в день), медленное повышение на 0,25 мг / на дозу в неделю
Пирибедил	150–250	Начальная доза 50 мг (3 раза в день); медленное повышение на 50 мг в неделю до 150 мг в сочетании с препаратами леводопы и до 250 мг в виде монотерапии

ды в связи с экспериментальными доказательствами нейропротективного действия данной группы препаратов. Клинические подтверждения этого важнейшего положения были получены в 2002–2005 гг., когда в результате международных рандомизированных исследований было продемонстрировано замедление темпа нейродегенерации у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне лечения АДР, верифицированное с помощью однофотонной эмиссионной и позитронной эмиссионной томографии головного мозга.

Таким образом, в настоящее время группа АДР рассматривается как базовая в общей стратегии лечения болезни Паркинсона на всех ее стадиях, особенно у пациентов молодого возраста, ориентированных на более длительную, многолетнюю перспективу противопаркинсонической терапии.

АДР действуют непосредственно на ДА-рецепторы в подкорковых ганглиях, минуя пресинаптическую часть гибнущих nigrostriарных нейронов. В настоящее время различают 2 основных класса ДА-рецепторов: D₁ (подгруппы D₁ и D₅) и D₂ (подгруппы D₂, D₃, D₄). D₂-рецепторы широко распространены в nigrostriарных, мезолимбических и мезокортикальных путях. Именно со стимуляцией D₂-рецепторов связан симптоматический эффект АДР в отношении ригидности, гипокинезии и тремора.

К преимуществам АДР относятся:

- эффективность в отношении тремора, плохо поддающегося традиционной терапии леводопой [«антитреморный» эффект особенно убедительно показан для пирибедила (Проноран) и прамипексола];
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в ЦНС, в том числе с участием окислительных реакций;
- более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более длительная тоническая стимуляция постсинаптических рецепторов;
- меньший риск развития дискинезий;
- антидепрессивный эффект ряда препаратов (что весьма немаловажно с учетом закономерных изменений в эмоционально-волевой сфере в развернутой стадии болезни Паркинсона);
- нейропротективное действие (см. выше).

К наиболее распространенным АДР относятся: бромокриптин, перголид, лизурид, каберголин, пирибедил, ропинирол, прамипексол, а также применяемый парентерально апоморфин и трансдермальный (в виде пластыря) препарат ротиготин. Интересным и перспективным представляется начавшееся недавно внедрение пролонгированных форм некоторых представителей группы АДР.

Препараты из группы АДР обладают рядом побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, сердечные аритмии, фиброз клапанов сердца, постуральная гипотензия, галлюцинации, нарушение сна, периферические отеки, феномен Рейно и др. Эти эффекты выражены в большей степени у АДР, являющихся производными спорыньи (первые 4 препарата из вышеупомянутого ряда АДР). Для минимизации указанных нежелательных явлений в процессе лечения необходимо проводить весьма медленное наращива-

ние (титрацию) общей суточной дозы препарата (табл. 2).

В целом при грамотном индивидуальном подборе и постепенном повышении дозы АДР показывают хорошую переносимость и достаточно высокую эффективность. Так, при назначении пирибедила (Проноран) на ранних стадиях болезни Паркинсона в качестве монотерапии было выявлено уменьшение степени выраженности основных симптомов заболевания (брадикинезия, тремор и мышечная ригидность) на 20–41%, а у больных на развернутых стадиях заболевания добавление пирибедила к леводопе способствует снижению тяжести симптоматики в среднем на 15–18%. Кроме того, около 60% больных, получающих АДР в качестве монотерапии, не нуждаются в назначении леводопы к концу третьего года лечения. В активных сравнительных исследованиях агонистов и леводопы показано, что начальная монотерапия современными неэрголиновыми АДР (с дальнейшим присоединением леводопы или без такового) сопровождается меньшей частотой возникновения дискинезии через 3–5 лет от начала лечения, причем качество жизни на фоне начальной монотерапии леводопой и АДР практически одинаково. На поздних стадиях болезни (в сочетании с леводопой) при использовании АДР отмечается сокращение до трети общей длительности периодов выключения, «сглаживаются» двигательные флюктуации, а также достигается возможность снижения общей суточной дозы леводопы на 25–30%.

ДА-агонисты весьма различаются по их рецепторной специфичности. В ряду АДР в этом отношении особое место занимает препарат пирибедил (Проноран), который, помимо активности в отношении ДА-рецепторов D₂/D₃, усиливает центральную норадренергическую передачу за счет дополнительных α₂-норадренергических свойств (блокада пресинаптических α₂-адренорецепторов, рецепторное усиление высвобождения ацетилхолина в лобной коре и дорсальном гиппокампе). Благодаря этому эффекту пирибедил оказался чрезвычайно полезным в лечении тех проявлений (осложнений) болезни Паркинсона, которые, как предполагается, реализуются через норадренергические механизмы. К ним относятся в первую очередь когнитивные нарушения и постуральная неустойчивость. Действительно, при приеме пирибедила улучшается кратковременная и долгосрочная память, повышаются концентрация внимания и общая активность, уменьшается выраженность депрессии, что нашло свое убедительное подтверждение не только у пациентов с болезнью Паркинсона, но и при лечении такого распространенного состояния, как синдром умеренных когнитивных расстройств различного генеза (дегенеративный, сосудистый, смешанный). Эффективность Пронорана в отношении постуральной неустойчивости зарегистрирована клинически и подтверждена результатами стабилметрического анализа; это представляется чрезвычайно важным в связи с тем, что препараты леводопы не оказывают существенного влияния на данную группу симптомов.

Интересно и важно отметить, что в нашей стране, согласно ряду фармакоэкономических исследований, по соотношению «цена–качество» пирибедил (Проноран) может считаться оптимальным препаратом из всей группы АДР.

ПРОНОРАН®

Пирибедил

Селективный агонист D_2/D_3 -рецепторов с α_2 -норадренергической активностью

Ингибиторы моноаминоксидазы типа Б

Моноаминоксидаза типа Б (МАО-Б) является одним из ключевых ферментов, обеспечивающих метаболизацию ДА в мозге до его конечного продукта – гомованилиновой кислоты. Ингибирование фермента позволяет пролонгировать эффекты синаптического ДА, в чем и состоит смысл использования данных препаратов при паркинсонизме. Немаловажно, что ингибиторы МАО-Б являются антиоксидантами, защитное действие которых неоднократно показано на различных экспериментальных моделях паркинсонизма.

Наибольшей известностью из ингибиторов МАО-Б пользуется препарат селегелин (Депренил, Юмекс). Традиционная роль селегилина в терапии болезни Паркинсона – лечение начальной стадии заболевания (в том числе в виде монотерапии, средняя суточная доза – 5–10 мг в 2 приема). Однако в связи с достаточно слабым симптоматическим эффектом и недоказанностью нейропротективных свойств селегилина в последние годы он применяется сравнительно редко.

Новый интерес к данному классу антипаркинсонических средств связан с недавним появлением препарата следующего поколения – разагилина (Азилекта). Разагилин представляет собой необратимый ингибитор МАО-Б, в несколько раз превышающий по своей активности селегилин. Его применяют однократно утром, что значительно повышает приверженность пациентов лечению. Несколько законченных контролируемых рандомизированных исследований показали, что разагилин помимо оказываемого симптоматического эффекта может позитивно влиять на течение патологического процесса (во всяком случае, в начальной стадии болезни Паркинсона). Это делает разагилин одним из перспективных соединений для лечения болезни Паркинсона, однако длительный опыт применения данного препарата в мире и в нашей стране пока отсутствует.

Ингибиторы катехол-орто-метилтрансферазы

Ингибиторы катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ) не оказывают непосредственного противопаркинсонического эффекта и были синтезированы как аддитивное (по отношению к леводопе) средство для борьбы с осложнениями длительной терапии леводопой. Реализация этой задачи осуществляется за счет торможения активности КОМТ – фермента, способствующего метилированию леводопы в периферических тканях; результатом использования ингибиторов КОМТ является стабилизация концентрации леводопы в крови и головном мозге.

Некоторые ингибиторы КОМТ оказывают только периферическое действие (энтакапон). Эффективная однократная доза энтакапона составляет 200 мг, среднесуточная доза – от 600 до 1200 мг. Препарат оказывает положительное влияние на моторные флюктуации, особенно при «изнашивании» конца дозы. Известна комбинированная форма леводопы (Сталево), содержащая леводопу, карбидопу и энтакапон, что облегчает борьбу с леводоп-индуцированными флюктуациями клинической симптоматики паркинсонизма. Есть данные, что раннее назначение этой комбинации способно предотвращать либо отсрочивать наступление осложнений терапии леводопой, однако эти данные нуждаются в подтверждении на основе многолетних исследований. Другой ингибитор КОМТ – толкапон – в силу своей способности проникать через гематоэнцефалический барьер оказывает как периферическое, так и центральное действие. Толкапон также обладает способностью стабилизировать уровень S-аденил-L-метионина в головном мозге, в связи с чем проявляются антидепрессивные свойства препарата. Несмотря на все указанные преимущества толкапон обладает достаточно выраженной гепатотоксичностью, в связи с чем его применение в Европе было запрещено.

При болезни Паркинсона:

• **Монотерапия:**

Проноран
3-5 таблеток
в сутки

1-я неделя 2-я неделя 3-я и 4-я недели в дальнейшем при необходимости

• **В сочетании с леводопой:**

Проноран
1-3 таблетки в сутки

1 таблетка на каждые 250 мг леводопы

При возрастных расстройствах памяти и внимания

Проноран

1 таблетка в сутки 2 таблетки в сутки в 2 приема при выраженных нарушениях



Состав: Пирибедил 50 мг в каждой таблетке с контролируемым высвобождением активного вещества. **Форма выпуска:** В упаковке 30 таблеток. **Показания:** Болезнь Паркинсона, как в виде монотерапии, так и в комбинации с леводопой; как в начале заболевания, так и в дальнейшем. Когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте (нарушения внимания, памяти и т. д.). Ишемическая ретинопатия. В качестве вспомогательного средства при перемежающейся хромоте вследствие артериальной недостаточности нижних конечностей (во второй стадии). **Противопоказания:** Кардиогенный шок, острая фаза инфаркта миокарда, индивидуальная непереносимость. **Особые указания:** Пирибедил не заменяет гипотензивные средства при артериальной гипертензии. **Побочные эффекты:** Возникают редко. У предрасположенных лиц или при приеме препарата вне связи с пищей возможны желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм). Побочные эффекты можно уменьшить, подбирая индивидуальную дозу и/или добавив домперидон. В случае предрасположенности (как в результате основного заболевания, так и при сопутствующих заболеваниях) возможна ортостатическая гипотония или сонливость.

Лекарственное взаимодействие: Антагонисты дофаминовых рецепторов – ослабление эффекта. **Режим дозирования:** При болезни Паркинсона: **монотерапия:** 3–5 таблеток в сутки в 3–5 приемов. **В комбинации с леводопой:** 1–3 таблетки в сутки (1 таблетка Пронорана на каждые 250 мг леводопы). При других состояниях: 1 таблетка в сутки после основного приема пищи. В тяжелых случаях: 2 таблетки в сутки в 2 приема. **Передозировка:** В высокой дозе пирибедил действует на хеморецепторы рвотного центра, вызывая рвоту. В результате препарат быстро выводится из организма, поэтому другие последствия передозировки неизвестны. **Учитывая, что способы применения препарата могут меняться, обращайтесь к рекомендациям, вложенным в упаковку.**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ «СЕРВЬЕ»
Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01



Амантадины

Амантадиновые производные известны достаточно давно. Распространение получили две основные подгруппы данных препаратов: амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат. Терапевтический эффект амантадинов носит комплексный характер и основан на следующих свойствах: блокирование NMDA-рецепторов глутамата, повышение синтеза ДА в nigralных нейронах, усиление высвобождения ДА-везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата ДА в пресинаптические терминалы, мягкое холинолитическое действие.

На ранних и среднетяжелых стадиях заболевания амантадины оказывают умеренный противопаркинсонический эффект, на развернутых стадиях они могут также уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопа-терапии. Особенно ценным является свойство амантадинов подавлять выраженность индуцированных леводопой дискинезий. С учетом глутаматблокирующего эффекта амантадинов обсуждается также целесообразность их назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. Оптимальной дозой является прием 200–300 мг амантадинов в сутки в 3 приема.

Холинолитики (антихолинергические препараты)

К числу наиболее распространенных антихолинергических препаратов относятся: тригексифенидил, бипериден и трипериден. Механизм их действия связан с восстановлением баланса между активностью холинергической (относительно преобладающей) и дофаминергической систем в стриатуме. В настоящее время данные препараты применяются значительно реже. Их назначение лимитируется большим числом побочных эффектов – как периферических (нарушение аккомодации, мириаза, сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания), так и центральных (галлюцинации, нарушение когнитивных функций в связи с усугублением холинергического дефицита в полушарной коре на фоне прогрессирующего атрофического процесса). Прямыми противопоказаниями для назначения холинолитиков являются аденома предстательной железы, глаукома, ряд форм сердечных аритмий, расстройства памяти и атрофические изменения головного мозга по данным нейровизуализации. К числу преимуществ холинолитиков можно отнести их относительно низкую стоимость и достаточно высокую эффективность в отношении тремора покоя – одного из наиболее трудноураемых симптомов болезни Паркинсона. Рекомендуемая среднесуточная доза для большинства препаратов составляет 4–8 мг.

В целом холинолитики предпочтительнее использовать на ранних стадиях заболевания (главным образом, при преимущественно дрожательных формах болезни), у относительно молодых пациентов (до 65 лет). В настоящее время длительная терапия холинолитиками и прием данных препаратов пожилыми пациентами не рекомендуются.

Антагонисты 2A-аденозиновых рецепторов (A_{2A})

Антагонисты A_{2A}-рецепторов представляют собой новую и весьма перспективную группу препаратов с недофаминовым механизмом действия.

Их разработка и внедрение в практику связаны с открытием реципрокных антагонистических взаимоотношений между 2A-аденозиновыми и D₂-дофаминовыми рецепторами мембран нейронов базальных ганглиев и, соответственно, с противоположными эффектами в отношении активации клеточной аденилатциклазы. Предварительные данные свидетельствуют в пользу улучшения общих моторных функций и возможного нейропротективного действия, оказываемого A_{2A}-антагонистами

при болезни Паркинсона, однако окончательное заключение об эффективности этих препаратов потребует определенного времени и завершения проводимых клинических испытаний.

Хирургическое лечение болезни Паркинсона

На поздних стадиях заболевания, в случае отсутствия достаточного эффекта от использования всех возможностей консервативной терапии и развития некупируемых двигательных осложнений болезни, может быть рассмотрен вопрос об оперативном лечении. Два используемых в настоящее время нейрохирургических подхода – стереотаксическая деструкция определенных групп ядер таламуса, бледного шара и др., либо хроническая высокочастотная электростимуляция глубоких структур мозга с использованием имплантированных электродов – относятся к методам *функциональной нейрохирургии* и имеют целью прерывание патологически функционирующих паллидо-таламо-кортикальных нейрональных «контуров». Использование данных операций во многих случаях сопровождается уменьшением выраженности тремора и других моторных проявлений болезни Паркинсона, в том числе индуцированных леводопой дискинезий и двигательных флюктуаций, что позволяет сочетать нейрохирургический подход с традиционной фармакотерапией болезни.

Глубинная электростимуляция имеет несомненные преимущества перед деструктивными операциями, поскольку она может проводиться с двух сторон (в то время как двусторонняя деструкция вентролатерального ядра таламуса и других типичных мишеней чревата развитием псевдобульбарного синдрома), характеризуется меньшим числом осложнений и более отчетливым эффектом в отношении всех основных клинических проявлений паркинсонизма. В мире опыт глубинной электростимуляции мозга при болезни Паркинсона насчитывает уже более 15 лет и показывает стойкость достигаемого клинического улучшения, поддержание достойного качества жизни оперированных больных, возможность снижения дозы леводопы.

Дальнейшие перспективы лечения болезни Паркинсона

Несмотря на значительные успехи в лечении болезни Паркинсона, в целом, современные терапевтические возможности все еще не позволяют с достаточной эффективностью предотвращать дальнейшую дегенерацию дофаминергических нейронов и прогрессирование болезни. В связи с этим в настоящее время разрабатывается и внедряется целый ряд новых противопаркинсонических средств, ориентированных не столько на симптоматический эффект, сколько на *патогенетические основы болезни*. Среди них можно упомянуть новые антиоксиданты (идебенон и др.), антагонисты глутаматных рецепторов, обладающие антиэксцитотоксическими свойствами (рилузол, ремасемид), нейротрофические препараты (в первую очередь нейропептиды различных классов – GDNF, неуртурин и др.), антиапоптозные средства.

Активно развивается направление, связанное с генной терапией болезни Паркинсона, – стереотаксическое введение в область полосатого тела различных псевдовиральных наночастиц, несущих гены пептидных факторов роста, ферментов синтеза ДА и т.д. Перспективы клеточной регенераторной терапии болезни Паркинсона зависят от того, насколько удачными будут попытки трансформации фенотипа применяемых клеток (стволовые мезенхимальные клетки костного мозга и жировой ткани, обкладочные клетки обонятельного эпителия и т.п.) по пути специфических ДА-продуцирующих нейронов. Эти исследования чрезвычайно перспективны и могут уже в ближайшие годы принести серьезные практические результаты.

Применение препарата диклофенака калия при лечении болевых синдромов врачом общей практики

Н.В.Пизова

Ярославская государственная медицинская академия

Боли разной локализации – наиболее частая причина обращения больных к врачам разного профиля. С жалобами на головные боли, боли в грудной клетке, в нижней части спины или в суставах пациенты обращаются к семейному врачу, участковому терапевту, неврологу, ревматологу и другим специалистам.

По данным проведенного исследования, людей, оказалось, что среди 2497 хронический болевой синдром встречается в 41% случаев и варьирует от 23% среди лиц в возрасте 18–24 лет до 50% у лиц в возрасте 55–64 лет (см. рисунок).

Жалобы на боль в нижней части спины предъявляют 25% обследованных, в грудной клетке – 18%, в коленных суставах – 17%, в плечевых – 17%. В другой работе при опросе 1520 пожилых людей без онкологических заболеваний, проведенном в 2007 г. в 11 странах Западной Европы и США, 45,7% испытывали ежедневную боль.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в развитых странах боль в нижней части спины (БНС) по масштабам сопоставима с пандемией и является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Эпидемиологические исследования, проведенные в США и странах Западной Европы, показали, что распространенность БНС достигает 40–80%, а ежегодная заболеваемость – 5%. По материалам VIII Всемирного конгресса, посвященного боли (Ванкувер, 1996 г.), БНС является 2-й по частоте после респираторных заболеваний причиной обращения к врачам и 3-й причиной госпитализации. Установлено, что до 25% взрослого населения в разных странах мира хотя бы 1 раз в жизни отсутствовали на работе из-за БНС. В другом исследовании показано, что болезненные ощущения в области нижней части спины граждане США ощущают хотя бы 1 раз в 3 мес и 7,6% взрослых на протяжении 1 года переносят тяжелый приступ боли. С.Reyes-Gibby и соавт. на основании опроса 13 777 жителей США в возрасте старше 50 лет у 28% выявили наличие умеренных или выраженных болей, причем 17% отметили ограничение повседневной активности из-за боли. Результаты эпидемиологических исследований показали, что в возрасте от 20 до 64 лет от болей в спине страдают 24% мужчин и 32% женщин. Вне зависимости от возраста БНС чаще наблюдается у женщин с пиком болевых ощущений в возрасте 35–45 лет. Необходимо отметить, что 12–26% детей и подростков жалуются на боль в пояснице.

В течение года болевой синдром на грудном уровне развивается у 3–55% населения и в большинстве исследований встречается примерно в 30% случаев. К такому за-

ключению пришли A.Briggs и соавт. при анализе 52 исследований, проведенных у людей разных профессий (65 специальностей). Выявленные различия в частоте распространенности болевого синдрома связаны с профессиональной деятельностью обследованных и временем, когда проводилось исследование. Для отдельного индивидуума значимыми в возникновении болевого синдрома считаются наличие конкурирующего мышечно-скелетного заболевания, занятия физическими упражнениями, женский пол и возникновение у женщин предменструального болевого синдрома.

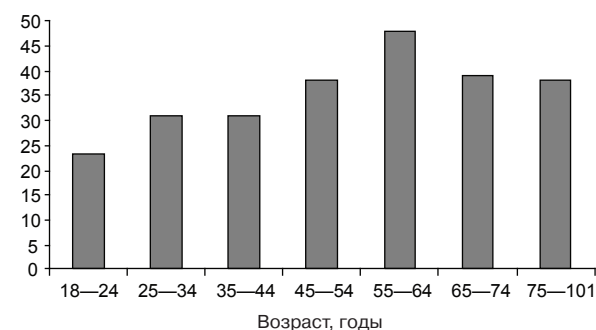
Частота развития боли в спине варьирует от 27,1% в Норвегии до 47,8% в Канаде. Ежегодно 11–14,1% рабочих теряют свою трудоспособность, так как возникает боль в спине.

Боль – это сигнал о возникшей неполадке в организме. Острая и хроническая боль в спине может быть проявлением любого заболевания (см. таблицу). Нередко развившаяся боль в спине является отражением заболевания легких, желудка, молочной железы, причем, возможно, онкологического характера. Язвенная болезнь желудка и гастрит могут сопровождаться болями в грудном отделе позвоночника.

Все болевые синдромы независимо от локализации можно разделить на две большие группы – острые и хронические. Если длительность болевого синдрома не превышает 12 нед, то его считают острым, а когда боль сохраняется более 3 мес – хроническим.

Острые вертеброгенные боли той или иной интенсивности отмечаются примерно у 80% населения. У 20% взрослых наблюдаются периодические рецидивирующие вертеброгенные боли длительностью 3 сут и более. Ост-

Частота болевого синдрома в зависимости от возраста (по S.Parsons, A.Breen, N.Foster и соавт., 2007).



Основные висцерогенные причины болевого синдрома

Сосудистые нарушения

Болезнь/синдром Рейно, тромбоз подключичной вены, варикозная болезнь вен, облитерирующий тромбангиит и атеросклероз

Поражения плевры и легких

Плевриты, плевральные спайки, крупозная пневмония, опухоли легких и плевры, туберкулема, киста, саркоидоз и др., опухолевые образования

Заболевания мочевыделительной системы

Болезни почек и мочевыводящих путей, гипернефрома и другие опухоли

Заболевания предстательной железы

Хроническое воспаление предстательной железы, рак предстательной железы

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Болезни толстого кишечника, опухоль поджелудочной железы, особенно хвоста или тела.

Гинекологические заболевания

Опушение матки, миомы, эндометрит, аднексит, рак матки, эндометриоз, варикозное расширение вен таза

Беременность

рая боль – сигнал о возможном (при наличии болевого опыта), начинающемся или уже произошедшем повреждении. Острая боль свидетельствует о травматическом, инфекционном, дисметаболическом, воспалительном и других повреждениях периферической и центральной нервной системы или возникает при непродолжительных невралгических или мышечных синдромах. Она является результатом патологического процесса в поверхностных или глубоких тканях и/или внутренних органах. В зависимости от патогенеза, причин, локализации и субъективных ощущений острую боль подразделяют на поверхностную, глубокую, висцеральную и отраженную.

Хроническая боль – боль, продолжающаяся сверх нормального периода заживления поврежденной ткани. При хронизации болевого синдрома изменяются патогенетические механизмы, нейрофизиологические, психологические и клинические характеристики. Хроническая боль может проявляться как ноцицептивная, невропатическая или психогенная.

Болевой синдром в спине может быть связан с дистрофическими и функциональными изменениями в межпозвонковых дисках, дугоотростчатых суставах, фасциях, мышцах, сухожилиях, связках с вовлечением корешков или без. Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника включают в себя деформирующий спондилез, спондилоартроз, остеохондроз межпозвонкового диска, фиброз диска, остеопороз позвоночника и их сочетание. Боль в грудной клетке может быть при патологии ребер: периостит, перихондрит, артроз реберно-позвонковых сочленений, синдром «скользящего» ребра (чаще X, реже IX и VIII), синдром Титце, реберно-грудный синдром, поражение грудино-ключичных суставов (инфекционные и неинфекционные), грудино-ключичный гиперостоз. Часто болевой синдром развивается при поражении межпозвонкового узла, опухолях спинного мозга, его оболочек и корешков, спинной сухотке, спинном арахноидите, менингомиелите.

Боль – облигатный признак миофасциальных болевых синдромов при вовлечении разных мышц (на шейно-грудном уровне чаще большей или малой грудной мышцы, грудинной, передней зубчатой мышцы, синдром лестничных мышц, трапециевидной мышцы, мышцы, поднимающей лопатку и др.; на пояснично-крестцовом – квадрантная мышца поясницы, подвздошно-поясничная мышца, ягодичные мышцы, мышцы тазового дна и др.).

Ноцицептивная боль возникает при раздражении периферических болевых рецепторов (например, суставная, мышечно-скелетная боль) и чаще встречается в рамках цервикалгий, дорсалгий или люмбалгий. Более 85% всех дорсалгий представлены рефлекторными мышечнотоническими болевыми синдромами. Однако необходимо помнить и о том, что частым источником хронической дорсалгии и люмбалгии служат заболевания внутренних органов (см. таблицу). Длительно существующая ноцицептивная боль и, следовательно, продолжающийся выброс медиаторов воспаления могут привести к формированию вторичной гипералгезии мышечной ткани, включению невропатических механизмов боли, способствующих ее хронизации.

Невропатическая боль возникает в результате повреждения или функционального изменения периферических нервов, корешков, а также таких структур нервной системы, как задние рога, проводники спинного мозга, ствол мозга, таламус и кора больших полушарий. Наиболее частыми причинами невропатической боли являются диабетическая полинейропатия, постгерпетические боли, злокачественные новообразования, комплексный региональный болевой синдром, ВИЧ-ассоциированные боли, невралгия тройничного нерва, «туннельные» синдромы.

Несмотря на патогенетические особенности этих заболеваний, при каждом из них, но в разной степени, сочетаются компрессионные и рефлекторные механизмы, вос-

палительные изменения и микроциркуляторные расстройства. Выявить причину боли у пациента – главная задача врача наряду с определением источника боли, устранением его и восстановлением поврежденных тканей. Основным в лечебной тактике является не допустить хронизацию процесса и предотвратить переход острой боли в хроническую, поскольку острая боль – симптом, а хроническая боль – по сути, самостоятельное заболевание. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз.

Ведущее место в проблеме боли принадлежит головным болям, распространенность которых составляет более 70% среди населения стран Европы и Америки. Хорошо известно, что есть категория больных, у которых голова болит ежедневно или почти каждый день, а у других возникает приступообразная головная боль. Эти пациенты обращаются за помощью в первую очередь к врачу общей практики в связи с разнообразными соматическими жалобами и нарушениями в эмоциональной сфере. Головной болью напряжения страдают от 18 до 37% лиц в популяции с частотой более 1 раза в месяц, 10–20% имеют еженедельные приступы, еще 2–6% населения – хроническую головную боль напряжения длительностью более 6 мес. Другой частой формой цефалгий является мигрень, которая составляет до 38% в структуре всех видов головной боли. Нередко врач общей практики сталкивается и с цервикогенной головной болью, которая всегда является многофакторной, поскольку в ее симптомообразовании принимают участие многие причины, прежде всего патология шейного отдела позвоночника (нейрорефлекторные проявления дегенеративно-дистрофических нарушений), черепно-мозговая травма, миофасциальные болевые синдромы и др. Головная боль связана с разными причинами и механизмами формирования, поэтому нередко затруднительна нозологическая диагностика. В то же время принципы купирования болевых синдромов остаются практически неизменными. На протяжении десятилетий не теряет актуальности симптоматическая терапия с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

На восприятие боли можно воздействовать следующими путями:

- устранить причину боли;
- снизить чувствительность болевых рецепторов (антипиретические анальгетики, местные анестетики);
- прервать проведения боли (местные анестетики);
- препятствовать переключению болевого импульса в спинном мозге (опиоиды);
- заблокировать восприятие боли (опиоиды, наркотики);
- повлиять на «перерабатывание» боли (антидепрессанты как коанальгетики).

С позиций доказательной медицины «золотым стандартом» лечения патологических состояний, проявляющихся острой болью или острой болью с последующей хронизацией, являются НПВП – препараты, содержащие кислотную группу в ароматическом кольце. Они ингибируют ферментативную активность циклооксигеназ (ЦОГ-1, ЦОГ-2) и, следовательно, обладают противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим эффектами. Нестероидные вещества кислотной природы, кроме ацетилсалициловой кислоты, «работают» как обратимые ингибиторы ЦОГ. ЦОГ-зависимый механизм обезболивания в основном действует на периферическом (ноцицептивном) уровне и частично на центральном уровне ноцицептивной системы; ЦОГ-независимый механизм влияет на антиноцицептивную систему (блокада NMDA-рецепторов, изменение конформации G-белка, повышение содержания серотонина, угнетение синтеза нейрокининов, глутамата). При назначении того или иного НПВП учитывают мощность анальгетического действия, скорость наступления обезболивающего эффекта и возможность развития нежелательных явлений.

«Золотым стандартом» среди НПВП считается диклофенак, сочетающий в себе высокую эффективность и безопасность. Диклофенак – производное фенилуксусной кислоты, выпускается в виде натриевой и калиевой соли. На фармацевтическом рынке известно более 50 препаратов под разными фирменными названиями. Диклофенак является органической кислотой со сравнительно низким рН, благодаря чему он активно связывается с белками плазмы и накапливается в очаге воспаления. Установлено, что анальгетическая и противовоспалительная активность препарата не всегда соответствует одной и той же дозе и, как правило, обезболивающий эффект достигается при меньшей концентрации препарата. Диклофенак в равной степени ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что объясняет его большую безопасность, особенно в отношении развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и занимает промежуточное положение среди кислотных НПВП по степени риска ulcerации желудочно-кишечного тракта. С осторожностью препарат следует назначать пациентам с недостаточностью функции почек и печени, так как при этом меняются метаболизм и экскреция препарата (суточная доза должна быть меньше).

Одним из препаратов этой группы является Раптен рапид – калиевая соль диклофенака, что обуславливает особенности его фармакологического действия и, соответственно, показания к применению. В клинической практике данный препарат применяется с 1983 г. Введение в молекулу иона калия способствует его более быстрой адсорбции из желудочно-кишечного тракта, уже через 10 минут препарат присутствует в крови и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления, прекращая, таким образом, боль. Быстро достигается сильный обезболивающий эффект (через 20–40 мин после перорального приема), который сохраняется около 6 ч. Ингибируя ЦОГ, диклофенак калия препятствует синтезу

циклических метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов, простаглицлина, тромбоксана и др.), способствует снижению чувствительности кровеносных сосудов к брадикинину и гистамину, торможению синтеза протромбина и агрегации тромбоцитов, увеличению уровня В-эндорфина в сыворотке и усилению обезболивающего действия. Диклофенак калия обладает следующими свойствами, определяющими его высокую эффективность и низкую токсичность:

- быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (пиковая концентрация – через 40 мин);
- имеет короткий период полувыведения (около 4 ч);
- отсутствуют аккумуляция и энтеропеченочная рециркуляция;
- легко проникает и накапливается в зоне воспаления;
- способствует «сбалансированной» ингибиции ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Диклофенак калия рапид нашел широкое применение при лечении болевых синдромов разной этиологии и является эффективным средством для быстрого купирования болей и непродолжительного лечения (до 10–14 сут) следующих острых состояний:

- болевые посттравматические воспалительные состояния;
- послеоперационные воспаления и боли;
- болевые и воспалительные состояния в гинекологии (дисменорея, аднексит);
- воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, ревматизм, анкилозирующий спондилит, хронический подагрический артрит);
- дегенеративные заболевания (деформирующий остеоартроз, остеохондроз);
- люмбаго, ишиас, невралгия, миалгия;
- заболевания внесуставных тканей (тендовагинит, бурсит, ревматическое поражение мягких тканей);

Боль уходит быстрее

Раптен рапид

- нестероидный противовоспалительный препарат для купирования болевого синдрома
- обезболивает также быстро, как внутримышечная инъекция
- позитивное влияние на процессы биосинтеза в хрящевой ткани
- хорошая переносимость

50 мг
10 таблеток



- для дополнительного лечения при тяжелых болевых воспалительных инфекциях ЛОР-органов;
- приступы мигрени;
- почечная и печеночная колика.

Во многих работах зарубежных авторов доказаны эффективность и безопасность применения калиевой соли диклофенака для купирования острой БНС, при лечении больных с острой респираторной инфекцией, у пациентов с головной болью, болевыми травматическими синдромами (экстракция зуба), лихорадкой, постоперационными болевыми синдромами и др.

Результаты исследований, направленных на определение риска развития осложнений, показали, что краткосрочное применение диклофенака (менее 7 сут) не сопровождается существенным повышением риска развития осложнений. Достоверное повышение риска развития поражения желудочно-кишечного тракта наблюдается при длительности лечения, превышающей 6 нед. Не отмечено существенного изменения артериального давления при назначении диклофенака сроком не менее 4 нед по сравнению с плацебо: изменения составили $-0,46$ мм рт. ст. для систолического ($p=0,38$) и $-0,56$ мм рт. ст. – для диастолического давления ($p=0,08$).

Клинические исследования калиевой соли диклофенака были проведены и в России. В открытом испытании с участием 40 больных (24 женщины, 16 мужчин) в возрасте от 37 до 67 лет (средний возраст 49,9 года) с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза (мышечно-тоническими симптомами, радикулопатией L₅ и S₁) и средней продолжительностью болевого синдрома 3 нед, провели сравнение эффективности и безопасности натриевой и калиевой солей диклофенака. Для исследования были отобраны пациенты, интенсивность боли у которых была не менее 4 баллов и в среднем составляла 4,3 балла. Больные были подразделены на 2 группы по 20 человек в каждой: 1-я группа получала Раптен рапид по 50 мг 3 раза в день после еды в течение 7–10 сут, 2-я – на протяжении того же времени Диклофенак натрия по 50 мг 3 раза в день на фоне немедикаментозных методов лечения (массаж, лечебная гимнастика, рефлексотерапия). Все пациенты в ходе лечения отметили улучшение. Однако уменьшение выраженности болей наступало у пациентов 1-й группы в среднем через 4,6 сут, у пациентов 2-й группы – через 7,6 сут, и к моменту выписки интенсивность болей составляла в среднем у больных 1-й группы 2,6 балла, у больных 2-й группы – 3,1 балла. Побочных действий не наблюдалось.

Аналогичное сравнительное исследование В.В.Кусаев и соавт. провели у пациентов с остеоартрозами. В исследовании были включены 22 больных, получавших диклофенак натрия (1-я группа), и 18 больных, получавших Раптен рапид (2-я группа). Все обследованные – женщины, у которых имел место вторичный синовит крупных суставов (коленных – в 67%, тазобедренных – в 48%, голеностопных – в 34% случаев). Полученные результаты подтвердили высокую эффективность обоих препаратов в купировании вторичных синовитов у больных остеоартрозами и выявили, что применение Раптен рапид в качестве НПВП значительно безопаснее, чем диклофенака натрия. По данным фиброгастроскопии, острые эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки после применения диклофенака натрия имели место у 5 (22,7%) из 22 исследованных 1-й группы и лишь у 1 (5,6%) из 18 больных 2-й группы ($p<0,05$). Сходные данные получены А.Б.Зборовским и соавт. при использовании Раптен® рапид (суточная доза 150 мг в первые двое суток, а затем 100 мг/сут) у пациентов с ревматоидным артритом, отметивших сопоставимую с диклофенаком натрия, индометацином и ибупрофеном в стандартных противовоспалительных дозах эффективность препарата для снижения интенсивности болей.

Н.А.Шостак и соавт. изучали эффективность и переносимость калиевой соли диклофенака у 20 больных с БНС

в возрасте от 34 до 72 лет и длительностью заболевания от 1 года до 12 лет (в среднем 5,3 года), которым после лечения диклофенаком натрия ($n=8$), ибупрофеном ($n=4$), парацетамолом ($n=2$), индометацином ($n=4$) на 10 сут был назначен Раптен® рапид (50 мг 3 раза в сутки). По завершении курса отмечалось достоверное снижение интенсивности боли, увеличение объема движения в позвоночнике, выявлялась существенная положительная динамика всех оцениваемых клинических тестов: болевой индекс уменьшился с 3,4 до 1,3 балла, длительность утренней скованности – с 22 до 3,7 мин, снизились индекс МакГилла с 7,2 до 2,6 балла и индекс нетрудоспособности по Вадделю – с 5,6 до 2,3 балла. В целом отмечена хорошая переносимость препарата, и только у 5 больных наблюдались побочные явления в виде эпигастральных болей, неприятного ощущения в подложечной области, изжоги, но они не потребовали отмены препарата и прошли самостоятельно.

Еще одной точкой приложения препарата Раптен® рапид считается применение его у пациенток с дисменореей в качестве профилактической и основной терапии. Высокая эффективность препарата при данной патологии доказана в исследованиях, проведенных В.Н.Прилепской и соавт. в научно-поликлиническом отделении Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Эффективность назначения препарата в 1-й день появления боли составляет 66% после 1-го цикла использования и 84% – после 3-го. Эффективность назначения препарата за 2–3 сут до предполагаемого появления боли составляет 60% после 1-го цикла его использования и 88% – после 3-го. Кроме того, Раптен® рапид не изменяет длительность менструального цикла, у 92,31% женщин снижает продолжительность и интенсивность кровянистых выделений. Это снижение более выражено при профилактическом варианте назначения данного препарата. Побочные эффекты в виде тошноты и боли в эпигастральной области наблюдались лишь у 11% женщин, использующих терапевтический вариант лечения, были выражены слабо и отмены препарата не требовали.

По мнению Я.Б.Юдельсон и А.П.Рачина, препарат Раптен рапид можно считать достаточно эффективным средством для купирования отдельных пароксизмов эпизодической головной боли у подростков (показан пациентам старше 14 лет).

Таким образом, препарат Раптен® рапид оказывает положительное воздействие на болевые синдромы разной этиологии. Приведенные данные, свидетельствующие о клинической эффективности калиевой соли диклофенака, дают основания для его применения врачами общей практики в комплексной терапии больных с неврологическими и соматическими заболеваниями.

Литература

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Дифференциальная диагностика подагрического артрита и методы его купирования. РМЖ. 2004; 6 (6): 399–403.
2. Деев А.С., Картиков А.П. Материалы Межрегиональной сибирской научно-практической конференции «Боль и паллиативная помощь».
3. Зборовский А.Б., Зборовский Б.В., Деревянко Л.И. Опыт применения Раптена рапид в лечении суставного синдрома при ревматоидном артрите. Ревматология. 2001; 2: 37–42.
4. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я., Воловец С.А. Терапия острого вертеброгенного синдрома. Consilium Medicum 2005; 7: 125–32.
5. Кисель С.А. Боль в пояснице (Обозрение журнала «Spine» за 1994–1995 гг.). Неврологич. журн. 1996; 2: 53–56.
6. Кусаев В.В., Гринштейн Ю.И., Матюшкина И.В. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности нестероидных препаратов диклофенака натрия и диклофенака калия в лечении пациентов с остеоартрозами. www.VitaMed.
7. Льюлман Х., Мор К., Хайн Л. Наглядная фармакология. М.: Мир, 2008.
8. Мэнкин Г.Дж., Адамс Р.Д. Боль в области спины и шеи. Внутренние болезни. Ред. Т.Р.Харрисон. М.: Медицина, 1993; 7: 101–22.
9. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. РМЖ

- 2001; 9 (7–8): 265–70.
10. Насонова В.А. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям. РМЖ. 2000; 8 (9): 369–71.
11. Насонова В.А., Денисов Л.Н. Ревматические болезни в практике семейного врача. РМЖ. 2001; 9 (23): 1038–41.
12. Насонова В.А. Рациональное применение НПВП в ревматологии. РМЖ. 2002; 10 (6): 302–6.
13. Павленко С.С. Боли в нижней части спины. Новосибирск. 2007; 172.
14. Селезнев А.Н. Применение диклофенака калия для лечения болевых синдромов в неврологии. Фарматека. 2004; 9 (10): 42–7.
15. Тихомиров А.Л. Раттен ратид в гинекологической практике. Гинекология. 2005; 7 (2): 128–9.
16. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.Н., Карякин А.Н., Сергеев И.Л. Клинич. ревматол. 1995; 5: 26–9.
17. Шостак Н.А., Денисов Л.Н., Шеметов Д.А. Эффективность и переносимость Раттена ратид у больных с синдромом боли в нижней части спины. Научно-практич. ревматол. 2001; 5: 84–6.
18. Шостак Н.А., Логинова Т.К., Хоменко В.В., Рябкова А.А. Подагра – острый подагрический артрит и возможности его лечения. РМЖ. 2003; 11 (23): 1295–8.
19. Шостак Н.А. Современные подходы к терапии боли в нижней части спины. Consilium Medicum 2003; 5 (8): 457–61.
20. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П. Лечение ГБН у детей и подростков. Интернет-журнал Головная боль.
21. Barden J, Edwards J, Moore R, McQuay H. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD004768.
22. Briggs AM, Bragge P, Smith AJ et al. Prevalence and Associated Factors for Thoracic Spine Pain in the Adult Working Population: A Literature Review. J Occup Health 2009.
23. Carey T, Evans A, Hadler N et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking. Spine 1996; 21: 339–44.
24. Cole P, van der Velde G, Cassidy JD et al. The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. J Manipulative Physiol Ther 2009; 32 (2 Suppl): S70–86.
25. Deyo R, Mirza S, Martin B. Back pain prevalence and visit rates: estimates from US national surveys, 2002. Spine 2006; 31: 2724–7.
26. Dreiser R, Marty M, Ionescu E et al. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12,5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. Int J Clin Pharmacol Ther 2003; 41 (9): 375–85.
27. Hersh E, Levin L, Adamson D et al. Dose-ranging analgesic study of Prosof diclofenac potassium in postsurgical dental pain. Clin Ther 2004; 26 (8): 1215–27.
28. Grebe W, Ionescu E, Gold M et al. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. Clin Ther 2003; 25 (2): 444–58.
29. Kubitzek F, Ziegler G, Gold M et al. Analgesic efficacy of low-dose diclofenac versus paracetamol and placebo in postoperative dental pain. J Orofac Pain 2003; 17 (3): 237–44.
30. Moore N. Diclofenac potassium 12,5 mg tablets for mild to moderate pain and fever: a review of its pharmacology, clinical efficacy and safety. Clin Drug Investig 2007; 27 (3): 163–95.
31. Morrison A, Ramey D, van Adelsberg J, Watson D. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. Curr Med Res Opin 2007; 23 (10): 2395–404.
32. Parsons S, Breen A, Foster NE et al. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations. Family Practice 2007; 24 (4): 308–16.
33. Reyes-Gibby C, Aday L, Todd K et al. Pain in aging community-dwelling adults in the United States: non-Hispanic whites, non-Hispanic blacks, and Hispanics. J Pain 2007; 8 (1): 75–84.
34. Richey F, Bruyere O, Ethgen O et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis 2004; 63 (7): 759–66.
35. Soldato M, Liperoti R, Landi F et al. Non malignant daily pain and risk of disability among older adults in home care in Europe. Pain 2007; 129 (3): 304–10.
36. Walsb A. J Epidemiol Commun Health 1992; 46: 227–30.
37. WHO Department of noncommunicable disease management. Low back pain initiative. Geneva, 1999.

Хронические болевые синдромы в общей практике: проблемы диагностики и лечения

Г.М.Дюкова

Кафедра нервных болезней ФПО ММА им. И.М.Сеченова

На приеме врача любой специальности боль является одной из самых распространенных жалоб. В то же время боль является феноменом, наиболее трудным для верификации. Согласно Международной ассоциации по изучению боли (1994 г.), «боль – это неприятное сенсорное или эмоциональное ощущение (переживание), возникающее в связи с состоявшимся или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах таких...» [1]. Из этого определения следуют 3 важных тезиса:

- 1) боль носит абсолютно субъективный характер;
- 2) боль может возникать без реального повреждения;
- 3) не существует методов объективного измерения боли.

Вероятно, этим и обусловлены трудности, возникающие при диагностике и лечении болевых синдромов.

J.Loesser в 1980 г. предложил рассматривать боль как многокомпонентный феномен и выделил в нем следующие уровни [2]:

- 1) ноцицептивный (раздражение болевых рецепторов);
- 2) сенсорный (уровень восприятия или ощущения);
- 3) переживание (боли);
- 4) болевое поведение.

При этом каждый уровень не обязательно связан и определяется предшествующим или последующим уровнями. Так, ноцицепция может не сопровождаться болевым ощущением, что неоднократно описывалось в военно-полевой медицине, когда солдаты, получившие тяжелое ранение в момент боя, не испытывали боли и продолжали сражаться.

Точно так же локальное ощущение боли возможно без раздражения соответствующих ноцицепторов, как это наблюдается при фантомных болях, когда пациент испытывает боль в пальцах ампутированной руки. Переживание боли в случае тревоги и депрессии возможно без реального вовлечения болевой перцепции. Так, у больного с тревогой мнительностью может появиться ощущение болей «в сердце» вскоре после того, как он пережил утрату отца, умершего от инфаркта миокарда. Следующий уровень болевого феномена – болевое поведение. Болевое поведение адекватно и абсолютно целесообразно в случае реального повреждения. В данном случае болевое поведение направлено на облегчение боли (прием лекарственных средств), поиски причины и способа устранения боли. Однако болевое поведение может развиваться и без реального повреждения и нередко именно им определяется большая часть клинической картины болезни, как это наблюдается при ипохондрических и соматоформных болевых расстройствах. Демонстрация наличия и тяжести боли, использование боли для получения выгоды (манипулятивных целей) – это отдельная область изучения болевого феномена, тесно связанная с психосоциальными факторами.

Практически каждый болевой синдром содержит компоненты всех уровней, однако в патогенезе, симптомообразовании и в клинической картине боли может доминировать тот или иной уровень. Мы говорим о нейропатической боли, при которой вовлечен преимущественно уровень ощущений или сенсорный уровень, или о психо-

Таблица 1. Функциональные соматические синдромы, отмеченные врачами разных специальностей [5]

Врач-специалист	Синдром
Гастроэнтерология	Синдром раздраженной кишки, неязвенная диспепсия
Гинекология	Предменструальный синдром, хронические тазовые боли
Ревматология	Фибромиалгия
Кардиология	Некардиальные боли в грудной клетке
Пульмонология	Гипервентиляционный синдром
Инфекционные заболевания	Синдром хронической усталости
Неврология	Головные боли напряжения, боли в спине
Стоматология	Атипичные лицевые боли
ЛОР-заболевания	«Ком в горле»
Аллергология	Множественная химическая чувствительность
Урология	Интерстициальный цистит

генной боли, при которой большее значение имеют психосоциальные факторы – эмоционально-аффективные (уровень переживания боли) или поведенческие (уровень болевого поведения).

Классификации болевых синдромов

Соответственно многообразию клинических проявлений и полифакторности патогенеза боли существует множество ее классификаций (по этиологии, патофизиологическим механизмам, вовлеченности органов и систем и др.). Наиболее прагматичным и эвристичным является разделение болей по типу течения: острые и хронические.

Острой считают боль, длительность которой определяется временем восстановления поврежденных тканей. Острая боль обычно рассматривается как **ноцицептивная боль**, т.е. боль, связанная с активацией ноцицепторов после тканевого повреждения, соответствующая тяжести и длительности действия повреждающего фактора, которая полностью регрессирует после заживления и хорошо отвечает на анальгетики. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов или нарушением функции гладкой мускулатуры внутренних органов без повреждения тканей [3]. В качестве примера ноцицептивной боли можно привести ожоги, операционную рану, воспаление сустава, цефалгию при инфекционном или объемном поражении головного мозга.

В определении экспертов Международной ассоциации по изучению боли к **хронической** относят боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления и длится более 3 мес. Важным является положение, что хроническая боль не поддается обычному медикаментозному лечению, эффективному при острой боли. Острая боль – всегда симптом, а хроническая боль может становиться по существу самостоятельной болезнью.

В зависимости от ведущего этиопатогенетического механизма болевые синдромы подразделяют на следующие:

- ноцицептивные (соматогенные), связанные с повреждением тканей (соматических и висцеральных);
- невропатические (неврогенные), обусловленные первичной дисфункцией или повреждением структур нервной системы;
- психогенные, возникающие при расстройствах психики [4].

По мнению автора, клиническая структура любого хронического болевого синдрома гетерогенна и часто представляет собой комбинацию ноцицептивной боли, невропатической боли и боли психологической природы.

В клинической практике хронические болевые синдромы составляют значительный контингент больных. За пределами четко очерченных соматогенных и невропатических болей речь идет о многих хронических болевых синдромах, обозначаемых как «функциональные», «медицински необъяснимые», соматоформные, соматизированные, психогенные и т.д.

Таблица 2. Биологические и психосоциальные факторы хронизации боли

Биологические	Психосоциальные
Генетические наследуемые особенности ноцицептивных и антиноцицептивных систем	Психогенные факторы детства
Процессы периферической и центральной сенситизации, взвинчивания (wind-up)	Особенности личности пациентов
Включение мышечного фактора	Актуальные стрессы и конфликты
Абузусный фактор (злоупотребление анальгетиками)	Рентные установки
	Доступность медицинской помощи?

В табл. 1 представлены функциональные симптомы, встречающиеся на приеме у врачей разных специальностей. Как видно из представленного списка, подавляющее большинство их составляют хронические болевые синдромы.

Не случайно авторы задают вопрос: это разные заболевания или одно? И выделяют ряд общих факторов, которые прослеживаются при всех этих формах. К таковым относятся: частое сочетание разных синдромов у одного и того же больного, преобладание женщин, эмоциональные расстройства и анамнез детских психотравм, ведущая роль в патогенезе указанных синдромов дисфункции церебральных систем и терапевтическая эффективность антидепрессантов. Закономерно возникает необходимость уточнения разных факторов возникновения хронической боли, т.е. факторов хронизации боли.

Факторы хронизации боли

В настоящее время выделены 2 группы факторов, которые участвуют в хронизации болевых синдромов: биологические и психосоциальные (табл. 2).

Особенности болевого восприятия, переживания боли и болевого поведения в значительной части обусловлены нейрофизиологическими и нейрохимическими особенностями центральной и периферической нервной системы. Показано, что ключевые нейромедиаторы, участвующие в этих процессах, – серотонин, норадреналин, γ -аминомасляная кислота, глутамат, опиоиды, канабиониды и др. В значительной степени эти особенности генетически наследуются. Нередко у пациентов с той или иной хронической болью обнаруживаются ближайшие родственники, страдавшие длительное время подобными болями и проявлявшие тот же паттерн болевого поведения.

Процессы вторичной гипералгезии, сенситизации (периферической и центральной), взвинчивания (wind-up) предполагают целый каскад нейрофизиологических и нейрохимических превращений, обеспечивающих возникновение и поддержание хронической боли. Существенную роль в формировании хронического болевого синдрома играют вторичные миофасциальные и мышечно-тонические синдромы, а также злоупотребление анальгетиками (абузусный фактор).

Среди психосоциальных факторов прежде всего обсуждаются детские психогении. В этом контексте речь идет об особенностях воспитания, эпизодах физического и сексуального насилия в детстве, болевом опыте – собственном или близких, в частности эпизодах сильной боли в прошлом, отношении к боли родственников, болезнях родственников, связанных с выраженной болью.

Хронический болевой синдром в своей основе представляет искаженный детский опыт реагирования болью на социальное окружение или условно-рефлекторную реакцию [4]. В своей концепции «rain prone patient», или «болевого личности», G.Engel (1959 г.) основывался на детском опыте пациентов с хронической болью [6]. Так, если в условиях депривации любви и заботы родителей ребенок только благодаря жалобам на боли получает любовь,



больше, чем просто лечение



Симбалта®
дулоксетин

Современный подход к лечению пациентов, страдающих депрессией



Достижение ремиссии при депрессии

Симбалта® 60 мг – лечение клинических проявлений депрессии, восстановление активности и социальной адаптации

- Эффективен в отношении эмоциональных и болевых симптомов депрессии^{1,2,3}
- Широкий спектр действия поможет Вам избавиться от симптомов больше пациентов и добиться более высокой частоты ремиссии^{1,2,3}

Начальная доза = Поддерживающая доза = 60 мг однократно в сутки

ЛИТЕРАТУРА:

1. Detke MI, Lu Y, Goldstein DJ et al. Duloxetine, 60 mg Once Daily for Major Depressive Disorder: A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial. J clin Psych 2002; 63: 308-315. 2. Brannan SK, et al. Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. J Psychiatr Res. 2005;39:161-172. 3. Fava M, et al. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? J Clin Psychiatry. 2004;65:521-530



Полную информацию о препарате Вы также можете получить в представительствах компаний "Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ" и "Эли Лилли Восток С. А.":
123317, Москва, Краснопресненская набережная, 18
тел.: (495) 258 5001, факс: (495) 258 5005

CNS PM 637 26/11/08

внимание и заботу близких, то во взрослом периоде он будет ощущать боли и проявлять болевое поведение для того, чтобы получить социальные или личностные преимущества, блага и т.д., не имея возможности достичь того же другим путем (так называемая теория вторичной выгоды). Если ребенок обучается воспринимать боль как наказание за свои ошибочные действия, то во взрослом возрасте, страдая депрессией с чувством вины и бессознательной потребностью в наказании, он также может испытывать боль. Ребенок может связать боль с удовольствием, когда его наказывают за запрещенные удовольствия. В этом случае во взрослом возрасте чувство удовольствия ассоциируется у него с болью (садомазохизм).

Показано, что такие характеристики личности, как пессимизм, депрессивность и социальная зависимость, мазохизм, пассивно-агрессивные черты, тревожная мнительность, ипохондричность и демонстративность играют существенную роль в хронификации боли, особенно, если этому сопутствуют стрессовые ситуации и интрапсихические конфликты. Среди актуальных стрессов упоминаются прежде всего физические травмы, стрессовые события в личной и профессиональной сферах, судебные-правовые конфликты.

Вторичная выгода от болезни, а также рентные установки способствуют хронификации боли. Существует точка зрения, согласно которой обилие информации, реклама и доступность медицинской помощи также играют определенную роль в формировании определенных установок и хронизации боли.

Диагностика хронического болевого синдрома

Диагностика хронического болевого синдрома включает несколько положений.

Исключение возможных соматических (органических) факторов, вызывающих боль. Так, в случае хронических болей в левой половине грудной клетки исключают ишемическую болезнь сердца. При болях в малом тазу исключают гинекологические, урологические и другие причины болевого синдрома; в случае головных болей – объемные процессы в полости черепа, аномалии краниовертебрального перехода, патологию шейного отдела позвоночника и т.д. В тех случаях, когда органическая патология исключена или ее наличие не может объяснить длительность и характер боли, диагностика хронического болевого синдрома проводится с использованием указанных далее критериев [7].

Уточнение временных характеристик боли. В течение 3 мес и более больной испытывает боли, которые длятся большую часть дня и не менее 15 дней в течение 1 месяца.

Качественные характеристики боли:

- боль монотонного характера, периодически усиливающаяся до приступа;
- использование для описания боли других терминов (например, «несвежая», «ватная» голова, «заложенность» в левой половине грудной клетки, «тяжесть» в животе, «неприятное щекотание» в области поясницы и т.д.);
- сенестопатическая окраска боли: при расспросе больные сообщают, что они ощущают «затруднения в прохождении крови по сосудам», «как будто что-то шевелится или переливается в голове» и другие подобные феномены.

Локализация боли всегда значительно шире, чем больной предъявляет. Так, у больных с хроническими болями в пояснице часто обнаруживаются головные боли, боли в сердце, животе и др. При пальпации такие больные испытывают болезненные ощущения значительно шире, чем в первично предъявляемой области.

Болевое поведение. В зависимости от локализации боли оно включает разные поведенческие паттерны, например, маркирование «больного» органа – его иммобилизация, постоянное растирание кожи в области сердца или ограничительное поведение (избегание обычной физической активности, жесткая диета для предотвращения

болей в животе, регулярный прием анальгетиков при отсутствии эффекта от них, вызов «скорой помощи» и др.).

Психогенез боли. При изучении анамнеза больных нередко выясняется, что в детстве кто-либо из близких родственников страдал болями, причем чаще в той же локализации, что и у больного. Нередко сам больной испытывал боли или наблюдал их в эмоционально насыщенных ситуациях, например, смерть родителя от инфаркта миокарда с выраженными болями или головные боли, приведшие к инсульту и т.д.

Проторенные пути. Дебют или обострение хронических болей после травм, оперативных вмешательств, инфекционных заболеваний. Например, хронические «посттравматические» головные боли в течение многих лет после легкой черепно-мозговой травмы или хронические постоперационные абдоминалгии, обычно текущие под маской «спаечной» болезни.

Синдромальное окружение включает психовегетативные и мотивационные расстройства. При активном и целенаправленном расспросе у этих пациентов удается выявить неакцентируемые больным нарушения сна, аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, постоянную слабость и утомляемость, трудности дыхания, сердцебиения и другие симптомы, свидетельствующие о нарушении вегетативной нервной системы.

Боль и депрессия

Тесную связь хронической боли и депрессии подчеркивают многие авторы [8–10]. Субклинические проявления депрессии у больных с хронической болью обусловили и соответствующую терминологию: «скрытая», «маскированная», «ларвированная», «атипичная», «алекситимическая» и т.п. Существует несколько вариантов причинно-следственных связей между депрессией и хронической болью: хроническая боль и ее социальные последствия могут быть причиной депрессии; боль может быть «маской» депрессии; хронические болевые синдромы и депрессия могут быть независимы друг от друга и, наконец, хроническая боль и депрессия опосредованно связаны другими промежуточными факторами (психосоциальными – ?, биохимическими – ?).

В последнее время все больше фактов накапливается в пользу последнего тезиса.

В качестве факторов, выполняющих роль «посредника» между болью и депрессией, обсуждаются как социодемографические показатели (возраст, пол, супружеские отношения, этническая принадлежность, уровень образования, занятость), так и характеристики боли (длительность, наличие хирургических вмешательств) [8].

Существенным аргументом в пользу общего биохимического посредника боли и депрессии является доказанная эффективность антидепрессантов в том и другом случае.

Противоболевое действие антидепрессантов

В многочисленных мультицентровых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что базовыми препаратами при лечении как депрессии, так и хронических болевых синдромов являются антидепрессанты [11–13]. Обнаружено, что антидепрессанты могут быть эффективными при хронических болевых синдромах самой разной локализации (боли в спине, остеоартриты, фибромиалгии, язвенные боли). Причем антидепрессанты оказываются эффективными независимо от того, сочетаются ли хронические боли с депрессией или нет [14, 15], а дозы, применяемые для лечения хронической боли, ниже, чем для лечения депрессии [14].

В настоящее время спектр антидепрессантов достаточно велик. Их классификация в значительной степени определяется способностью увеличивать в мозге концентрацию серотонина или(и) норадреналина. Одними из первых были синтезированы трициклические антидепрессанты – ТЦА (имипрамин, amitриптилин, кломипрамин).

Преимуществом ТЦА явилось выраженное двойное воздействие на серотонин и норадреналин, что обеспечило их высокую эффективность как в случае депрессии, так и хронической боли. ТЦА и сегодня занимают ведущее место при лечении тяжелых депрессий и хронических болевых синдромов. Однако при применении адекватных доз ТЦА оказывают значительное влияние на холино-, адreno- и мускариновые рецепторы, что обуславливает выраженность побочных эффектов: сухость во рту, запоры, тахикардию, ортостатические явления, повышение внутриглазного давления, увеличение массы тела, сонливость и др. Данное обстоятельство существенно ограничивает применение ТЦА в общей практике. Попытки увеличить в мозге концентрацию серотонина и при этом уменьшить выраженность побочных эффектов привели к разработке нового класса антидепрессантов – селективных блокаторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), т.е. препаратов, избирательно повышающих уровень серотонина в мозге. Однако в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях СИОЗС не получено убедительных доказательств их эффективности при лечении хронических болевых синдромов [16]. И, наконец, сочетание СИОЗС с ТЦА оказалось более эффективным при лечении хронической боли в сравнении с эффективностью только СИОЗС.

Все это обусловило необходимость создания нового класса препаратов, обладающих такой же эффективностью, как ТЦА, и безопасностью, сравнимой с СИОЗС. Таким новым классом стали антидепрессанты «двойного действия», т.е. селективно увеличивающие содержание в мозге как серотонина, так и норадреналина (СИОЗСН). Эта группа антидепрессантов включает три препарата – венлафаксин, дулоксетин и милнаципран.

Эффективность дулоксетина (препарат Симбалта) при лечении депрессии и боли

По механизму действия дулоксетин – сбалансированный и мощный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина [17].

Существуют данные об анальгетической эффективности Симбалты при лечении хронических болевых синдромов. Так, в плацебо-контролируемом исследовании эффективности дулоксетина в дозе 60 мг у больных депрессией в качестве отдельного аспекта изучалось влияние дулоксетина на болевые проявления и качество жизни пациентов [18]. На фоне терапии (9-я неделя) отмечалось достоверное уменьшение (по визуально-аналоговой шкале – ВАШ) боли в спине, в плечах, болей при пробуждении и связанных с дневной активностью. Не получено достоверных изменений только в отношении головной боли.

В популяции неврологических больных эффективность Симбалты изучалась на модели хронических ежедневных головных болей (ХЕГБ) [19]. Изучена эффективность Симбалты у 30 больных с ХЕГБ. У большинства больных диагностированы хроническая мигрень (60%) и головная боль напряжения (40%). В качестве монотерапии больным назначалась Симбалта в дозе 60 мг/сут в течение 8 нед. Прием этого препарата приводил к статистически значимому снижению количества дней с головной болью, частоты приступов, а также количества анальгетиков, применяемых для купирования приступов головной боли. Снижение частоты приступов более чем на 30% отмечено у 56,6% исследованных пациентов с ХЕГБ. Отчетливый терапевтический эффект развивается со 2-го месяца лечения. Побочные эффекты были преходящими и ни один из пациентов не прервал из-за них лечения. Наиболее значимыми для пациентов побочными эффектами были тошнота, тревога, повышение артериального давления и дневная сонливость. Учитывая эффективность и хорошую переносимость, авторы рекомендуют применять Симбалту для лечения ХЕГБ, однако предлагают увеличение сроков приема препарата до 3–6 мес, как это рекомендуется для лечения больных с ХЕГБ другими антидепрессантами.

В клинической картине гастроэнтерологии хронические болевые синдромы наиболее часто наблюдаются у пациентов с функциональными расстройствами желудка – функциональная диспепсия и кишечника – синдром раздраженной кишки (СРК). Для оценки противоболевого эффекта Симбалты нами были изучены 38 больных с функциональной диспепсией и СРК, которые в течение 8 нед получали Симбалту в дозе 60 мг однократно утром после еды. На фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома как в эпигастральной области, так и по ходу кишечника. Интенсивность боли, оцененная с помощью ВАШ, уменьшилась с 4,9 до 2,5 и с 4,2 до 2,0 соответственно. Достоверно уменьшились уровни депрессии (опросник Бека) и тревоги (опросник Спилбергерга), а также количество таких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, как боли в эпигастрии и кишечнике, чувство переполнения после еды, метеоризм, нарушение стула. Побочные явления в виде тошноты, головокружения и инсомнии наблюдались у 60% больных, однако они продолжались не более 3–5 дней и не требовали отмены препарата. Для преодоления побочных явлений приходилось уменьшать начальную дозу препарата на половину или смещать прием на вечернее время (в случае тошноты). Заметный эффект от лечения больные начинали отмечать на 3–5-й неделе лечения. Представляется важным отметить, что все больные по окончании 8-недельного курса лечения изъявили желание его продолжить, самостоятельно приобретая препарат. Полная клиническая ремиссия наступила через 4 мес от начала лечения у 13,1% больных, через 5 мес – у 18,4%, через 6 мес – у 47,3%, через 8 мес – у 15,7% и через 9 мес – у 2,6%. Полученные показатели подтверждают рекомендации, сформулированные в Римских критериях III, о том, что терапия антидепрессантами должна продолжаться до 1 года.

Таким образом, дулоксетин (Симбалта) – это новый высокоэффективный и достаточно безопасный антидепрессант, который, несомненно, займет важное место в практике врача, особенно в ситуациях труднокурабельных хронических болевых синдромов.

Литература

1. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain and syndromes of definition of terms. Eds. H.Merskey, N.Bogduk. Seattle: IASP Prerss. 1994.
2. Loeser JD. Pain as a disease. Handbook of Clinical Neurology. 2006; 11–20.
3. Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М.: Медицина, 2001.
4. Кукушкин М.Л. Психогенные болевые синдромы. Боль 2004; 1 (2): 2–6.
5. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? Lancet 1999; 354: 939.
6. Engel GL. Psychogenic pain and the pain-prone patient. Amer J Med 1959; 26: 899–918.
7. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М., 2007.
8. Павленко С.С. Эпидемиология боли. Неврологич. журн. 1999; 4 (1): 41–6.
9. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic Pain and Psychopathology: Research Findings and Theoretical Considerations. Psychosomatic Med 2002; 64: 773–86.
10. Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression. Psychol Bull 1985; 97: 18–34.
11. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. Drugs 1991; 42 (5): 730–48.
12. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. Am Fam Physician 2005; 71 (3): 483–90.
13. Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E, Kong SX. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. J Pain Symptom Manage. 2004;28(1): 72–95
14. Egbunike IG, Chaffee BJ. Antidepressants in the management of chronic pain syndromes. Pharmacotherapy 1990; 10 (4): 262–70.
15. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ et al. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: Do improvements in these symptoms result in higher remission rates? J Clin Psychiatry 2004; 65 (4): 521–30.
16. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. J Pain Symptom Manage 2000; 20: 449–58.
17. Воробьева О.В. Симбалта – ключевой представитель класса антидепрессантов двойного действия. Лечение нервных болезней. 2005; 16 (2): 33–7.
18. 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.
19. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Филатова Е.Г. Антидепрессант «двойного действия» Симбалта в лечении хронической ежедневной головной боли. Леч. нервн. бол. 2006; 7 (2): 29–33.

Миофасциальная боль

О.В.Воробьева
ФППОВ ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова

Произвольная мускулатура – один из самых протяженных органов человека. Человеческое тело содержит более 400 мышц, которые в целом составляют приблизительно 50% от массы тела человека. Основное назначение связочно-мышечной системы – поддержание вертикальной позы в противодействии с гравитацией и совершение движений в противодействии с инерцией. Хроническое нарушение мышечного баланса характерно для современной урбанизации. Мышечная ткань может травмироваться при однократных или рекуррентных эпизодах биомеханической перегрузки. Перегрузки и травматизация любой мышцы приводят к ее дисфункции и формированию болевого синдрома. Скелетная мускулатура человека подразделяется на две группы:

- Динамические мышцы, такие как ромбовидная, ягодичные, активируются при совершении движений и соответственно ингибируются при статической постральной нагрузке.
- Постуральные мышцы, такие как лестничные мышцы и квадратная мышца поясницы, напротив, активируются во время постральной нагрузки, а ингибируются во время динамических нагрузок [1].

Например, при сидячем образе жизни тело человека большую часть времени подвергается статическим нагрузкам, в это время динамические мышцы постоянно ингибируются и постепенно становятся дряблыми, в то же время постральные мышцы сокращаются и постепенно теряют эластичность. Нарушение баланса между постральными и динамическими мышцами может постепенно нарастать. У человека нижняя половина тела имеет большую массу, чем верхняя. Недостаточно развитая мускулатура и мышечная гипотония могут усугубить поясничный лордоз и усилить наклон таза вперед. Изменение естественных изгибов позвоночника создает дополнительную нагрузку на мышечный каркас. Как правило, именно мышечный дисбаланс лежит в основе болевого миофасциального синдрома (МФС). МФС может сформироваться в любой поперечно-полосатой мышце и миофасциальные боли локализуются повсеместно – от лица до голени.

Согласно традиционному определению МФС мышечная боль исходит из ограниченных участков мышцы, называемых триггерными точками (ТТ) [2]. ТТ – чувствительные зоны мышцы, которые спонтанно или под воздействием компрессии вызывают боль в регионе на отдалении от самой мышцы, известной как зона отраженной боли. ТТ локализуются в спазмированных мышечных тяжах, представляющих собой группу мышечных волокон, при пальпации которых исследователь ощущает локальный гипертонус ограниченного участка мышцы, болезненно по ощущениям пациента. Эти тяжи являются объективными находками при обследовании (пальпации) пациента, страдающего МФС. Локализация ТТ определяется распределением в мышце ноцицепторов; более 70% ТТ соответствует акупунктурным точкам.

К сожалению, МФС, прекрасно реагирующий на лечение, часто остается недодиагностируемым и соответственно нелеченым. Значительное число пациентов страдают от боли годами.

Предрасполагающие факторы. Множество факторов может принимать участие в формировании МФС.

Травма. Макротравма – контузия, растяжение связок и мышц, ушиб мышцы – приводит к развитию острого МФС. Напротив, микротравма приводит к МФС, характеризующемуся более медленным началом. Хроническая повторяющаяся перегрузка мышцы приводит к мышечной устало-

сти, и в дальнейшем постепенно развивается МФС [3, 4].

Механический фактор. Мышечной усталости и перенапряжению могут способствовать различные нарушения осанки, например сколиоз и другие скелетные асимметрии. Также значительная физическая нагрузка, совершенная нетренированной мышцей, может нарушать эргономику мышцы и предрасполагать к МФС, в том числе длительная постральная нагрузка (длительное пребывание в антифизиологической позе).

Эмоциональный психологический стресс. Тревога, ассоциированная со стрессом, приводит к повышению симпатической активности и усиливает напряжение мышц, что способствует их усталости. При тревоге и/или депрессии наблюдается снижение болевого порога, что в конечном итоге является дополнительным фактором образования ТТ.

Эндокринный и метаболический дефицит. Недостаток тиреоидных гормонов, эстрогенов, витаминов и минералов может поддерживать МФС. Наиболее часто МФС ассоциирован с анемией, низким уровнем кальция, натрия, железа.

Возраст и пол. Миофасциальные ТТ могут быть у человека любого возраста, даже у ребенка. Вероятность развития активных ТТ повышается с возрастом, приобретая клиническое значение в среднем возрасте. Отчасти это объясняется возрастным снижением эластичности и тонуса мышц. Кроме того, с возрастом развивается структурная дегенерация костей и суставов с тугоподвижностью, что в свою очередь постепенно приводит к нарушению мышечной упругости. Лица, ведущие сидячий образ жизни, более склонны к образованию активных ТТ, чем лица, имеющие ежедневную физическую нагрузку. В то же время тяжелая физическая работа также может предрасполагать к формированию МФС.

Женщины более подвержены развитию МФС, чем мужчины. Связки у женщин более растяжимы, чем у мужчин, что является необходимым условием для сохранения стабильности суставов и обеспечения процесса физиологических родов. Но в то же время эта способность является предрасполагающим фактором в формировании дисфункции фасций и связок у женщин. В период пубертата, после становления менархе, таз девочки расширяется, ягодичные мышцы увеличиваются в объеме, происходит ротация бедер кнутри, приводящая к латеральному смещению коленной чашечки. Постоянная внутренняя ротация бедер может негативно влиять на тазовую диафрагму, что увеличивает риск развития спазма мышц тазового дна у женщины в будущем. Беременность или увеличение массы тела также этому способствуют. В норме коленная чашечка выстоит за второй палец стопы, что обеспечивает сохранение устойчивого баланса при стоянии. У многих женщин из-за латеральной девиации надколенника уменьшается подвижность сустава, что приводит к уплощению свода стопы. Эти структурные изменения нижних конечностей приводят к нарушению физиологического поддержания баланса при стоянии и избыточным нагрузкам на мышцы тазового дна.

Патофизиология. Патофизиология МФС все еще остается не до конца понятой. Проведенные к настоящему времени исследования подтверждают, что миофасциальная боль и дисфункция мышцы с характерными напряженными тяжами, содержащими ТТ, по сути, являются спинальным рефлекторным расстройством, отражающим непрерывную циркуляцию нейрональной активности в отдельных сегментах спинного мозга [5]. Предрасполагающие факторы могут облегчать выделение ацетил-

Таблица 1. Отличительные клинические характеристики МФС и фибромиалгии

Критерий	МФС	Фибромиалгия
Локализация боли Чувствительные зоны мышц	Локализованная ТТ: дискретные чувствительные зоны в болезненной спазмированной мышце	Диффузная Тендерная точка: болезненность при мягкой пальпации специфических точек, которые могут находиться вне зоны боли
Движения	Пассивные в полном объеме; активные лимитированы из-за боли	Полный объем пассивных и активных движений
Соматические жалобы	Нарушение сна, настроения	Усталость, расстройства настроения, другие соматические жалобы, часто более тяжелые, чем боль
Инъекции в ТТ	Устраняют боль и улучшают активные движения	Не эффективны

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с хронической болью

- Болевой опыт или травма в анамнезе
- Хронические болевые синдромы в семейном анамнезе
- Сопутствующие соматические заболевания
- Профессиональная деятельность
 - Тяжелая физическая работа, работа, требующая длительного стояния
 - Неудовлетворенность работой
 - Пациент не является основным кормильцем в семье
- Психологические факторы
 - Наличие в анамнезе тревоги
 - Наличие в анамнезе депрессии
 - Стресс, предшествующий болевому синдрому
 - Неэффективные копинг-стратегии

Таблица 3. Клинические характеристики ТТ

- Чувствительная зона мышцы (локально спазмированные мышечные волокна)
 - Спазмированная группа мышечных волокон, выявляемая при пальпации (тугой тяж)
 - Наличие зоны повышенной чувствительности в пределах тугого тяжа
- Локальный рывковый ответ (симптом прыжка)
 - Непроизвольное сокращение «тугого тяжа» после щипковой стимуляции или введения иглы
- Триггерные точки
 - Активная, если ее пальпация приводит к появлению или усилению боли в привычной зоне хронической боли
 - Латентная, если при пальпации боль локализуется только в пределах «тугого тяжа»

холина в концевых пластинах моторных аксонов, поддерживать сокращение мышечных волокон, вызывать локальную ишемию с выделением васкулярных и нейроактивных субстанций. Эти альгогенные субстанции активируют болевые рецепторы, которые в свою очередь сигнализируют о микротравматизации мышечных волокон в ЦНС. Кроме того, собственным избыточным выбросом ацетилхолина способен поддерживать мышечный спазм и боль. Если мышечную боль не лечить, это может привести к персистенции болевого стимула в сенсорных нейронах спинного мозга. Нейроны спинальной сенсорной петли, которая постоянно бомбардируется болевыми стимулами, раздражаются, что в свою очередь приводит к облегчению выброса ноцицептивных нейротрансмиттеров. Ноцицептивные нейротрансмиттеры снижают порог синаптической активации, в результате чего усиливается и поддерживается ощущение боли. Этот процесс называется сенситизацией. Благодаря центральной сенситизации (гипервозбудимости сенсорных нейронов спинного мозга) болевая зона выходит за пределы мышцы, инициирующей боль, т.е. формируется зона отраженной боли. Спинальная сегментарная сенситизация может включать сенсорный, моторный и биомеханический компоненты гиперактивности.

Текущие исследования поддерживают гипотезу о сенситизации низкопороговых механосенситивных афферентов, ассоциированных с дисфункцией моторных окончаний в зоне ТТ, которые передают информацию в чувствительные нейроны заднего рога спинного мозга. Болезненные ТТ активируют мышечные ноцицепторы, которые под влиянием длительного болевого стимула инициируют моторные и сенсорные изменения в периферической и центральной нервной системах. Болевым стимулом, передаваемым от ТТ, модулируется клетками спинного мозга после стимуляции чувствительного локуса. Фасции особенно богаты нервными окончаниями (проприоцепторы). Предполагается, что при напряжении фасции активируется специфический паттерн рецепторов, облегчающих перцепцию моторных нейронов. Если физиологическое состояние фасции нарушается (например, микротравматизация), проприоцепторы фасции активируются неадекватно, что может приводить к генерации сигнала о повреждении (болевого сигнала).

Продолжающаяся сегментарная сенситизация приводит к формированию локального мышечного фиброза

и другим дегенеративным изменениям мышцы и окружающих тканей [6]. ТТ могут ограничивать нормальную растяжимость мышцы, что уменьшает диапазон двигательной активности мышцы.

При персистенции МФС без лечения в смежных структурах формируются спателлитные ТТ и в патологический процесс вовлекаются новые мышцы, расширяется болевая зона. МФС может препятствовать физиологическим движениям близлежащих суставов и в конечном итоге приводить к суставной дегенерации. Таким образом, патологический эффект может распространяться от одного двигательного сегмента к смежным двигательным сегментам, от мышцы к другим частям мышечно-скелетной системы.

Клиническая картина МФС. МФС часто имитирует различные болевые синдромы. Региональная боль, обусловленная МФС, может иметь много общих черт с арталгией, напоминать радикулярную боль или висцеральную боль. Генерализованный МФС следует дифференцировать с фибромиалгией (табл. 1).

Боль – основной клинический симптом МФС. Обычно это тупая боль, локализованная в глубине тканей. Она может возникать в покое или только при движениях. Ее интенсивность варьирует от ощущения легкой тяжести до сильнейших и мучительных болей. Боль может ограничивать двигательные возможности больного. Но главная особенность миофасциальной боли – это ее локализация. Боль возникает на отдалении от ТТ или даже самой мышцы, ее вызвавшей. Для каждой мышцы существует довольно строго очерченная зона отраженной боли и довольно стабильное расположение ТТ. Но диагностика МФС усложняется тем, что, как правило, болевая зона обусловлена не одним активным триггером, а несколькими, расположенными в смежных мышцах или мышцах антагонистах. Вторичные триггеры закономерно формируются и в мышцах синергистах, которые постоянно перегружены из-за снижения нагрузки на пораженную мышцу. Несмотря на «разрастание» болевой зоны с течением болезни, она остается асимметричной и практически не переходит на другую половину тела. Сенситивность активных триггеров постоянно варьирует, что клинически проявляется в колебании выраженности боли («хорошие» и «плохие» дни). Обычно область, в которой больной испытывает отраженную боль, болезненна при пальпации, а иногда – даже при слабом прикосновении. Мио-

Таблица 4. Лечение МФС

Краткосрочная тактика (обезболивание)	Долговременная тактика
Анальгетики (НПВП) Миорелаксанты Воздействие на ТТ Кулирование коморбидных синдромов	Упражнения на растяжение мышц Активные динамические упражнения Коррекция осанки Коррекция физических/профессиональных нагрузок Избегание резких, неподготовленных движений Поддержание нормальной массы тела, достаточный сон, достаточная двигательная активность Фитнесс Психологическая коррекция боли <ul style="list-style-type: none"> • Техника релаксации • Активные стратегии преодоления стресса

фасциальные боли возникают остро или исподволь.

С диагностической точки зрения важно при сборе анамнеза активно выявлять факторы, предрасполагающие к развитию МФС, особенно обращать внимание на факт возможной травматизации мышцы. При острых болях важно выяснить, какое движение привело к возникновению боли, и протестировать мышцы, участвующие в данном движении. При постепенном развитии боли важен осмотр хронически перегружаемых мышц, подвергающихся микротравматизации. Не менее важно идентифицировать психосоциальные факторы (табл. 2), ассоциированные с хроническими болевыми синдромами, так называемые симптомы желтого флага. Наличие нескольких симптомов желтого флага должно учитываться при индивидуальной разработке терапевтической стратегии.

Клиническое обследование обязательно включает оценку пассивных и активных движений и тонуса мышц. Для МФС характерно асимметричное ограничение двигательного паттерна. Пальпация – основной метод в диагностике МФС. Для точной идентификации локализации и активности ТТ желателен предварительно расслабить спазмированные, болезненные мышцы. С этой целью может быть использована техника постизометрической релаксации или, при отсутствии специальных навыков, пассивная механическая релаксация. В зависимости от расположения и объема мышцы могут использоваться различные техники пальпации. Для поверхностно расположенных небольших мышц проводится мягкая пальпация кончиками пальцев. Легко доступные мышцы (например, кивательная мышца, верхняя порция трапецевидной мышцы, аддуктор бедра и др.) захватываются между большим и остальными пальцами и мышечные волокна прощупываются между пальцами (щелевая пальпация). Наконец, глубокая пальпация применяется для глубоко расположенных мышц (ягодичные мышцы, мускулы периформис и др.). ТТ при пальпации ощущается как четко ограниченная область резкой болезненности. Обычно она выявляется вдоль какого-то одного тяжа как максимально болезненная точка. При пальпации активной ТТ наблюдается боль под пальцем исследователя и в привычной болевой зоне (зона отраженной боли). Интенсивность боли часто достигает такой степени, что боль приводит к реакции отторжения (симптом прыжка). Активные ТТ могут вызывать также небольшие феномены. Наиболее часто встречаются вегетативные симптомы: локальный спазм сосудов, локальный гипергидроз, пиломоторная активность. Парестезии могут быть эквивалентами болевых феноменов в отраженной зоне. Клинические характеристики ТТ обобщены в табл. 3. Ассоциативные дерматомальную сенситизацию и трофическую отечность можно оценить, используя щипковый захват кожи. При отсутствии поддерживающих факторов ТТ могут самопроизвольно исчезнуть, если мышца сохраняет состояние покоя в течение нескольких дней. Напротив, негативные факторы, а самое главное, сохранение воздействия первоначального патогенного фактора способствуют формированию вторичных триггеров и увеличению зоны болевого синдрома.

МФС часто ассоциирован с тревогой и депрессией. Возможно как провоцирование тревогой МФС, так и утяжеле-

ние и поддержание уже существующего МФС эмоциональными нарушениями. Взаимоотношения хронической боли и депрессии хорошо изучены. Эта взаимосвязь особенно важна для женщин, поскольку они в 2 раза чаще, чем мужчины, страдают депрессией, и эти соотношения прослеживаются во всех возрастных группах. Депрессия также влияет на интенсивность боли. Пациенты с депрессией испытывают более интенсивные болевые ощущения. Оказалось, что пациенты, страдающие депрессией, употребляют большее количество обезболивающих препаратов. Вероятно, это связано с более высокой интенсивностью боли. Известно, что депрессия снижает порог болевой чувствительности, что в свою очередь усиливает ощущение боли. Нарушение сна – практически облигатный симптом МФС, обусловленный отчасти усилением болевого синдрома за счет позного напряжения, отчасти депрессией.

Лечение. Лечение МФС требует многоаспектных подходов. Основная кратковременная задача – разрушение ТТ, что приводит к редукции боли. Но воздействие на ТТ не должно проводиться изолированно. Долговременная цель – расслабить мышцы, восстановить баланс между постуральными и динамическими мышцами, нивелировать предрасполагающие факторы, что снижает риск рецидивирования болевого синдрома (табл. 4).

Релаксация в первую очередь достигается созданием покоя пораженным мышцам с исключением их активной работы и длительных позных перенапряжений. Согревание мышц может помочь ее релаксировать, для этого могут использоваться аппликации «разогревающих» мазей, гелей, а также горячие влажные обертывания пораженной мышцы, влажные теплые компрессы. При наличии определенных навыков ТТ можно механически разрушить инъекцией анестетиков (новокаин, лидокаин), который укорачивает период боли, связанный с процедурой. Реже используется «сухая игла» без применения анестетика. В специализированных центрах используются упражнения на растяжение мышц и мягкие миорелаксирующие техники. Постизометрическая релаксация – один из ведущих методов мышечной релаксации. В основе метода лежит рефлекторное взаимодействие мышц антагонистов: при напряжении мышцы рефлекторно происходит расслабление ее антагонистов. Полезно обучать больного простейшим приемам постизометрической релаксации, которые можно проводить самостоятельно. Традиционный релаксирующий массаж также может быть эффективно использован. Дополнительные воздействия на ТТ можно суммировать следующим образом:

- Инъекции 0,5–1% лидокаина в ТТ
- Сухая пункция (акупунктурная игла)
- Пассивный массаж ТТ
- Ишемическая компрессия (давление на ТТ в течение 90 с)
- Разогревание ТТ – горячие подушечки держат на болевых зонах в течение 20 мин до упражнений
- Повторные движения с участием спазмированных мышц
- Транскутанная электрическая стимуляция (сеанс приблизительно 20 мин)
- Постизометрическая релаксация

Сроки терапии существенно снижаются при быстром и эффективном обезболивании пациента. Общеизвестным для МФС является обезбоживание с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Назначение НПВП обязательно при любой степени выраженности болевого синдрома – от легкой (монотерапия НПВП) до выраженной (в сочетании с другими препаратами). Могут быть использованы аппликации на болевые участки гелей и мазей, содержащих НПВП или их лекарственные формы общего действия (таблетки, свечи, инъекционные формы). Практически стандартной стала комбинация НПВП и миорелаксантов при лечении МФС, позволяющая уменьшить сроки лечения. Кроме того, одновременное применение миорелаксантов и НПВП позволяет снизить дозу последних и, следовательно, их побочные эффекты.

Терапевтическая тактика полностью зависит от выраженности болевого синдрома, его продолжительности и от количества мышц, пораженных МФС. При тяжелых МФС используют комбинированное лечение, сочетая фармакологические и нефармакологические методы. Лечение продолжают весь период сохранения болевого синдрома.

Сильнейшие боли, которые, как правило, возникают при острой травматизации мышцы, требуют назначения более сильных анальгетиков. Оценка боли весьма субъективна, косвенно об интенсивности боли свидетельствуют ограничение активных движений из-за боли и/или грубые нарушения сна (невозможность заснуть из-за боли). В таких случаях анальгезия проводится препаратами по силе анальгезирующего эффекта, сопоставимыми с наркотическими анальгетиками (морфин). Следует также отметить, что селективность в данном случае принципиального значения не имеет, так как препараты для купирования острого болевого синдрома назначают на короткое время. Клиницисты часто отдают предпочтение кеторолаку,

анальгетическая эффективность которого значительно превосходит другие НПВП. Считается, что наиболее высокой анальгетической активностью после кеторолака обладают производные пропионовой кислоты (флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен). В свою очередь среди производных пропионовой кислоты лидирующее положение по анальгетической активности занимает кетопрофен. Высокий анальгетический эффект кетопрофена помимо ЦОГ-зависимой активности обусловлен способностью:

- быстро проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря высокой жирорастворимости,
- селективно блокировать NMDA-рецепторы,
- контролировать уровень нейротрансмиттеров (серотонин),
- уменьшать выработку субстанции P.

Кетопрофен представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров. Активным в отношении основного (антиноцицептивного) эффекта является только один, в то время как другой обладает слабо выраженными основными эффектами, но значительно повышает частоту развития побочных эффектов. Было установлено, что только S(+)-изомер (правовращающий) ингибирует ЦОГ. В организме кетопрофен подвергается непрямому превращению из неактивного R- в активный S-изомер. Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и безопасности из рацемической смеси был выделен S(+)-изомер, который в виде водорастворимой соли (тротетамоловая) является действующим веществом препарата Дексалгин® («Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия). Соль декскетопрофена тротетамола имеет улучшенные физико-химические свойства, степень очистки (от R(-)-кетопрофена) составляет 99,9%. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что декскетопрофена тротетамол после внутримышечного введения

Дексалгин®

Декскетопрофена тротетамол

Первая помощь при острой боли!



- ✓ Быстрое начало действия (через 10 минут)*
- ✓ Продолжительный обезболивающий эффект (до 8 часов)
- ✓ Оптимальный профиль безопасности

* Sanchez-Carpena, Clin Drug Invest 2003, 23 (3): 139–152

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЛСР-80002674/08

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Таблица 5. Позитивные эффекты декскетопрофена

Быстрое развитие эффекта
Эффект сопоставим с эффектом опиоидных анальгетиков [7, 8]
Короткий период полувыведения
Благоприятное соотношение эффективности/безопасности

быстро достигает максимальной концентрации в плазме крови, что в среднем составляет 20 мин (15–45 мин) (табл. 5). Использование активного изомера, короткий период полувыведения и быстрая элиминация снижают риск развития серьезных побочных явлений. Сходные после однократного и повторного введения фармакокинетические параметры свидетельствуют об отсутствии кумуляции препарата, что также обеспечивает его высокую безопасность.

Острая прямая травма мышцы, сопровождающаяся интенсивным болевым синдромом, требует незамедлительного обезболивания инъекционными формами НПВП. В такой клинической ситуации успешно может быть использована инъекционная форма препарата Дексалгин®, содержащая в 1 ампуле (2 мл) 50 мг действующего вещества. В течение суток допускается трехкратное обезболивание. Дексалгин® предназначен для кратковременного применения (не более 2-х дней) для купирования острого болевого синдрома.

Вспомогательное лечение (антидепрессанты, анксиолитики, гипнотики). Нет качественных рандомизированных контролируемых исследований по применению этих агентов у пациентов с МФС. Но многочисленные исследования показывают эффективность этих препаратов для лечения хронической боли. Необходимо отметить, что хроническая боль часто ассоциирована с депрессией и эффективное лечение депрессии может существенно умень-

шить боль. Наличие коморбидных синдромов требует обязательных направленных терапевтических усилий.

Физическая активность. Необходимо рекомендовать больному как можно более скорейшее возвращение к привычной дневной активности. Лечебная физкультура обладает позитивным эффектом. Избегание позного напряжения, ежедневные занятия лечебной физкультурой, владение аутогенной тренировкой с умением расслаблять мышцы – эффективная защита против мышечной боли. 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

1. Janda V. *Muscle Function Testing*. London: Butterworths, 1983.
2. Тревелл ДжГ, Симонс ДГ. *Миофасциальные боли*. М: Медицина, 1989; 1–2 т.
3. Borg-Stein J, Simons DG. *Focused review: myofascial pain*. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83 (3 Suppl. 1): S40–7.
4. Hong CZ, Simons DG. *Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points*. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 863–72.
5. Fischer AA. *Myofascial Pain Update in Diagnosis and Treatment*. Pennsylvania: Saunders, 1997.
6. Pongratz DE, Spath M. *Morphologic aspects of muscle pain syndromes-A critical review*. Pennsylvania: Saunders, 1997.
7. Metscher B, Kubler U, Jabmel-Kracht H. *Dexketoprofen-Trometamol and Tramadol in Acute Low Back Pain*. *Fortschritte der Medizin* Vol. 118 – Original Articles No. IV / 2000, p. 147–51.
8. Peat S, Paredes J, Bertolotti M, Capriati A. *Dexketoprofen trometamol vs. tramadol in pain relief after major orthopaedic surgery*. 10th World Congress on Pain, IASP. August San Diego, California. 17–22, 2002; 945–P215

Нестероидные противовоспалительные препараты: некоторые практические аспекты применения

А.И. Дубиков

Владивостокский государственный медицинский университет

Продолжающаяся дискуссия вокруг нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) существенно повлияла на популярность этих лекарственных средств среди широкого круга врачей. Падение популярности этой группы препаратов привело к впечатляющему снижению частоты назначения селективных блокаторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), последовавшее вслед за утверждениями их высокой опасности для больных, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Все это вызвало замешательство среди практикующих врачей и привело к хаосу в стереотипах назначения НПВП [21]. Вместе с тем высокая эффективность этой группы препаратов при воспалении в полном биологическом значении этого феномена распространяется не только на болезни опорно-двигательного аппарата, но и на патологические процессы в области центральной нервной системы, органов дыхания, мочеполовой системе, канцерогенез и, как это ни странно, сердечно-сосудистой системы [3]. Трудно переоценить опасность системной воспалительной реакции, которая часто становится последним событием в жизни отдельного индивидуума. Нет необходимости напоминать, что

иммунное воспаление – самое жесткое по механизмам развития, легко переходящее грань между поддержанием здоровья и нанесением тяжелого повреждения. В связи с этим хотелось бы вновь обратиться к ряду вопросов. Что надо знать врачу о факторах, влияющих на эффективность НПВП? Существует ли возможность изменить эмпирический подход в назначении НПВП на подход, основанный на объективных клинических и параклинических критериях? Ответы на эти вопросы обеспечивают рациональность фармакотерапии НПВП и помогают избежать нежелательных эффектов.

Индивидуальная вариабельность ответа на НПВП

Несмотря на проблемы, связанные с дизайном и интерпретацией данных сравнительных клинических испытаний НПВП у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилоартритом (АС), не вызывает сомнений тот факт, что в среднем терапевтический эффект разных НПВП одинаков при соответствующем режиме дозирования. Однако весьма впечатляет отмеченная в некоторых исследованиях разница в индивидуальном ответе между отдельными больными [25, 31, 47, 54].

D.Scott и соавт. не обнаружили значимых различий в общем ответе больных на фиксированные дозы НПВП, но выявили существенные колебания между пациентами в ответе на разные НПВП. D.Scott и соавт. завершают статистический анализ такими словами: «Некоторым пациентам особенно хорошо подходят отдельные НПВП и не подходят другие» [47]. Такие больные могут быть обозначены терминами «ответчики» и «неответчики» на лечение НПВП. C.Wasner и соавт. пришли к тем же заключениям при наблюдении за больными РА и АС [54]. Интересно, что многие больные продолжили прием НПВП, которым отдали предпочтение во время исследования, в течение длительного времени после его окончания. Многие больные распознали под коммерческими названиями те препараты, которые они принимали в исследовании C.Wasner без названий. Приблизительно 50% больных отвечают на 1-й назначаемый НПВП, 25% неответчиков отвечают на 2-й НПВП и 10% неответчиков – на 3-й НПВП [16]. Значимые предпочтения больных определенным НПВП были найдены E.Huskisson и соавт. [31] и E.Gall и соавт. [25], но, к сожалению, получили только поверхностную оценку. Авторы предложили расценивать этот феномен как возможную гипотезу. Однако полученные в разных исследованиях результаты совпадают и отражают широко распространенную точку зрения практических ревматологов о том, что каждый больной может иметь наилучший ответ на определенный НПВП, что представляется клинически значимым для некоторых пациентов.

Мы присоединяемся к точке зрения авторов, которые приводят три возможных объяснения индивидуальных различий в ответе на НПВП. Во-первых, несмотря на общие физико-химические характеристики, существуют уникальные особенности у каждого НПВП, что может иметь клинические последствия. Во-вторых, ответ на НПВП может зависеть от режима дозирования препарата, и это связано прежде всего с фармакокинетикой конкретного НПВП. И наконец, фармакодинамические особенности препарата, физико-химические свойства и механизм действия отдельного НПВП могут не совпадать с механизмами развития заболевания у конкретного больного. Рассмотрим эти аспекты более подробно.

Физико-химические свойства НПВП

Соотношение токсичность/эффективность (терапевтический индекс) варьирует среди НПВП, возможно, как следствие особенностей их физико-химических свойств. Например, более жирорастворимые НПВП легко проникают в центральную нервную систему и тем самым обеспечивают больший центральный эффект. Считают, что анальгетический эффект во многом может быть связан с липофильностью НПВП [44]. В то же время и такие побочные эффекты, как головная боль, депрессия, умеренные нарушения когнитивных функций, более выражены у НПВП с преобладающей липофильностью и часто недооцениваются при назначении этих препаратов (зомепирак, толметин, ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен).

Поскольку НПВП являются слабыми кислотами, то pH окружающей среды имеет значение для эффективного проникновения препаратов в клетку: чем более кислая среда, тем больше захват клеткой НПВП и потенциальные клеточные эффекты [10]. Этот факт особенно следует учитывать, рекомендуя прием таблетированных форм НПВП, поскольку кислотность желудочной среды может существенно влиять на всасывание препарата. Так, одновременное назначение НПВП с антацидами приведет к ожидаемому снижению противовоспалительной эффективности. Что касается НПВП, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (диклофенак, индометацин, кетопрофен, аспирин и др., их количество постоянно увеличивается), то она действительно сокращает количество геморрагий в желудке и двенадцатиперстной кишке [14, 40]. Вместе с тем кишечнорастворимая оболочка увеличивает время экспозиции НПВП в дистальном отделе кишечника, где эндоскопический мониторинг наиболее труден. Следствием этого мо-

гут быть более тяжелые осложнения терапии НПВП. В одном из исследований обнаружены фрагменты диклофенака натрия в краевых зонах язвенных дефектов и стриктур кишечника [12, 56]. То же самое можно отнести и к таблетированным формам НПВП с длительным высвобождением активного вещества. Таким образом, изменение таблетированной формы не снижает риск желудочно-кишечных осложнений, но меняет их локализацию.

Возвращаясь к роли pH окружающей среды, следует отметить, что pH синовиальной среды у больных РА более кислая, чем pH крови или синовиальной жидкости невоспаленных суставов [46]. Можно ожидать, что эффективность большинства НПВП зависит от степени их концентрации в синовиальной жидкости, чему следует уделять внимание.

Многие НПВП обладают особым физико-химическим свойством – имеют несколько изоформ. Этот феномен получил название хиральности, когда трехмерное репозиционирование дает возможность получить несколько форм одной и той же молекулы. Различают S- и R-изомеры. Считают, что S-изомеры обладают всеми активными фармакологическими свойствами НПВП. Многие из НПВП являются рацематами – смесью из S- и R-изомеров. Напроксен – единственный из НПВП чистый S-изомер. Фенопрофен и ибупрофен подвергаются инверсии неактивного R-изомера в активный S-изомер. Этодолак и кеторолак имеют более низкую концентрацию в плазме активного S-изомера и большую – неактивного R-изомера [20, 33].

Чистые изоформы имеют большую водорастворимость, чем рацематы [19], поэтому они могут быстрее абсорбироваться и, соответственно, оказывать быстрый анальгетический эффект. Для купирования острой боли и лихорадки чистые изомеры могут иметь преимущество перед рацематами.

Таким образом, перед назначением любого НПВП следует тщательно ознакомиться с его физико-химическими свойствами, включая липофильность, степень возможной концентрации в синовиальной жидкости, феномен хиральности, характер таблетированной (капсулированной) формы, поскольку каждая из перечисленных позиций может быть клинически значимой.

Некоторые фармакокинетические особенности НПВП

Абсорбция

Особое внимание следует обратить на препараты, способные снижать уровень кислотности желудочной среды: антагонисты H_2 -рецепторов, антациды, ингибиторы протонной помпы повышают pH среды, тем самым снижая всасывание НПВП. Нельзя забывать и о том, что присутствие пищи в желудке повышает pH содержимого с 1,0–3,0 до 3,0–5,0, тем самым уменьшая кислотность, что отражается на концентрации ионизированной формы НПВП. Достижение пика концентрации препарата при этом замедляется. Все это в большей степени касается непролонгированных форм НПВП.

Возраст и сопутствующая ему дисфункция желудочно-кишечного тракта едва ли влияют на всасывание НПВП, поскольку абсорбция препаратов происходит путем пассивной диффузии. В то же время такие заболевания, как болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулез кишечника, влияют и на пассаж НПВП, и на всасывание [36].

Абсорбция может изменять скорость превращения неактивных R-изомеров НПВП в активные S-изомеры. Интересные данные получены в отношении ибупрофена: чем дольше неактивная форма находится в кишечнике, тем выше концентрация активной формы препарата в плазме [34]. Очевидно, что в таких случаях следует отдавать предпочтение приему препарата во время или сразу после еды.

Распределение в плазме

Характерной особенностью НПВП является способность активно связываться с альбумином (>90%). Очень важно понимать, что несвязанная с альбумином плазмы часть НПВП является активной и определяет как терапев-

тические, так и токсические эффекты препарата. Очень высокое связывание с альбумином плазмы характерно для салицилатов, ибупрофена, напроксена. Понятно, что любые состояния, сопровождающиеся снижением количества альбумина или возможности связываться с ним, ведут к увеличению риска развития побочных эффектов. Так, у больных РА с высокой степенью активности часто развивается вторичная гипоальбуминемия, что должно быть учтено при назначении НПВП [52]. В комплексных схемах лечения часто используются препараты, конкурирующие за центры связывания с альбумином, что также может привести к увеличению концентрации несвязанной (свободной) фракции НПВП в плазме.

Накопление в синовиальной жидкости

Начало и продолжительность действия НПВП часто более тесно связаны с уровнем концентрации препаратов не в плазме, а в синовиальной жидкости. Оптимальная частота приема НПВП не всегда зависит от периода полужизни препаратов в плазме, а чаще от периода полужизни в синовиальной жидкости. Например, двукратный прием в течение 1 сут ибупрофена, кетопрофена, диклофенака натрия или индометацина столь же эффективен, как и более частый [32]. Фармакокинетика НПВП в синовиальной среде суставов очень важна для определения тактики назначения препаратов, но, к сожалению, очень мало исследована.

Эффекты, обусловленные зависимостью «доза–концентрация»

Поскольку НПВП существуют в плазме в двух основных формах (связанной и несвязанной с альбумином) и активной формой является несвязанная фракция, то можно ожидать, что основные эффекты будут определяться не общей концентрацией препарата в плазме крови, а концентрацией его несвязанной (свободной) формы. Непонимание этого факта может привести к развитию всего спектра токсических эффектов препарата. Например, установлено, что концентрация несвязанного напроксена выше у лиц пожилого возраста и больных в активной фазе РА, а концентрация связанного соответствовала таковой у здоровых лиц [51]. Понятно, что вместе со снижением способности экскреции напроксена наполовину в старших возрастных группах режим дозирования препарата должен учитывать эти особенности.

Зависимость «концентрация–эффект»

Взаимоотношения между концентрацией НПВП в биологической матрице и их эффективностью или токсичностью являются клинически значимыми, но, к сожалению, мало исследованными. Даже отсутствие корреляции между концентрацией и эффектом НПВП не отменяет наличия существенных взаимоотношений между ними. Речь должна идти прежде всего о концентрации несвязанных с альбумином фракциях НПВП. Подобного рода данные получены в отношении напроксена [18]. Уменьшение длительности утренней скованности зависело от концентрации несвязанного напроксена в синовиальной жидкости [7]. Подобного рода данные были получены в отношении ибупрофена, при этом концентрация активного S-изомера коррелировала с суставными индексами [8].

Зависимость «концентрация–эффект» не является линейной по отношению к наступлению противовоспалительного эффекта и анальгезии. Так, антипиретический эффект ибупрофена наступает только через 1–3 ч после достижения пика концентрации [35].

Взаимоотношения концентрации и эффективности НПВП чрезвычайно важны для прогноза токсических эффектов. Ряд исследований подтвердил зависимость нежелательных реакций от концентрации НПВП [15, 58]. Особенно об этом следует помнить при замене одного НПВП на другой. Сложность фармакокинетических и фармакодинамических взаимоотношений определяет необходи-

мость паузы перед приемом последующего НПВП. Длительность паузы должна составлять не менее трех периодов полувыведения препарата, который отменяется.

Таким образом, знание некоторых фармакокинетических особенностей группы НПВП позволяет врачу предсказать различный ответ у разных больных и предполагать учет полного спектра особенностей больного и его заболевания (возраст, состояние желудочно-кишечного тракта, прием лекарственных средств из других групп, наличие белковой недостаточности, степень активности основного заболевания, способность НПВП накапливаться в синовиальной жидкости, степень связывания с альбумином плазмы).

Метаболизм и выведение

Большинство НПВП метаболизируется в печени по трем известным путям: окислением, связыванием или комбинацией первого и второго пути. Время выведения НПВП из плазмы варьирует очень широко: от 15 мин до 70 ч. Такой размах определяет частоту назначения препаратов и время наступления эффекта. Различают НПВП с коротким – до 4 ч (диклофенак натрия, ибупрофен, кетопрофен, фенпрофен) и длительным периодом полужизни – более 12 ч (фенилбутазон, пироксикам). У 1-й группы препаратов эффект должен оцениваться не ранее чем через несколько дней, а у 2-й – через 2–3 нед. НПВП со средним периодом полужизни – от 4 до 12 ч (напроксен, сулиндак) – развивают максимальный эффект через 1 нед.

Основные пути выведения – экскреция с желчью и мочой. Причем некоторые НПВП при выделении с желчью подвергаются повторному всасыванию в кишечнике и вновь попадают в печень. Некоторые авторы считают, что такой путь выведения способствует длительной экспозиции препарата в кишечнике и частому развитию НПВП-индуцированной энтеропатии (диклофенак, индометацин, сулиндак) [55]. Безусловно, эти особенности должны быть известны врачу при назначении препарата.

Заболевания почек и снижение их функции в пожилом возрасте могут снизить клиренс НПВП у этой категории больных, особенно тех НПВП, основной путь выведения которых связан с почками. Однако большинство НПВП имеет несколько путей метаболизма и выведения. Клиренс НПВП, которые подвергаются окислению, таких как пироксикам и ибупрофен, существенно не меняется с возрастом и при повреждении почек [53]. Тем не менее осторожность, особенно у лиц пожилого возраста, должна присутствовать. Кетопрофен и напроксен вследствие особенностей их метаболизма могут накапливаться при почечной недостаточности. Назначения этих препаратов надо избегать у больных с хронической почечной недостаточностью и в старших возрастных группах [43].

Дисфункция печени может замедлить скорость метаболизма НПВП, поэтому НПВП, основной метаболический путь которых связан с окислением в печени, должны назначаться в меньших дозах. При тяжелых поражениях печеночной паренхимы их назначение противопоказано (ибупрофен, пироксикам, теноксикам, диклофенак, флорбипрофен, сулиндак, набуметон) [9].

ЦОГ-2 селективные НПВП

С момента волонтаристского исключения рофекоксиба с фармацевтического рынка дискуссии о селективных блокаторах ЦОГ-2 носили в большей степени эмоциональный, чем научный характер. Препараты этой группы подтвердили концепцию желудочно-кишечной безопасности, которая была положена в основу идеологии их синтеза. Недавние исследования убедительно показали, что при приеме селективных блокаторов ЦОГ-2 в тонкой кишке развивается значительно меньше повреждений, чем при приеме традиционных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы [38, 39, 42]. В частности, реже встречались эрозии слизистой оболочки кишечника в сравнении с напроксеном в комбинации с

МОВАЛИС 15

МЕЛОКСИКАМ



таблетки 15 мг



суппозитории 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ
ДЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ**



Движение



без боли

Таблица 1. Количество i-NOS иммунореактивных клеток в синовиальной оболочке, хряще до и после лечения диклофенаком натрия

Клетки	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	Достоверность различия между группами, p
Синовиоциты	36,3±0,42	8,7±0,51	<0,05
Хондроциты	24,3±0,31	22,4±0,22	>0,05

омепразолом и в большей степени сокращался риск повторных кровотечений по сравнению с диклофенаком и омепразолом [11, 26]. Кроме того, эта группа препаратов имеет еще одно преимущество, они хорошо переносятся больными с аспириновой астмой [13, 49, 50, 57].

Основной упрек в адрес селективных блокаторов ЦОГ-2 состоит в их способности значительно увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Между тем метаанализ 138 (опубликованных и неопубликованных) рандомизированных исследований показал, что частота развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы одинакова в группе традиционных НПВП и селективных блокаторов ЦОГ-2 [37]. Более того, эпидемиологические исследования случай–контроль выявили увеличение риска развития инфаркта миокарда у больных, принимающих традиционные НПВП [29, 48]. Таким образом, нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы у больных, принимающих НПВП, не важно какой группы следует считать класс-специфическим эффектом, характерным для всей группы препаратов в целом.

Хотелось бы кратко отметить некоторые основные особенности, связанные с этим эффектом. Теоретически в основе подобного рода событий может лежать дисбаланс между выработкой простаглицина, вследствие блокады ЦОГ-2, и синтезом тромбосана (происходит при участии ЦОГ-1). Простаглицин и тромбосан антагонистичны в сосудистых эффектах. В последнее время отмечают еще один возможный механизм, нетромбоцитарный по своему происхождению – супрессия синтеза тромбомодулина, антагониста тромбина, в гладкомышечных клетках вследствие блокады ЦОГ-2 [45], что обеспечивает молекулярные механизмы протромботических эффектов селективных блокаторов ЦОГ-2. Весьма важен тот факт, что увеличение риска сердечно-сосудистых катастроф становилось очевидным только после довольно длительного приема селективных блокаторов ЦОГ-2 (18 мес и более). Небольшой процент больных с первоначально невысоким риском сердечно-сосудистых катастроф постепенно приобретал более высокую степень риска, достигающего в определенной временной точке клинической значимости (инфаркт миокарда, инсульт) [22]. В течение этого «латентного периода» протромбогенные и проатерогенные эффекты тромбосана и тромбина достигают опасного уровня. Следовательно, основная задача клиницистов состоит в том, чтобы определить исходную группу лиц, у которых на фоне приема традиционных НПВП и селективных блокаторов ЦОГ-2 увеличивается риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В качестве такого биохимического маркера предполагается определение уровня В-типа натрийуретического гормона (NT-pro BNP) [28]. Сочетание подобного рода маркеров с традиционными маркерами активного атерогенеза (С-реактивный белок, липидный спектр) и функциональными параметрами (артериальное давление, ультразвуковое исследование сосудов) позволит выделить группу риска среди пациентов и проводить целенаправленные профилактические мероприятия вплоть до отмены препарата.

Не следует думать, что каждый больной будет иметь одинаковый спектр нежелательных эффектов при приеме селективных блокаторов ЦОГ-2 даже с исходно неблагоприятным фоном. Выявлены вариации ответа между больными и даже у одного и того же больного в течение суток, что связано с циркадными колебаниями активно-

Таблица 2. Количество i-NOS иммунореактивных клеток в синовиальной оболочке, хряще до и после лечения Мовалисом

Клетки	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	Достоверность различия между группами, p
Синовиоциты	36,3±0,42	15,9±0,31	<0,05
Хондроциты	24,3±0,31	4,2±0,42	<0,05

сти метаболических ферментов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику препарата [23, 30].

Кроме того, обнаружены определенные закономерности в экспрессии генов, кодирующих синтез ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ферментов, что обуславливает различный ответ у пациентов с одной и той же патологией на прием неселективных НПВП и селективных блокаторов ЦОГ-2. Например, в раннем послеоперационном периоде у части больных резко возрастает экспрессия гена PTGS2, отвечающего за синтез ЦОГ-2. У таких больных самым эффективным анальгетиком и противовоспалительным препаратом оказался селективный блокатор ЦОГ-2 [41].

Таким образом, нельзя считать неизбежным наступление сердечно-сосудистых катастроф при назначении селективных блокаторов ЦОГ-2. События эти, если и наступают, то не через несколько дней, что позволяет уверенно назначать эту группу НПВП на короткие и средние сроки больным, особенно с риском желудочно-кишечных осложнений.

Роль оксида азота в развитии воспаления и болевого синдрома

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что оксид азота вызывает многочисленные катаболические эффекты в хряще, стимулируя развитие воспаления, деградацию матричных металлопротеиназ, ингибируя синтез коллагена и протеогликанов и активируя апоптоз клеток хряща [5].

В связи с этим вопрос о влиянии различных НПВП на эндогенный синтез оксида азота представляется весьма важным, особенно в свете воздействия на состояние хряща при длительном применении у больных с разного рода болевыми синдромами. Ранее мы показали активное участие ферментов, принимающих участие в синтезе оксида азота в развитии экспериментального артрита [1]. Нам хотелось бы привести собственные данные о влиянии двух препаратов на активность индуцибельной нитрооксидсинтазы (i-NOS) – фермента, несущего основную ответственность за синтез эндогенного оксида азота в условиях воспаления разной этиологии. Предварительные результаты сообщались ранее [2].

Работа носила экспериментальный характер. На модели диклофантового артрита в двух группах мышей применялся диклофенак натрия и мелоксикам (Мовалис, «Берингер Ингельхайм»). Выбор препаратов был продиктован доступностью жидких лекарственных форм на отечественном фармацевтическом рынке и специфичностью к блокаде ЦОГ типов 1 и 2 (неселективный диклофенак и преимущественно селективный мелоксикам). В клетках синовиальной оболочки и хряща суставов иммуногистохимическим методом изучали активность i-NOS до и после применения препаратов. Наши результаты убедительно показали, что диклофенак натрия снижает активность фермента преимущественно в клетках синовиальной оболочки, не влияя на активность фермента в клетках хряща (табл. 1). Мовалис, умеренно снижая активность i-NOS в синовиальных клетках, в большей степени влиял на активность последней в клетках хряща (табл. 2). Таким образом, есть экспериментальные основания говорить о хондропротективном эффекте Мовалиса и возможности его длительного безопасного применения у больных с дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Подобного рода информация позволяет врачу из широкого арсенала НПВП выбрать в каждом случае индивидуальный препарат, с учетом клинических особенностей больного.

Заключение

Признавая огромную значимость доказательной медицины, мы намеренно не приводили результаты широко известных рандомизированных исследований и метаанализов, посвященных НПВП, и настоятельно советуем всем заинтересованным лицам обратиться к прекрасным клиническим рекомендациям, изданным под эгидой Ассоциации ревматологов России [4], в которых всеобъемлюще освещена эта тема. Нам хотелось остановиться на вопросах, знание которых помогает врачу найти индивидуальный подход в выборе НПВП, основанный на индивидуальных особенностях препарата, больного и заболевания, с максимальной безопасностью и без преувеличенного риска.

Литература

- Белоголовых ЛА, Дубиков АИ, Медведь Е.Э. Активность нитрооксидсинтазы на разных стадиях развития адьювантного артрита. *Бюл. экпер. биол. и мед.* 2007; 143 (5): 576–9.
- Дубиков АИ, Белоголовых ЛА, Медведь Е.Э. и др. Влияние селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы на нитрооксидсинтазную активность хряща и синовио при аутоиммунном артрите. *Человек и лекарство. XI Российский национальный конгресс. Тез. докл. М., 2004; 783.*
- Насонов Е.Л. *Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине)*. М.: Анко, 2000.
- Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации*. М.: Алмаз, 2006.
- Abramson SB. Nitric oxide in inflammation and pain associated with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (Suppl. 2): 2.
- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet* 2008; 6736: 61490–7.
- Bertin P, Lapique F, Payan E et al. Sodium naproxen: concentration and effect on inflammatory response mediators in human rheumatoid synovial fluid. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 3–7.
- Bradley JD, Rudy AC, Katz BP et al. Correlation of serum concentrations of ibuprofen stereoisomers with clinical response in the treatment of hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992; 19 (1): 130–4.
- Brater CG. Drug-drug and drug-disease interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 1A): 62–77.
- Brune K, Graf P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: influence of extracellular pH on biodistribution and pharmacological effects. *Biochemical Pharmacol* 1978; 27: 525–30.
- Chan FK et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104–10.
- Collins AJ, Davies J, Dixon A. A prospective endoscopic study of the effect of Oruvid and Oruval on the upper gastrointestinal tract in patients with osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 106–9.
- Dahlen B et al. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 142.
- Davies NM. Toxicity of NSAIDs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 (12): 1311–21.
- Davies NM, Jamali F. Influence of flurbiprofen dosage form on gastroenteropathy in the rat: evidence of shift in the toxicity site. *Pharm Res* 1997; 11 (6): 255–9.
- Davies NM, Skjold NM. Boosting the Right Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug for the Right Patient (A pharmacokinetic Approach). *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 (5): 377–92.
- Day R, Graham G, Williams K et al. Variability in Response to NSAIDs: Fact or Fiction? *Drugs* 1988; 36: 631–43.
- Day RO, Furst DE, Droomgoole SH et al. Relationship of serum naproxen concentration to efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Pharm Ther* 1982; 31: 733–40.
- Dwivedi SK, Sattari S, Jamali F et al. Ibuprofen racemate and enantiomers: phase diagram, solubility and thermodynamic studies. *Int J Pharm* 1992; 87: 95–104.
- Evans AM. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacol* 1992; 42: 237–56.
- Fedutes B, Ryba J, Drew G et al. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, November 13–17, 2005, San Diego, CA, 2005. Abstract 628.*
- FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709–11.
- Fries S, Grosser T, Price TS. Marked Interindividual Variability in the Response to Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *Gastroenterology* 2006; 130: 55–64.
- Furst D. Are there significant differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Comparing acetylated salicylate, and nonacetylated nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1–9.
- Gall E, Caperton E, McComb J et al. Clinical comparison of ibuprofen, fenoprofen, calcium, naproxen and tolmetin sodium in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9: 402–7.
- Goldstein JL et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133–41.
- Gotzscbe P, Hvidberg E, Juul P et al. Rational choice of dose: Insufficient background knowledge? *Rational Drug Ther* 1986; 20 (7): 1–7.
- Hinz B, Renner B, Brune K. Drug Insight: Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors—A Critical Appraisal. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3 (10): 552–60.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366.
- Hogenesch JB, Panda S, Kay S, Takahashi JS. Circadian transcriptional output in the SCN and liver of the mouse. *Novartis Foundation Symposium* 2003; 253: 171–183; discussion 52–55; 102–109.
- Huskinson E, Woolf D, Balme H et al. Four new anti-inflammatory drugs: responses and variations. *BMJ* 1976; 1: 1048–9.
- Jalali S, Macfarlane JG, Grace EM et al. Frequency of administration of short half-life nonsteroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs): studies with ibuprofen. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4: 91–3.
- Jamali F. Pharmacokinetics of enantiomers of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1988; 13: 1–9.
- Jamali F, Mebvar R, Russell AS et al. Human pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers following different doses and formulations: intentional chiral inversion. *J Pharm Sci* 1991; 81: 221–5.
- Kauffman RE, Nelson MV. Effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992; 121: 969–73.
- Kean WF, Buchanan WW. Variables affecting the absorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from the gastro-intestinal tract. *Jpn J Rheumatol* 1987; 1 (3): 159–70.
- Kearney PM et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–8.
- Lai KC et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118: 1271–8.
- Laine L et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2007; 369: 465–73.
- Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980; 303: 136–8.
- Lee Yun-Sil, Kim Hyungsuk, Wu Tian-Xia et al. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 407: 18.
- Maiden L et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172–8.
- Meffin PJ. The effects of renal dysfunction on the disposition of NSAIDs forming acyl-glucuronides. *Agents Actions* 1985; 17: 85–9.
- Pruss T, Gardocki J, Taylor R. Evaluation of the analgesic properties of zomepirac. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 216–22.
- Rabausch K et al. Regulation of thrombomodulin expression in human vascular smooth muscle cells by COX2-derived prostaglandins. *Circ Res* 2005; 96: e1–6.
- Richman AJ, Su EY, Ho G. Reciprocal relationship of synovial fluid volume and oxygen tension. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 701–5.
- Scott D, Roden S, Marshall J et al. Variation in responses to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 691–4.
- Singh G et al. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis: selectivity is with the patient, not the drug class. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. III): 85.
- Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 108: 47–51.
- Szczeklik A et al. Safety of a specific COX2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219–25.
- Upton RA, Williams RL, Kelly J et al. Naproxen pharmacokinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 207–14.
- Van Den Ouweland FA, Gribnau FWJ, Van Ginneken CAM et al. Naproxen kinetics and disease activity in rheumatoid arthritis: a within-patient study. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 79–85.
- Verbeek RK. Pathophysiological factors affecting the pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 1988; 15 (Suppl. 17): 44–57.
- Wasner C, Britton M, Kraines R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Am Med Association* 1982; 246: 2168–72.
- Wax J, Clinger A, Varner P et al. Relationship of the enterohepatic cycle to ulcerogenesis in the rat small bowel with flufenamic acid. *Gastroenterology* 1970; 58 (6): 772–9.
- Whitcomb DC. Pathophysiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal strictures [letter]. *Gastroenterology* 1993; 105 (5): 1590.
- Woessner KM et al. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2201–6.
- Wynne HA, Rawlins MD. Are systemic levels of nonsteroidal anti-inflammatory drugs relevant to acute upper gastrointestinal haemorrhage? *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 309–13.

Центральная нейропатическая боль: клиничко-диагностические аспекты и возможности терапии на основе доказательств

А.Б.Данилов¹, О.С.Давыдов²

¹Кафедра неврологии ФГПОВ ММА им. И.М.Сеченова

²Пфайзер Интернэшнл Эл Эл Си

Нейропатическая боль – болевой синдром, обусловленный поражением соматосенсорной нервной системы вследствие самых разных причин. Частота ее встречаемости в популяции составляет 6–7% [50], а на неврологических приемах пациенты с нейропатической болью составляют 8–10% [32]. По локализации поражения выделяют периферическую и центральную нейропатическую боль. Хотя традиционно считалось, что нейропатическая боль преимущественно периферическая, в настоящее время очевидно, что синдромы, сопровождающиеся центральной нейропатической болью, не так уж редки [2].

По определению Международной ассоциации по изучению боли, центральная нейропатическая боль (ЦНБ) – это боль, связанная с заболеванием центральной нервной системы (ЦНС). Хотя некоторые виды периферически индуцированной боли также могут влиять на деятельность ЦНС, термин ЦНБ строго означает боль, в основе которой лежит первичный процесс в ЦНС [25]. По разным оценкам, распространенность данной патологии составляет 50–115 случаев на 100 тыс. населения [12, 14]. ЦНБ боль наиболее часто наблюдается при таких заболеваниях, как инсульт, рассеянный склероз, а также при травмах спинного мозга и сирингомиелии. Интенсивность боли может варьировать от слабой до исключительно сильной, но даже слабая боль нередко приводит к инвалидизации из-за постоянного присутствия [2, 8].

Центральная постинсультная боль

Термином «центральная постинсультная боль» (ЦПБ) обозначают боли и некоторые другие нарушения чувствительности, появившиеся в результате перенесенного мозгового инсульта. Дежерин и Русси (1906 г.) описали интенсивные непереносимые боли в рамках так называемого таламического синдрома (поверхностная и глубокая гемиянестезия, сенситивная атаксия, умеренная гемиплегия, негрубый хореоатетоз) после инфарктов в области зрительного бугра. Наиболее частой причиной центральных таламических болей является сосудистое поражение таламуса (вентропостериомедиальных и вентропостериолатеральных его ядер). Однако центральные боли могут возникать и при экстраталамических поражениях. Причинами этих нарушений чаще всего являются инфаркты, геморрагии, артериовенозные аневризмы [14]. Несмотря на большое представительство антиноцицептивных систем в стволе головного мозга его поражение редко сопровождается болью. Поражение моста и латеральных отделов продолговатого мозга чаще, чем других структур, сопровождается алгическими проявлениями. Тем не менее зрительный бугор и ствол мозга – это те отделы головного мозга, поражение которых при инсульте чаще всего сопровождается ЦНБ. Нейробиология и патофизиология центральной боли во многом остаются неясными. Наиболее часто в этом плане обсуждается механизм деафферентационных болей, обусловленный поражением афферентных соматосенсорных систем в мозге [5, 13].

ЦПБ развивается в течение 1-го года после инсульта у 8% пациентов [6]. Поскольку распространенность инсульта велика – около 500 случаев на 100 тыс. населения [1], абсолютное число лиц с постинсультной болью весьма значительно. Начало болевого синдрома может быть вскоре после инсульта или через определенное время. У 50% пациентов боль возникает в течение 1-го месяца после инсульта, у 37% – в период от 1 мес до 2 лет после инсульта, у 11% – после 2 лет от момента инсульта [6]. ЦПБ ощущается в большей части тела, например, в правой или левой половине; однако у некоторых пациентов болевые ощущения могут быть локализованы, например, в одной руке, ноге или в области лица. Пациенты наиболее часто характеризуют боль как «жгучую», «ноющую», «пощипывающую», «разрывающую». Постинсультную боль могут усиливать разные факторы: движения, холод, тепло, эмоции. Напротив, у других пациентов эти же факторы могут ослаблять боль, особенно тепло [5, 11]. ЦПБ часто сопровождается другими неврологическими симптомами, такими как гиперестезия, дизестезия, чувство онемения, изменения чувствительности к воздействию тепла, холода, прикосновениям и/или вибрации. Патологическая чувствительность к теплу и холоду встречается наиболее часто и служит надежным диагностическим признаком ЦНБ. По данным проведенных исследований, 70% пациентов с ЦПБ не способны ощутить разницу в температуре в диапазоне от 0 до 50°C [11]. Характерный для нейропатической боли феномен аллодинии встречается у 71% больных [13].

Показана эффективность amitriptилина (суточная доза 75 мг) в лечении ЦПБ, причем эффективность его была выше в случаях назначения сразу после появления боли и ниже при позднем назначении препарата [28, 30]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина несмотря на более благоприятный профиль безопасности при лечении ЦПБ малоэффективны [9]. Также неэффективным, по данным трех плацебо-контролируемых исследований, оказался карбамазепин: он достоверно уменьшал боль только при оценке 3 нед терапии, а в целом по итогам лечения оказался неэффективным. Попытки лечения ЦПБ с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) были неудачными [9]. Также неубедительны данные по использованию опиоидных анальгетиков: некоторый положительный эффект сопровождался побочными явлениями. Перспективы лечения связывают с применением антиконвульсантов, предварительные исследования которых показали обнадеживающие результаты [16, 51].

Наиболее достоверные доказательства эффективности антиконвульсантов в терапии ЦПБ были получены в исследованиях прегабалина (Лирики). Препарат зарегистрирован FDA (США), на основании данных контролируемых клинических исследований, для лечения боли при диабетической невропатии и постгерпетической невралгии, а также ЦНБ (данные получены на модели травмы спинного мозга). Для оценки эффективно-

Нейропатическая БОЛЬ?

«Лирика» – препарат выбора

ЭФФЕКТИВНО

*Значительное снижение интенсивности боли
в первые 3 дня терапии¹*

БЕЗОПАСНО

Отсутствие лекарственных взаимодействий²

УДОБНО

*Удобный режим дозирования: 2 раза в день,
эффективная стартовая доза²*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата «Лирика» (прегабалин)

«Лирика» (прегабалин) является аналогом гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что «Лирика» (прегабалин) связывается с дополнительной субъединицей (α2-дельта-протеин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, приводя к снижению повышенного возбуждения нейронов, что объясняет его анальгетическое и противосудорожное действие.

Показания к применению: Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве вспомогательного средства у взрослых с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью:** Почечная недостаточность, возможное наличие редких наследственных заболеваний (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут. в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. **Побочные эффекты:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 9000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных реакций составила 13 и 7% соответственно. Основными нежелательными эффектами, требовавшими прекращения лечения, были головокружение и сонливость, в зависимости их от субъективной переносимости. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Прегабалин выводится с мочой в основном в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов с мочой выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ in vitro и не связывается с белками плазмы, поэтому он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Препарат «Лирика» может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

¹ Rowbotham M et al Poster presented at APS, 2003

² Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика (прегабалин). Одобрена 07.07.2006

сти и безопасности Лирики проводилось 4-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в которое, помимо больных с другой патологией, включались пациенты с ЦПБ [52]. К концу 4-й недели терапии отмечено достоверно больше, чем в группе плацебо, уменьшение баллов значения показателей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группе больных, получавших Лирику в дозе 150, 300 и 600 мг. В данном исследовании оценивались также качество жизни и общее состояние здоровья пациентов. У пациентов, получавших Лирику, качество жизни и состояние здоровья достоверно и значительно улучшились, в то время как у большей части больных из группы плацебо они даже ухудшились. Препарат благодаря гибкому режиму дозирования хорошо переносился: частота нежелательных явлений практически не отличалась от таковой при применении плацебо. Наиболее часто встречалась сонливость, которая нивелировалась при продолжении терапии. Таким образом, по результатам исследования авторы делают вывод о том, что Лирика является многообещающим препаратом в терапии ЦПБ и боли при травме спинного мозга [52].

Несмотря на определенные достижения в области терапии ЦПБ лечение таких больных остается сложной задачей. С учетом разных патофизиологических механизмов ЦПБ все активнее обсуждается рациональная полифармакотерапия, т.е. комбинация препаратов (антидепрессант + антиконвульсант + опиоид) [2].

Боль при рассеянном склерозе

Хотя традиционно боль не рассматривалась в числе главных проблем у пациентов с рассеянным склерозом (РС), последние данные свидетельствуют о том, что это осложнение встречается у 45–56% пациентов [7, 33, 35, 42, 43, 53]. В исследовании Osterberg (429 больных с РС) нейропатические боли отмечены почти у 1/3 больных [35]. В 87% боль локализовалась в нижних конечностях, в 31% захватывала руки. Двусторонние боли наблюдались в 76% случаев: в 88% это были постоянные боли, лишь в 2% – болевые пароксизмы. Самыми характерными были «острые», «жгучие», «колющие» боли. У большинства пациентов боль носила интенсивный характер. В 98% случаев боли сочетались с другими нарушениями чувствительности: повышенной чувствительностью к механическим и температурным стимулам. Тригеминальная невралгия возникает в более старшем возрасте и на более поздних стадиях заболевания и встречается при РС в 4-5% случаев [26, 27]. Следует подчеркнуть, что для РС весьма характерны дизестезии. Кроме того, характерным для этой группы больных является симптом Лермитта: при наклоне головы вперед возникает внезапная транзиторная боль, напоминающая удар электрическим током, которая быстро распространяется вниз по спине и иррадирует в ноги [10]. В целом 1/3 больных РС назвали боль самым тяжелым симптомом своего заболевания, значительно ухудшающим качество жизни [53]. В основе нейропатической боли при РС могут лежать демиелинизация корешка тройничного нерва, поражение спиноталамических путей и деафферентация, нарушение нисходящего контроля боли [3].

В лечении нейропатического болевого синдрома при РС пробовали применять амитриптилин, ламотриджин, карбамазепин, габапентин, показавшие хороший эффект [21, 29, 44, 45]. Однако анализ литературы на эту тему показал, что таких работ пока немного, количество пациентов в группах также незначительно и практически нет ширококомасштабных доказательных исследований. Ламотриджин, топирамат и габапентин были эффективными в небольших исследованиях по лечению симптоматической тригеминальной невралгии при РС [5, 44, 45]. В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях по применению каннабиноидов (дранибинол и сативекс) при нейропатической боли [36, 46] больные РС от-

метили уменьшение интенсивности боли, но в большинстве случаев имели место побочные реакции в виде сонливости, головокружения и дискоординации. Все исследователи единодушно признают необходимость проведения хорошо организованных контролируемых исследований фармакологических препаратов для лечения боли у этих пациентов.

Боль при травме спинного мозга

От 27 до 94% пациентов со спинальной травмой испытывают хронические умеренные или сильные боли [22]. Повреждения спинного мозга происходят как при непосредственном воздействии на него, так и при патологических изменениях в окружающих тканях, например в позвонках и межпозвоночных дисках. Хотя большинство повреждений связано с травматическим воздействием, определенная часть их обусловлена заболеваниями, например, инсультом или раком, а также хирургическими вмешательствами.

Ежегодно в разных странах спинальную травму получают от 15 до 40 человек на 1 млн. населения. Чаще это происходит в молодом возрасте и преимущественно у мужчин (в 4 раза больше, чем у женщин). Число людей, живущих со спинальной травмой, составляет 70–90 на 100 тыс. населения [38]. Анализ 10 опубликованных работ показал, что 69% из этих лиц в разные сроки после травмы испытывают хроническую боль. Считается, что у 30% пациентов боль преимущественно центральной нейропатической, хотя различия между центральной нейропатической болью и другими ее видами не всегда очевидны [39]. Все факторы формирования болевого синдрома после травмы спинного мозга до конца не изучены. Нейропатическая боль после спинальной травмы наиболее часто характеризуется пациентами, как пощипывающая, покалывающая, стреляющая, изнуряющая, тянущая, раздражающая, жгучая, перемежающаяся стреляющая («как удар током»).

При повреждении спинного мозга боль может быть локализованной, односторонней или диффузной билатеральной, захватывая зону ниже уровня поражения. Нередко особо интенсивными становятся боли в области промежности. Боли постоянны и носят жгучий, колющий, рвущий, иногда крампильный характер. На этом фоне могут возникать разные по характеру пароксизмальные фокальные и диффузные боли. Необычный паттерн отраженной боли описан у больных с частичным поражением спинного мозга, его переднебоковых отделов: при нанесении болевых и температурных стимулов в зоне выпадения чувствительности пациент ощущает их в соответствующих зонах контрлатерально на здоровой стороне. Этот феномен получил название «аллохейрия» («другая рука»). Известный в практике симптом Лермитта (парестезии с элементами дизестезии при движении в шее) отражает повышенную чувствительность спинного мозга к механическим воздействиям в условиях демиелинизации задних столбов. Данных об аналогичных проявлениях при демиелинизации спиноталамических путей в настоящее время нет.

Наряду с полным или частичным параличом, часто сопровождающим травму спинного мозга, у многих пациентов боль оказывает не менее негативное влияние на уровень физической активности и качество жизни этих пациентов. По данным недавно опубликованного датского исследования, 27% спинальных пациентов с посттравматическим болевым синдромом оценили интенсивность боли как сильную, а 90% из них считают боль важным негативным фактором повседневной жизни. Боли после спинальной травмы препятствуют трудоустройству таких больных [22]. По данным британского исследования, 1/3 пациентов со спинальной травмой, прекративших работу, назвали боль, а не паралич, главной причиной такого решения. Из тех, кто продолжает трудиться, 83% считают, что боли мешают

им в работе [38]. Исследование, проведенное в США, обнаружило высокую степень корреляции между выраженностью болевого синдрома у спинальных пациентов и наличием расстройств сна [39].

Терапия боли при спинальной травме включает в себя фармакотерапию, физиотерапию, хирургическое лечение, психологическую реабилитацию, социальную поддержку [40]. Однако в настоящее время нет убедительных данных, полученных в доказательных исследованиях, которые могли бы быть готовыми рекомендациями по лечению. Тем не менее все больше препаратов начинают пробовать при лечении этого тяжелого болевого синдрома. В предварительных исследованиях показана эффективность внутривенных инфузий лидокаина, амитриптилина, карбамазепина, ламотриджина, вальпроатов и топирамата [15, 17, 18, 20, 22, 37]. Однако применение этих препаратов нередко было связано с высокой частотой нежелательных явлений. В нескольких пилотных плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность габапентина в суточной дозе 1800–2400 мг на протяжении курса лечения в 8–10 нед [31, 48, 49].

Опубликованы результаты широкомасштабного и доказательного исследования другого антиконвульсанта – Лирики (прегабалина) в терапии нейропатической боли центрального генеза, обусловленной травмой спинного мозга [41]. Задачей исследования являлась оценка действия Лирики (прегабалина) при нейропатической боли, ассоциированной с травмой спинного мозга. Данное 12-недельное многоцентровое исследование было проведено на пациентах, рандомизированных в 2 группы: принимавших Лирику (70 человек) в дозировке 150–600 мг/сут и получавших плацебо (67 человек). Пациентам было разрешено продолжать принимать ранее назначенные противоболевые препараты. Основным критерием эффективности терапии являлся суммарный балл по ВАШ, который анализировался по ежедневным дневникам пациентов за последние 7 дней наблюдения. В качестве дополнительных критериев эффективности использовали данные о времени наступления обезболивающего эффекта, краткую форму болевого вопросника Мак-Гилла (SF-MPQ), шкалу оценки тяжести нарушений сна, шкалу оценки настроения и шкалу общего впечатления пациента.

Уровень боли по ВАШ до начала терапии составил 6,54 балла в группе больных, получавших прегабалин, и 6,73 – в группе плацебо. В конце 12-недельного курса терапии были получены достоверные различия в группе, получавшей терапию Лирикой (уровень боли снизился по ВАШ до 4,62 балла), от группы плацебо (ВАШ – 6,27 балла; $p < 0,001$). Положительный обезболивающий эффект терапии Лирикой наблюдался уже на 1-й неделе лечения и продолжался на протяжении всего исследования. Средняя суточная доза Лирики составила 460 мг/сут. Лирика показала достоверно большую эффективность по результатам анализа краткой формы болевого вопросника Мак-Гилла (SF-MPQ) по сравнению с плацебо. Скорость наступления противоболевого эффекта была $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$ в группе пациентов, получавших прегабалин, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). В группе пациентов, принимавших Лирику, наблюдалось значительное улучшение сна ($p < 0,001$) и снижение уровня тревожности ($p < 0,05$). В конце исследования больше пациентов, принимавших прегабалин, сообщили об общих улучшениях в результате лечения, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Наиболее характерными нежелательными явлениями были умеренно выраженная и обычно непродолжительная сонливость и головокружение.

Авторы исследования делают заключение о том, что Лирика в дозировке от 150 до 600 мг/сут показала свою эффективность в купировании центральной нейропатической боли, одновременно улучшая качество сна и общее самочувствие, снижая уровень тревожности у пациентов с травмой спинного мозга. Полученные результаты

согласуются с данными по эффективности и безопасности Лирики, полученными из описанного выше исследования на смешанной группе больных с ЦПБ и болью вследствие спинальной травмы [41, 52].

Боль при сирингомиелии

Принято считать, что для сирингомиелии характерны расстройства болевой чувствительности, приводящие к гипестезии и так называемым безболевым ожогам. Однако болевой синдром при сирингомиелии встречается в 50–90% случаев [34]. Клиническая картина боли может быть разной. Пациенты предъявляют жалобы на боли коreshкового характера в руках, в межлопаточной области, иногда в спине. У 40% отмечаются дизестезии, жгучие боли, которые являются достаточно мучительными и существенно дезадаптируют больных. Характерны гиперестезия и аллодиния в руках наряду с гипотрофиями и вегетативными трофическими нарушениями [24, 34].

Патогенез боли при сирингомиелии обсуждается с позиций нарушения сенсорного баланса в терморегуляционной системе, а также в рамках теории дезингибиции [4]. Есть данные о патологии нейромедиаторов в спинном мозге (избыточное содержание субстанции P и дефицит ГАМК в задних рогах). На основании недавних исследований больных сирингомиелией с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии сделано предположение о том, что ЦНБ при этом заболевании не может рассматриваться просто как усиление обычной ноцицептивной афферентации. Нет прямой корреляции между сенсорным дефицитом и интенсивностью боли. Напротив, показано, что за разными клиническими проявлениями нейропатической боли (спонтанная боль, разные виды аллодинии и др.) стоят разные патофизиологические механизмы, что важно с точки зрения проведения дифференцированной противоболевой терапии. Кроме того, эти данные свидетельствуют о множественных нейрохимических изменениях в мозге при нейропатической боли и отсутствии специфических прямых соотношений между нарушениями соматосенсорной афферентации и боли [19].

Терапия нейропатической боли при сирингомиелии до сих пор проводится эмпирически. Контролируемые исследования по применению фармакологических препаратов пока отсутствуют. Наиболее целесообразна рациональная полифармакотерапия: комбинированное применение антидепрессантов, антиконвульсантов, лидокаина местно и опиоидов.

В заключение следует отметить, что лечение ЦНБ является трудной задачей, для решения которой используют, порой безуспешно, большое количество разных препаратов. Не все применяемые препараты имеют доказанную эффективность в терапии этого синдрома. Однако наиболее изученными являются антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные анальгетики и местные анестетики. Среди них есть препараты, эффективность которых доказана в многочисленных контролируемых исследованиях, в отношении других получены предварительные результаты. Практически не накоплено доказательных данных по комбинированной терапии как нейропатической боли в целом, так и ЦНБ в частности. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований с целью выявления оптимально эффективных сочетаний лекарственных препаратов, подбора доз и наиболее безопасных комбинаций, а также для оценки фармакоэкономических аспектов терапии.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 2003; 8: 4–9.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007.
3. Расеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко М.: Миклош, 2004.
4. Торотина Г.Г., Егоров О.Е., Яхно Н.Н. Нейрофизиологические корре-

- ляты боли и чувствительных расстройств у больных сирингами-елией. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2004; 3.
5. Торопина ГТ, Зенков ЛР, Полушкина НР, Яхно НН. Центральная постинсультная боль: клинические и электрофизиологические характеристики. Неврол. журн. 2003; 4: 15–22.
6. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. Pain 1995; 61: 187–93.
7. Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG et al. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. Pain 1994; 58: 89–93.
8. Attal N, Bouhassira D. Central neuropathic pain. In: Pappagallo M, ed. The Neurological Basis of Pain. McGraw-Hill, New York, 2005; 301–19.
9. Backonja M, Serra J. Pharmacological management part 2: Lesser-studied neuropathic pain diseases. Pain Med, 2004; 5 (suppl. 1): 48–59.
10. Beiske AG, Pedersen ED, Czujko B, Myhr KM. Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2004; 11: 479–82.
11. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain – a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. Pain 1989; 37: 173–85.
12. Boivie J. Central pain. In: MacMahon SB, Koltzenburg M (eds). Wall and Melzack's Textbook of Pain. Churchill Livingstone: Elsevier 2005; 1057–75.
13. Bousher D. Allodynia in relation to lesion site in central post-stroke pain. J Pain 2005; 6 (11): 736–40.
14. Bousher D. Central post-stroke («thalamic syndrome») and other central pains. Am J Hosp Palliat Care 1999; 16: 593–7.
15. Cardenas DD, Warmis CA, Turner JA et al. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. Pain 2002; 96: 365–73.
16. Chen B, Stitik TP, Foye PM et al. Central post-stroke pain syndrome: yet another use for gabapentin? Am J Phys Med Rehabil 2002; 81: 718–20.
17. Dinoff BL, Richards JS, Ness TJ. Use of topiramate for spinal cord injury-related pain. J Spinal Cord Med 2003; 26: 401–3.
18. Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury: A double-blind cross-over study. Paraplegia 1994; 32: 565–9.
19. Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. Brain, 2006; 12 (Pt 4): 63–76.
20. Erzurumlu A, Dursun H, Gunduz S. The management of chronic pain in spinal cord injured patients. The comparison of effectiveness of amitriptyline and carbamazepine combination and electroacupuncture application. J Rheumatol Med Rehabil 1996; 7: 176–80.
21. Espir ML, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegreto). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1970; 33: 528–31.
22. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain – mechanisms and treatment. Eur J Neurol 2004; 11: 73–82.
23. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW et al. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Pain 2002; 96: 375–83.
24. Gamache FW Jr, Ducker TB. Syringomyelia: a neurological and surgical spectrum. J Spinal Disord 3; 2: 10–7.
25. Hansson PT, Lacerenza M, Marchettini P. Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. In: Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P (eds) Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Progress in pain research and management, Vol 21. IASP Press, Seattle 2001; p. 1–18.
26. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. Neurology 1995; 45: 1294–6.
27. Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. Acta Neurol Scand 1982; 65: 182–9.
28. Lampl C, Yazdi K, Roper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central post-stroke pain: preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. Stroke 2002; 33: 3030–2.
29. Leandri M, Lundardi G, Inglese M et al. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. J Neurol 2000; 247: 556–8.
30. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 1989; 36: 27–36.
31. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. Spine 2004; 29: 743–51.
32. Montero Homs J, Gutierrez-Rivas E, Fernandez J, Navarro C. Epidemiological study of prevalence incidence and neuropathic pain characterization in neurology units. PREVADOL study. Neurologia 2005; 20 (8): 385–9.
33. Marchettini P, Formaglio F, Lacerenza M. Pain as heralding symptom in multiple sclerosis. Neurology 2006; 27: S294–6.
34. Milborat TH, Kotzen RM, Mu HT et al. Dysesthetic pain in patients with syringomyelia. Neurosurgery 3: 40–7.
35. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis – Prevalence and clinical characteristics. Eur J Pain 2005; 9: 531–42.
36. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al. Randomized, controlled trial of cannabidiol-based medicine in central pain in multiple sclerosis. Neurology 2005; 65: 812–9.
37. Sandford PR, Lindblom LB, Haddox JD. Amitriptyline and carbamazepine in the treatment of dysesthetic pain in spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1992; 73: 300–1.
38. Sekhon L, Feblings M. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. Spine 2001; 26: S2–12.
39. Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. Pain 2003; 103: 249–57.
40. Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. Spinal Cord 2006; 44: 67–77.
41. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006 28; 67 (10): 1792–800.
42. Solaro. Epidemiology and treatment of pain in multiple sclerosis subjects. Neurology 2006; 27: S291–3.
43. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP et al, and the PaMS Study Group. The prevalence of pain in multiple sclerosis. A multicenter cross-sectional study. Neurology 2004; 6: 919–21.
44. Solaro C, Lunardi GL, Capello E et al. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. Neurology 1998; 51: 609–11.
45. Solaro C, Uccelli MM, Guglieri P et al. Gabapentin is effective in treating nocturnal painful spasms in multiple sclerosis. Mult Scler 2000; 6: 192–3.
46. Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K et al. Pain in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2003; 60: 1089–94.
47. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. The cannabinoid dronabinol reduces central pain in Multiple Sclerosis. A randomized double-blind placebo controlled cross-over trial. Bri Med J 2004; 329: 253–61.
48. Tai Q, Kirshblum S, Chen B et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. J Spinal Cord Med 2002; 25: 100–5.
49. To TP et al. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. Spinal Cord 2002; 40: 282–5.
50. Torrance N, Smith B, Bennett M, Lee A. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey The J Pain 2006; 7 (4): 281–9.
51. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 2001; 56: 184–90.
52. Vranken JH et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. Pain, 2007 Epub ahead.
53. Warnell P. The pain experience of a multiple sclerosis population: a descriptive study. Axone 1991; 13: 26–8.

КОНФЕРЕНЦИИ И ВЫСТАВКИ МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

29 – 30 сентября

Всероссийская Юбилейная научно-практическая конференция
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ,
 посвященная 85-летию со дня рождения выдающегося отечественного невролога Заслуженного
 деятеля науки России профессора Владимира Семеновича ЛОБЗИНА

Санкт-Петербург, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования



20 – 23 октября



XIV РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ
 ортопедия-травматология-протезирование-реабилитация

пл. Победы, д. 2, ИНФОРМАЦИОННО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР, Санкт-Петербург, Россия

Российская научно-практическая конференция
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
ПОЖИЛОГО ЧЕЛОВЕКА



Во время всех конференций будут организованы выставки
 Подробную информацию об условиях участия вы можете получить в оргкомитете
 Тел / факс: (812) 541-8893, (812) 542-2225, (812) 542-3591, (812) 542-7291
 E-mail: ph@peterlink.ru http://www.congress-ph.ru



Изучение биоэквивалентности трех препаратов на основе ибупрофена у здоровых добровольцев

P. Bramlage¹, A. Goldis²

¹Institute for Clinical Pharmacology, Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, Germany;

²IFE Human Pharmacology SRL, Romania

Перевод статьи

Bioequivalence study of three ibuprofen formulations after single dose administration in healthy volunteers

BMC Pharmacology 2008; 8: 18.

Статья доступна по адресу: <http://www.biomedcentral.com/1471-2210/8/18>

Ибупрофен, разработанный в 1950–1960-х годах как «супераспирин» для лечения ревматоидного артрита, был столь же эффективен, как и его современные аналоги, но отличался большей безопасностью. Было установлено, что ибупрофен, впервые синтезированный в декабре 1961 г., имеет короткий период полувыведения и характеризуется исключительной гастроинтестинальной переносимостью [1]. В настоящее время ибупрофен используют для лечения болевого синдрома (от легкого до среднетяжелого), включая дисменорею, воспаления, головную боль (мигрень), послеоперационную и зубную боль, а также боль при скелетно-мышечных и суставных заболеваниях, в том числе анкилозирующем спондилите, остеоартрозе и ревматоидном артрите. Он используется также для уменьшения выраженности лихорадочного синдрома. Обычная пероральная доза для взрослых составляет от 400 до 800 мг/сут для обезболивания и до 1600–2400 мг/сут для противовоспалительного действия [2].

Ибупрофен всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и его пиковая концентрация в плазме крови достигается в течение 1–2 ч. Биодоступность составляет не менее 80%. С белками плазмы связывается 99% препарата; 90% трансформируется в два неактивных метаболита, период полувыведения препарата из плазмы составляет 2,0±0,5 ч. Метаболиты и их соединения быстро выводятся с мочой. Около 1% ибупрофена выводится почками в неизменном виде.

Европейское агентство по оценке медицинской продукции (ЕМЕА) требует, чтобы для продуктов-генериков, выходящих на рынок, была продемонстрирована биоэквивалентность с целью оценки возможной взаимозаменяемости референсного препарата (препарат сравнения) и аналогичного изучаемого нового препарата. Это делается исходя из предположения о том, что создаваемые у пациента (при получении сходных лекарственных препаратов) близкие профили изменения во времени концентрации в плазме крови, приводят к близким концентрациям препарата в месте действия, а значит и к близкому терапевтическому эффекту. Лекарственные препараты, зарегистрированные и продаваемые на основании их полного досье – химических, биологических, фармацевтических, токсикологических и клинических данных, – используются в качестве референсного препарата.

Настоящее исследование было разработано для изучения биодоступности и биоэквивалентности препарата МИГ® 400 мг (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп*) и двух препаратов сравнения – Мигранин® и Нурофен® форте. В ходе исследования здоровые добровольцы получали однократную пероральную дозу одного из трех препаратов натощак в соответствии с рекомендациями ЕМЕА [3]. Были использованы два препарата сравнения, так как в разных странах требовались разные референсные препараты. В ходе исследования с перекрестным дизайном с

тремя последовательностями сравнивали скорость и степень абсорбции ибупрофена после приема натощак 1 таблетки тестируемого продукта (МИГ®), и 1 таблетки каждого из препаратов сравнения (Мигранин® или Нурофен® форте).

Методы

Дизайн исследования и критерии включения

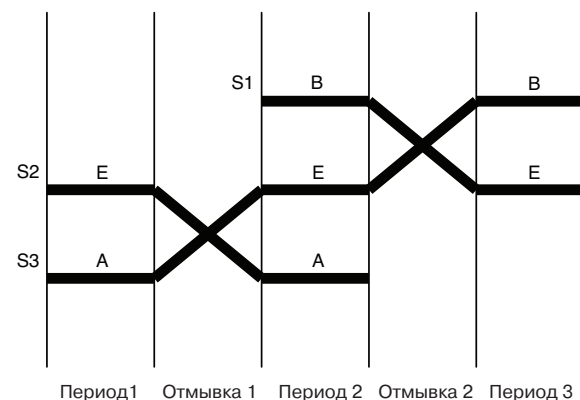
Проведено открытое рандомизированное исследование I фазы трех препаратов в одинаковой дозе (перекрестный дизайн с тремя периодами, тремя последовательностями, периоды отмывки – по 7–10 дней). Критерии включения: мужчины и женщины 18–55 лет европеоидной расы с индексом массы тела (ИМТ) 19–28 кг/м², подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Женщины детородного возраста должны были иметь отрицательный тест на беременность и в течение 30 дней до исследования использовать эффективный метод контрацепции.

Тестируемый продукт

Эффективность таблеток ибупрофена, покрытых оболочкой (МИГ®) для перорального назначения сравнивали с двумя референсными препаратами ибупрофена: Нурофен® форте (ибупрофен 400 мг; таблетки, покрытые оболочкой) и Мигранин® (ибупрофен 400 мг; таблетки, покрытые оболочкой). Тесты на растворимость были проведены в фармакоаналитической лаборатории «Labor GmbH» (Баден, Австрия) с использованием HPLC-UV технологии.

Рис. 1. Распределение субъектов в соответствующую последовательность в ходе исследования:

S – последовательность; А – субъекты, получающие препарат Нурофен® форте; В – субъекты, получающие препарат Мигранин®; Е – субъекты, получающие препарат МИГ®.



*В Германии препарат зарегистрирован под торговым наименованием Eudorlin® extra.

Таблица 1. Демографические характеристики субъектов исследования

Параметр	Последовательность терапии	N	Среднее значение	Стандартное отклонение, SD	Медиана	Размах
Возраст, годы	BE	20	23,9	3,65	23,50	20; 35
	EA	20	25,1	5,01	24,00	20; 39
	AEB	20	27,8	6,57	26,50	20; 45
Масса тела, кг	BE	20	68,3	10,74	69,50	50; 90
	EA	20	67,7	9,54	68,50	49; 82
	AEB	20	67,9	10,48	68,00	52; 87
ИМТ, кг/м ² *	BE	20	22,8	2,40	23,00	19; 27
	EA	20	22,9	2,29	23,00	19; 27
	AEB	20	22,2	2,67	22,00	19; 27
	Последовательность терапии	N	женщины		мужчины	
			абс.	%	абс.	%
Пол	BE	20	7	35,0	13	65,0
	EA	20	6	30,0	14	70,0
	AEB	20	6	30,0	14	70,0

Примечание. Демографические и другие исходные характеристики субъектов представлены в зависимости от последовательности назначаемой терапии (популяция субъектов для анализа фармакокинетики; n=60). «А» – препарат Нурофен® форте, «В» – Мигранин®, «Е» – МИГ®.

*Значение вычисляется исходя из измерений роста (в м) и массы тела (в кг).

Таблица 2. Фармакокинетические показатели

Показатель	Последовательность терапии	Препарат	Среднее значение	Стандартное отклонение, SD	Коэффициент вариации, CV (%)	Геометрическое среднее значение
AUC _{0-t(last)} , мкг/мл×ч	AE/EA	Нурофен® форте	117,00	31,94	27,3	113,4
		МИГ®	119,79	29,04	24,2	116,6
	EB/BE	Мигранин®	115,21	21,83	19,0	113,1
AUC _{0-∞} , мкг/мл×ч	AE/EA	Нурофен® форте	117,38	32,01	27,3	113,8
		МИГ®	120,15	29,07	24,2	117
	EB/BE	Мигранин®	115,57	21,84	18,9	113,5
C _{max} , мкг/мл	AE/EA	Нурофен® форте	32,92	8,29	25,2	31,83
		МИГ®	36,62	6,16	16,8	36,11
	EB/BE	Мигранин®	30,87	6,31	20,4	30,25
t _{1/2} , ч	AE/EA	Нурофен® форте	35,94	6,3	17,5	35,41
		МИГ®	2,52	0,44	17,6	2,495
	EB/BE	Мигранин®	2,55	0,42	16,6	2,522
		МИГ®	2,50	0,33	13,1	2,478
		МИГ®	2,66	0,79	29,8	2,583
			Среднее значение	Стандартное отклонение, SD	Коэффициент вариации, CV (%)	Медиана
t _{max} , ч	AE/EA	Нурофен® форте	1,82	1,05	57,9	1,50
		МИГ®	1,14	0,67	59,1	1,00
	EB/BE	Мигранин®	1,78	0,97	54,5	1,75
		МИГ®	1,13	0,80	71,1	0,75

Примечание. Фармакокинетические данные по парам сравниваемых препаратов (популяция субъектов для анализа фармакокинетики, n=60). «А» – Нурофен® форте, «В» – Мигранин®, «Е» – МИГ®. SD – стандартное отклонение, CV – коэффициент вариации.

Протокол исследования

Перекрестный дизайн с тремя последовательностями позволил провести следующие сравнения: 1) субъектов, которые в течение 1-го или 2-го периода получали Нурофен® форте (А), сравнивали с субъектами, получавшими в течение этих же периодов препарат МИГ® (Е; последовательность – АЕ/ЕА); 2) субъектов, получавших в течение 2-го или 3-го периода Мигранин® (В), сравнивали с субъектами, которые в течение этих же периодов получали МИГ® (Е; последовательность – ЕВ/ВЕ). Исследование включало три периода терапии, разграниченные периодом отмычки от 7 до 10 дней (рис. 1). Не менее чем за 12 ч до очередного периода терапии субъекта помещали в центр исследования. Между 8:00 и 9:00 (нулевая временная точка) после не менее чем 10-часового ночного перерыва в приеме пищи субъекты получали 400 мг ибупрофена. Пробы крови (по 6,0 мл) брали у всех субъектов за 12 мин до и через 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 1,75; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 16,0 и 24,0 ч после приема препарата. За субъектами наблюдали в общей сложности

36 ч (12 ч до и 24 ч после приема препарата). Пробы крови помещали в пробирки с гепарином, немедленно охлаждали в ледяном контейнере и центрифугировали со скоростью 3500 об/мин до получения плазмы. После центрифугирования плазму гомогенизировали, и пробирки замораживали до -20°C.

Клиническое обследование

В период скрининга были собраны персональные данные, история болезни, данные физического исследования (рост, масса тела, ЭКГ), показатели жизненно важных функций (артериальное давление – АД, частота сердечных сокращений – ЧСС, температура), получены результаты лабораторных тестов. В течение каждого периода терапии фиксировали показатели жизненно важных функций и нежелательные явления (НЯ). Параметры клинической безопасности включали общее медицинское обследование, измерение ЧСС и АД в положении сидя, документированные НЯ. Лабораторная оценка безопасности – биохимический анализ крови, гематология, анализ мочи, тест на

беременность, серологические маркеры вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С, тест на алкоголь. В течение 7 дней после последнего получения пробы крови повторно проводили ЭКГ, лабораторное и физикальное обследование.

Аналитический метод и хроматографическая система

Измерения проводили в соответствии с принципами GLP [4]. Процедура валидации и критерии были основаны на правилах FDA [5] и принципах ICH Consensus Guidelines. Перед началом исследования валидация метода была выполнена с помощью документирования специфичности, линейности, предела определения, а также точности. Кроме того, был определен процент извлечения ибупрофена из плазмы крови и изучена его стабильность. Для валидации во время исследования каждый набор для хроматографирования содержал образцы для расчета стандартных кривых, образцы для контроля качества и пробы крови субъектов. Набор измерений принимался, если не больше, чем два из шести контрольных образцов были за пределами 15% от номинального значения.

Количественное определение содержания ибупрофена проводили с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектором [6]. Разделение проводили на персональном хроматографе «Merck-Hitachi L-7485» при экстинкции 225 нм и эмиссии 290 нм.

Условия хроматографирования: аналитическая колонка – Luna C-18 (2) («Phenomenex», 5 мкм, 50×2,0 мм); подвижная фаза – 0,02 М фосфорная кислота : метанол (35:65); скорость потока подвижной фазы – 1,0 мл/мин.

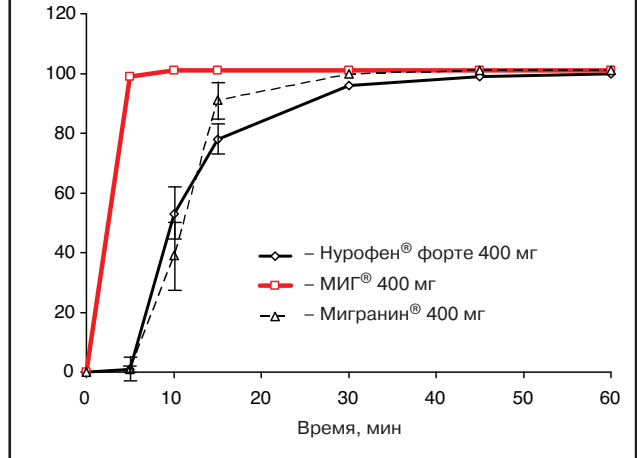
Объем анализируемого образца составил 250 мкл, подвергнувшись анализу пробу вводили с помощью микрошприца в петлю инжектора хроматографа объемом 10 мкл. Метод был валидизирован между 0,200 и 75,0 мкг/мл. При таких условиях время удерживания вещества составило 1,5 мин. В контрольных образцах плазмы в интересующем временном интервале какие-либо пики отсутствовали.

Метод продемонстрировал приемлемую линейность в диапазоне концентраций от 0,200 до 75,0 мкг/мл ($r \geq 0,99$; $n=8$). Пределом определения являлись шумы базовой линии, составившие 0,206 мкг/мл. *Специфичность:* в контрольном образце плазмы в интервале, соответствующем времени удерживания ибупрофена (1,5 мин), не обнаружено интерферирующих пиков, принадлежащих эндогенным соединениям. Точность измерений между сериями была 9,96% для 0,500 мкг/мл и 6,35% – для 63,8 мкг/мл. Точность внутри серии была между 1,56% для 0,206 мкг/мл и 5,83% – для 75,0 мкг/мл. Систематическая ошибка (bias) для определения ибупрофена была выражена как процент отклонения наблюдаемой плазменной концентрации от теоретической концентрации (0,5; 5,51 и 63,8 мкг/мл). Систематическая ошибка колебалась от 1,3% (0,500 мкг/мл) до 4,5% (5,51 мкг/мл). Для определения степени извлечения по площадям пиков проводили калибровку с использованием стандартных образцов с концентрациями 0,5; 5,51 и 63,8 мкг/мл, эти данные сопоставлялись с результатами, полученными после непосредственного введения водных растворов вышеперечисленных концентраций. Средняя степень извлечения ибупрофена из спайкованной плазмы составила 92,2%.

Статистика

Размер выборки был основан на оценке интраиндивидуальной вариабельности 26%, полученной в предыдущем исследовании биодоступности препарата МИГ® (отчет о клиническом исследовании ВСВе/02/Ибу-BV-001), и данных работы Blume и Mutschler [7]. Для 36 субъектов (2×18) мощность для обнаружения биоэквивалентности составляла 96% в предположении истинного отношения показателя 0,95 и 98% – в предположении истинного отношения

Рис. 2. Результаты теста на растворимость. Тест на растворимость таблеток МИГ® 400 мг (тестируемый препарат, красная линия) в сравнении с препаратом Нурофен® форте 400 мг (препарат сравнения 1, черная линия) и препаратом Мигранин® 400 мг (препарат сравнения 2, черная прерывистая линия).



1,05 (вычисления основаны на пределах эквивалентности 0,75 и 1,33). Поскольку биоэквивалентность нужно было показать по сравнению с двумя референсными препаратами, объем выборки был скорректирован как 3×18 (54) субъектов. Поэтому 60 добровольцев были включены с учетом 10% возможного выбывания (6 субъектов).

Статистические расчеты выполнены с использованием «SAS 8.2» [8]. Первичные фармакокинетические показатели после логарифмического преобразования (мультипликативная модель) сравнивались методом дисперсионного анализа (ANOVA) со следующими факторами: последовательность, субъекты (расположенные в последовательности), период и препарат на основе общей линейной модели. Для оценки биоэквивалентности 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношений показателей AUC_t (рассчитывается методом трапеций), AUC_{∞} (рассчитывается как сумма AUC_t и экстраполируемой области, которая оценивается с использованием последней измеренной концентрации [$C_{(last)}$] и периода полувыведения по следующей формуле: [$C_{(last)} \times t_{1/2} / \ln 2$]) и C_{max} (непосредственно получается по имеющимся измерениям) ибупрофена были вычислены, используя логарифмически трансформированные данные. Заключение о биоэквивалентности делалось, если рассчитанные 90% ДИ были в пределах 0,80–1,25 для AUC_t и 0,75–1,33 для C_{max} . Зафиксированы возможные побочные эффекты при приеме исследуемого лекарственного средства и любые НЯ. Время достижения максимальной плазменной концентрации (t_{max}) непосредственно получено из измеренных значений концентрации и сравнивалось с помощью двухвыборочного критерия Уилкоксона. Период полувыведения ($t_{1/2}$) был оценен по измеренным концентрациям, относящимся к терминальной фазе, с помощью линейной регрессии логарифмически преобразованных данных для каждой индивидуальной фармакокинетической кривой.

Результаты

Демография и базовые характеристики

Исследование проведено в период между 3 февраля и 8 марта 2007 г. Были скринированы 86 добровольцев, из которых 60 (41 мужчина и 19 женщин) были включены в исследование, рандомизированы для изучения фармакокинетики и безопасности препаратов. Во время исследования зафиксировано три нарушения протокола (популяция «по протоколу» включала 57 субъектов). У 1 субъекта отсутствовала маркировка двух проб крови, другие 2 добровольца пропустили по меньшей мере 1 визит. В табл. 1

Рис. 3. Кривые концентрации препарата в плазме крови после приема МИГ® в сравнении с Нурофеном®.

Геометрическая средняя кривая зависимости от времени плазменной концентрации ибупрофена; перекрестный дизайн МИГ® – Нурофен® (популяция для фармакокинетического анализа; n=60).

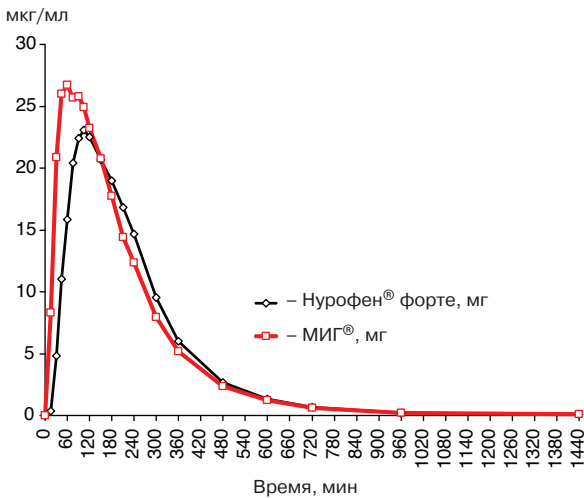
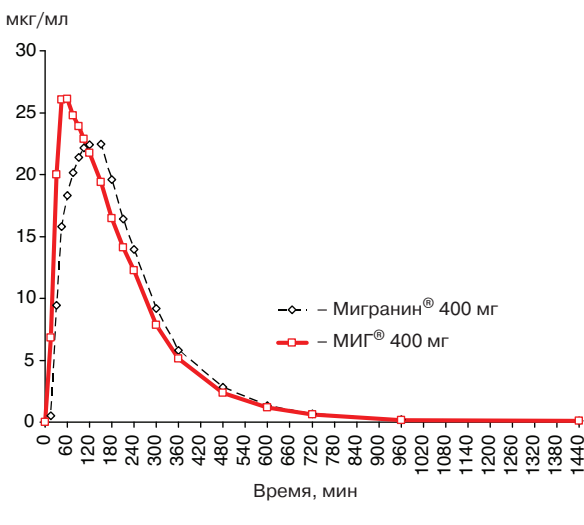


Рис. 4. Кривые концентрации препарата в плазме крови после приема МИГ® в сравнении с Мигранином®.

Геометрическая средняя кривая зависимости от времени плазменной концентрации ибупрофена; перекрестный дизайн МИГ® – Мигранин® (популяция для фармакокинетического анализа; n=60).



представлены характеристики популяции субъектов, включенных в анализ фармакокинетики в зависимости от последовательности получения препаратов.

Тест «Растворение»

Результаты теста на растворимость представлены на рис. 2. Были проанализированы образцы трех сравниваемых препаратов (всего 504 образца для разных временных точек). Во всех протестированных образцах высвобождение действующего вещества находилось в интервале от 0% до 104%. Наиболее быстро ибупрофен высвобождался из препарата МИГ®: в течение 5 мин (высвобождалось 99% ибупрофена). Подобная степень высвобождения наблюдалась у Нурофен® форте через 45 мин (99%) и у препарата Мигранин® через 30 мин (100%).

Фармакокинетика

В табл. 2 указаны фармакокинетические показатели для популяции субъектов (n=60). Табл. 3 иллюстрирует статистический анализ. Показатели площади под кривой «кон-

Таблица 3. Статистический анализ для показателей $AUC_{0-t(last)}$, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max}

Показатель	Отношение	Оценка	90% ДИ
$AUC_{0-t(last)}$	E/A	1,0241	[0,9959; 1,0531]
	E/B	1,0058	[0,9700; 1,0430]
$AUC_{0-\infty}$	E/A	1,0240	[0,9958; 1,0529]
	E/B	1,0060	[0,9704; 1,0430]
C_{max}	E/A	1,1084	[1,0542; 1,1852]
	E/B	1,1732	[1,1058; 1,2447]
t_{max}	E-A	-0,6250	[-0,8750; -0,3750]
	E-B	-0,6875	[-1,000; -0,3750]

Примечание. Статистический анализ по парам препаратов (популяция для анализа фармакокинетики, n=60). «А» – Нурофен® форте, «В» – Мигранин®, «Е» – МИГ®.

центрация–время» ($AUC_{0-t(last)}$ и $AUC_{0-\infty}$) были сходными при сравнении препаратов МИГ® с Нурофен® форте и МИГ® с Мигранином®. Оценки отношений показателей АС были близки к 1,00; 90% ДИ для всех сравнений были в пределах допустимого диапазона – 0,80–1,25.

При сравнении МИГ® с Нурофен® форте средние значения показателей максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) ибупрофена статистически значимо различались: 36,92 и 32,92 мкг/мл соответственно ($p=0,0014$); при сравнении препаратов МИГ® и Мигранин® средние значения C_{max} также различались статистически значимо: 35,94 и 30,87 мкг/мл соответственно ($p<0,0001$). Тем не менее рассчитанные 90% ДИ для обоих сравнений были в предписанных пределах 0,75–1,33 (расширенный диапазон), и даже в пределах обычного допустимого диапазона – 0,8–1,25.

Время достижения максимальной концентрации в крови (t_{max}) для препарата МИГ® варьировало от 0,25 до 3,5 ч, а для препаратов Нурофен® форте и Мигранин® – от 0,5 до 5 ч. Различие в t_{max} для препаратов МИГ® и Нурофен® форте было статистически достоверным (1,14 против 1,82 ч; $p<0,0001$), аналогичный результат был получен при сравнении t_{max} препаратов МИГ® и Мигранин® (1,13 против 1,78; $p=0,0031$).

В качестве дополнительного показателя было оценено время полувыведения ($t_{1/2}$) сравниваемых препаратов. Среднее $t_{1/2}$ полувыведения было сходным для всех препаратов и составило 2,52 ч для Нурофен® форте, 2,5 ч – для Мигранин® и незначительно выше для МИГ® (2,55 или 2,66 ч при сравнении с препаратами Мигранин® и Нурофен® форте соответственно).

Геометрические средние кривые концентрации препарата МИГ® в плазме крови в сравнении с референсными препаратами – Нурофен® форте и Мигранин® – были достаточно близки, при этом чуть более высокие и ранние геометрические средние значения максимальных концентраций были продемонстрированы препаратом МИГ® (рис. 3, 4).

Безопасность

За время проведения исследования из 60 включенных в исследование субъектов (популяция безопасности) 14 человек сообщили о 20 НЯ: 6 субъектов – после лечения препаратом МИГ®, 6 – Нурофен® форте и 4 – после приема препарата Мигранин®. Только 1 НЯ было расценено как возможно связанное с исследуемым препаратом – головная боль, развившаяся после приема препарата Мигранин®. Как несвязанные с исследуемыми препаратами были расценены 19 НЯ; в 2 случаях связь была расценена как маловероятная.

Обсуждение

Результаты данного исследования демонстрируют, что однократный прием препарата МИГ® создает системное воздействие в течении 24 часового периода, оцененное на основании показателя АС, сходное с создаваемым референсными препаратами – Нурофен®

форте и Мигранин®. Однако C_{max} у препарата МИГ® выше и время достижения t_{max} меньше, чем у обоих референсных препаратов, что свидетельствует о более быстрой абсорбции тестируемого препарата (см. рис. 3, 4). Эти результаты согласуются с данными исследования растворимости, в котором наблюдалось более быстрое высвобождение ибупрофена из тестируемого препарата. Все результаты сравнения фармакокинетических показателей находились в пределах допустимого диапазона в соответствии с рекомендациями ЕМЕА по биоэквивалентности. Требовалось продемонстрировать, что 90% ДИ для отношений $AUC_{0-t(last)}$, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} лежат в пределах принятого диапазона 80–125%, в то время как t_{max} должна быть в пределах клинически допустимых диапазонов.

Принятый диапазон пиковых плазменных концентраций (C_{max})

В проведенных ранее клинических исследованиях и регистрах показано, что ибупрофен при использовании в обычных небольших дозах обладает низкой острой и хронической токсичностью [2]. В 15 двойных слепых рандомизированных исследованиях побочные эффекты после однократного приема ибупрофена в разных дозах были равномерно распределены при применении всех тестируемых доз [9]. Из 707 пациентов 13 (1,8%) сообщили о побочных эффектах, 4 из них – о гастроинтестинальных. На основании результатов большого числа ранее проведенных исследований биоэквивалентности, в которых сравнивались генерики ибупрофена 400 мг с референсным препаратом (в большинстве случаев Бруфен 400 мг) [7], в данном протоколе предусматривалось заключение о биоэквивалентности, если 90% ДИ для отношений этого

показателя лежит в пределах 75–133%. Для большинства генериков значение C_{max} существенно различалось – от 28,7 (Мотрин®) до 43,3 (Ибупрофен 400® Stada). В данном исследовании 90% ДИ для отношений C_{max} оказался в пределах расширенного диапазона 75–133%, но также и в общепринятых пределах биоэквивалентности 80–125%, что согласуется с результатами других исследований [7], включая недавно опубликованный отчет [10].

Скорость и степень всасывания (C_{max} и t_{max})

Быстрое высвобождение ибупрофена в ЖКТ после перорального приема важно для быстрого купирования боли [11]. Это важно также, поскольку отсроченное начало действия препарата опасно из-за возможной передозировки вследствие повторного приема. Анальгетический эффект ибупрофена коррелирует с его сывороточной концентрацией, поэтому быстрая абсорбция препарата необходима для быстрого начала действия. Достигающая практически 100% проницаемость мембран делает растворимость таблеток процессом, определяющим скорость абсорбции [12]. Быстрое купирование боли приводит к большей удовлетворенности пациентов и меньшей опасности повторного приема препарата из-за недостаточности быстрого действия.

Как показано в настоящем исследовании таблетки препарата МИГ® быстро растворяются (*in vitro*) приводя к высвобождению 99% ибупрофена уже через 5 мин. Эти данные согласуются с наблюдаемыми в этом исследовании результатами сравнения пиковой концентрации и времени достижения пиковой концентрации препарата в плазме крови. Тем не менее, эти различия остаются в допустимых пределах и не ставят под сомнение биоэквивалентность сравниваемых препаратов.

**ЕСЛИ
БОЛИТ
ГОЛОВА -**

Особые
свойства
таблетки*



МИГ И ГОЛОВА НЕ БОЛИТ!

Сделано в Германии!

Рег. №: ЛП002211 от 03.11.2006

Koch U.: Ibuprofen: Criterion; onset of efficacy, Die PTA in der Apotheke, Jg. 31 (2002), p. 50–52; Göres E, Mohrig A, and Kossowicz J.: Comparison of ibuprofen preparations, Deutsche Apotheker Zeitung, Vol. 143, No 37 (2003), p. 107–109
P. Bramlage and Adrian Goldts: Bioequivalence study of three ibuprofen formulations after single dose administration in healthy volunteers / BMC Pharmacology 2008, 8:18



Заключение

Статистический анализ основных показателей позволяет сделать вывод о терапевтической эквивалентности трех форм ибупрофена – препаратов МИГ[®], Нурофен[®] форте и Мигранин[®]. Значения 90% ДИ при парном сравнении основных показателей были в пределах допустимых границ. При этом у препарата МИГ[®] пик концентрации в плазме оказался в среднем выше, и время наступления пиковой концентрации в среднем меньше, чем у референсных препаратов, что соответствует более быстрому купированию боли препаратом МИГ[®]. Все три препарата хорошо переносились. Единственное НЯ было отмечено у 1 субъекта после приема Мигранина[®].

Литература

1. The story of ibuprofen [<http://www.ibuprofen-foundation.com/>].
2. Frolich JC, Fricker RM. Pain therapy and analgetics-antipyretics (Nonsteroidal antirbeumatic drugs – NSAR). In *Praktische Arzneitherapie 4th edition*. Eds. by: Fr_lich JC, Kirch W. Heidelberg: Springer; 2006; 675–706.
3. Note for Guidance on the Investigation Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98).
4. GLP: Principles of Good Laboratory Practice as specified by national.

5. German Chemicals Law, Annex 1, 20 June 2002) and international (OECD, Paris, 1998; EC Directive 2004/10/EC, 11. February 2004.
6. Sochor J, Klimes J, Sedlacek J, Zabradnicek M. Determination of ibuprofen in erythrocytes and plasma by high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1995; 13 (7): 899–903.
7. Blume H, Mutschler E. Biooquivalenz, Qualitätsbewertung wirkstoffgleicher Fertigarzneimittel Frankfurt/Main – Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag; 1996.
8. SAS8.2: SAS[®] software. In Release 8.2 edition Cary NC: SAS Institute Inc; 2001.
9. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pbarmacotherapy* 1992; 12 (5): 403–7.
10. Bienert A, Szkutnik-Fiedler D, Dyderski S et al. Comparative bioavailability study of two ibuprofen preparations after oral administration in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung* 2006; 56 (9): 647–51.
11. Laska EM, Sunshine A, Marrero I et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40 (1): 1–7.
12. Newa M, Bbandari KH, Kim JO et al. Enhancement of solubility, dissolution and bioavailability of ibuprofen in solid dispersion systems. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2008; 56 (4): 569–74.

— * —

Издательство «Медиа Медика»



«Consilium Medicum»
 • для практикующих врачей
 • 12 номеров в год
 • каждый номер посвящен различным разделам медицины
 • тираж 55 000 экз.



«Гинекология»
 • для акушеров-гинекологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор В.Н.Прилепская
 • тираж 15 000 экз.



«Современная Онкология»
 • для онкологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.В.Поддубная
 • тираж 5 000 экз.



«Справочник Поликлинического Врача»
 • для врачей поликлиник
 • 15 номеров в год
 • тираж 45 000 экз.



«Болезни сердца и сосудов»
 • для кардиологов, терапевтов, неврологов, эндокринологов и ангиохирургов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Кардиологический вестник»
 • для кардиологов
 • 2 номера в год
 • гл. редактор Е.И.Чазов
 • тираж 3 000 экз.



«Психиатрия и Психофармакотерапия»
 • для психиатров и психофармакологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор П.В.Морозов
 • тираж 35 000 экз.



«Обзорение психиатрии и мед. психологии им. Бехтерева»
 • для психиатров и неврологов
 • 4 номера в год
 • самый старый журнал по психиатрии (с 1896 г.)
 • тираж 10 000 экз.



«Психические расстройства в общей медицине»
 • для психиатров и терапевтов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
 • тираж 10 000 экз.



«Системные гипертензии»
 • для кардиологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.Е.Чазова
 • тираж 20 000 экз.



«Участковый Терапевт»
 • для врачей поликлиник
 • 10 номеров в год
 • тираж 35 000 экз.



«Инфекции и антимикробная терапия»
 • для клинических фармакологов стационаров, специалистов по антимикробной химиотерапии
 • 4 номера в год
 • гл. редактор С.В.Яковлев
 • тираж 15 000 экз.



«Consilium Provisorum»
 • для провизоров, рассылка по аптекам России
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)
 • для провизоров и фармацевтов
 • 12 номеров в год
 • тираж 50 000 экз.



SPA&Salon
 • для специалистов Beauty сервиса, SPA-салонов и т.д.
 • 4 номера в год
 • 10 000 экз.



«Массаж. Эстетика тела»
 • для профессиональных массажистов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



Dental Tribune
 Стоматологическая газета (лицензионный проект)
 • для стоматологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор Э.А.Базикиан
 • тираж 15 000 экз.



Roots
 Стоматологический журнал по проблемам эндодонтии (лицензионный проект)
 • для стоматологов
 • 4 номера в год



Хирургия – 2 номера



Педиатрия – 2 номера



Болезни органов дыхания – 1 номер



Гастроэнтерология – 2 номера



Дерматология – 2 номера



Неврология – 2 номера

Приложения к журналу «Consilium Medicum». Ежегодно выходят приложения по следующим тематикам:

Тираж приложений – 20 000 экз, аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)

Мощная защита от повторного инсульта

пациентов, перенесших
ишемический инсульт
или транзиторную
ишемическую атаку



**ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
В ПРОФИЛАКТИКЕ
ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА**



Представительство компании Берингер Ингельхайм:
117049 Москва, ул.Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 (495) 411-78-01, факс: +7 (495)411-78-02

Агренокс®

КАПСУЛЫ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Ацетилсалициловая кислота (25 мг) + дипиридамола замедленного высвобождения (200 мг)

Регистрационный номер: ЛСП-001959/07 от 07.08.07
Подробная инструкция о препарате изложена в инструкции по применению.
Имеются противопоказания.