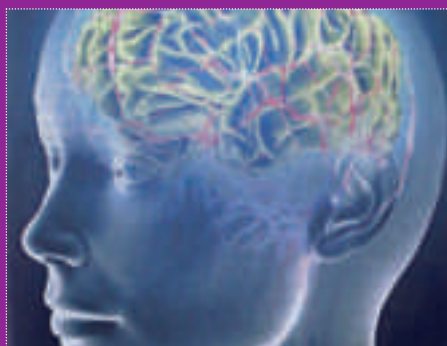


CONSILIUM MEDICUM

Приложение к журналу Consilium Medicum



НЕВРОЛОГИЯ ^{№1} 2010

РЕВМАТОЛОГИЯ

Тромболитическая терапия ишемического инсульта

Невропатия лицевого нерва: врачебная тактика

**Антиоксиданты в лечении
цереброваскулярной патологии**

Мигрень: комплексная профилактическая терапия

**Критерии диагностики и возможности лечения
астенических расстройств**

Боль. Стратегия терапии

**Когнитивные нарушения на фоне
метаболического синдрома**

Психосоматические проблемы в гастроэнтерологии

Инсомния. Как помочь пациенту

Проблемы нейрореабилитации

**Оценка терапевтической эффективности
нестероидных противовоспалительных препаратов**

**Возможности терапии ревматических
воспалительных заболеваний**

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/РЕВМАТОЛОГИЯ №1 (2010)

Директор издательства
С.А. Дроздовская

Главный редактор издательства
П.В. Морозов

Главный редактор журнала
Б.А. Филимонов

Научный редактор
А.В. Шухова

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: samoilina@con-med.ru

Генеральный директор
А.Ю. Борисов

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.
Зарегистрирован в Государственном комитете Российской
Федерации по печати.
Reg. 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. ©2010 «Медиа Медика»

Вольтарен®
Диклофенак



СВОБОДА ВАШИХ ДЕЙСТВИЙ

 **NOVARTIS**

ООО «Новартис Фарма»: 119020, Москва, ул. Садовническая, д. 89, стр. 2;
тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1288; www.novartis.ru

© № 01388005, П № 01388005, П № 01388004, П № 01388001

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

СОДЕРЖАНИЕ

Острая неврология

Тромболитическая терапия ишемического инсульта Д.Р.Хасанова	4
---	----------

Терапевтическая неврология

Невропатия лицевого нерва С.П.Маркин	10
--	-----------

Дисфункции эндотелия и применение антиоксидантов при цереброваскулярных заболеваниях М.В.Путилина	15
---	-----------

Хроническая скелетно-мышечная боль в спине Е.В.Подчуфарова	18
--	-----------

Эффективность препарата Вазобрал в комплексной терапии мигрени Е.В.Екушева, Е.Г.Филатова	26
--	-----------

Пограничные психоневрологические расстройства

Особенности терапии астенических расстройств М.В.Путилина	30
---	-----------

Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом В.Н.Шишкова	36
---	-----------

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: эффективность терапии дулоксетином Г.М.Дюкова, А.П.Погромов, М.Л.Леонова	43
---	-----------

Современная терапия инсомнии: роль зопиклона К.Н.Стрыгин, Я.И.Левин	48
---	-----------

Нейрореабилитация

Реабилитация больных с острым нарушением мозгового кровообращения С.П.Маркин	53
--	-----------

Болевые синдромы

Диагностика и лечение вертеброгенной шейной радикулопатии О.С.Левин	59
---	-----------

Периартрит плечевого сустава – современные пути лечения Н.А.Хитров	65
--	-----------

Помощь пациенту с острой болью в спине – проблемы эффективности и безопасности лечения П.Р.Камчатнов, А.В.Чугунов, Х.Я.Умарова	71
--	-----------

Болевой синдром в шее: взгляд ревматолога Н.А.Шостак, Н.Г.Правдюк	75
---	-----------

Рациональная фармакотерапия

Возможности выбора лекарственной терапии при нейропатических болевых синдромах П.Р.Камчатнов	79
--	-----------

Эффективность применения нимесулида в терапии дорсопатий М.Н.Шаров, О.Н.Фищенко	84
---	-----------

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов: что нужно учесть? А.В.Наумов, М.М.Шамуилова, П.А.Семенов, О.И.Мендель	87
--	-----------

Возможности Ремикейда в ревматологической практике Н.В.Чичасова	91
---	-----------

Лечение абוזусной головной боли: применение препарата Катадолон (флупертин) в качестве альтернативного анальгетика М.В.Наприенко, Е.Г.Филатова	99
--	-----------

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

Редакционный совет журнала Consilium Medicum по ревматологии

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

Тромболитическая терапия ишемического инсульта

Д.Р.Хасанова

Казанский государственный медицинский университет;
Межрегиональный клинично-диагностический центр

Проблема церебрального ишемического инсульта (ИИ) сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость, связанную с частотой его развития и высоким процентом инвалидизации и смертности. ИИ обусловлен уменьшением кровотока – гипоперфузией (чаще за счет полной или частичной окклюзии крупных или мелких артерий) в определенной зоне мозга с формированием ограниченного инфаркта. В той части мозга, в которой скорость кровотока ниже 15–10 мл/100 г/мин, уже в первые 6–8 мин происходят необратимые изменения – так называемая «ядерная» зона ишемии. Вокруг ядра находится большая по объему область «ишемической полутени», или пенумбры, с кровотоком до 50–20 мл/100 г/мин, которая может сохранять жизнеспособность в среднем от 3 до 6 ч. Восстановление перфузии в зоне пенумбры в течение временного периода – терапевтического окна, дает возможность сохранить функцию определенной части мозговой ткани в этой области и, соответственно, уменьшить степень развития неврологического дефицита [1]. Основным способом восстановления кровообращения (реперфузии) в ишемизированной зоне мозга является реканализация окклюзированного сосуда. Понимание механизмов ишемического повреждения позволяет подходить к вопросу оказания помощи с позиции значимости временного фактора в развитии необратимых изменений в зоне сниженного кровотока, определяет поиск способов «удлинения» терапевтического окна, не менее актуально выявление наиболее оптимальных способов реканализации.

Терапия

Тромболитическая терапия (ТЛТ) – единственный метод специфического лечения ИИ с установленной высокой степенью доказательности, приводящий к реканализации и дающий полную физическую независимость у 1 дополнительного больного из 10 пролеченных [2]. ТЛТ при ИИ в странах Западной Европы проводится в среднем у 4% больных с ИИ, в специальных центрах с инсультными блоками – около 15%, в США – до 18%, в Японии в среднем имеет место до 4 тыс. тромболитизисов в год. В развитых странах метод вошел в рутинную практику стандартов ведения ИИ. С формированием системы оказания помощи больным с инсультом и развертыванием сети специализированных сосудистых центров в Российской Федерации практика ТЛТ постоянно увеличивается. Ее эффективность зависит от оснащенности лечебного учреждения, организации оказания помощи, в первую очередь скорейшей транспортировки больного в стационар, быстрой и слаженной работы инсультной команды с минимизацией времени «от двери до иглы» и четкости представлений о применяемых технологиях.

Виды

Различают следующие виды тромболитической терапии: *медикаментозная* – системный внутривенный (ВВ) тромболитизис, внутриартериальный (ВА) селек-

тивный тромболитизис с внутриартериальным введением фибринолитика (медикаментозный ВА тромболитизис) и с использованием механических устройств для реканализации (аспирационный катетер, устройства Penumbra, Catch, Merci Retrieval System, ультразвуковая деструкция тромба и т.д.). Применяются и комбинации медикаментозных и механических технологий.

Алтеплаза (Актилизе)

Единственным препаратом, разрешенным для проведения ВВ ТЛТ, является рекомбинантный тканевый активатор плазминогена – алтеплаза (rt-PA). При системной ТЛТ препарат применяется внутривенно в первые 3 ч от появления первых симптомов инсульта в дозе 0,9 мг на 1 кг массы тела пациента, при этом 10% rt-PA вводят болюсно, остальную дозу – в течение 60 мин. Эта схема выработана на базе сравнительной оценки результатов многоцентровых исследований и продемонстрировала свою максимальную эффективность. Другие тромболитики при системном введении не подтвердили необходимой степени безопасности или успешности в лечении острой ишемии мозга.

В 1996 г. rt-PA одобрен к применению при ТЛТ инсульта Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США, в 1999 г. – регулирующими организациями в Канаде, в 2002 г. – Европейским агентством по оценке лекарственных средств. Официальная история ТЛТ при ИИ в РФ начинается с 2005 г., когда Приказом от 21.03.05 №592-пр/05 Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития было введено новое показание для использования алтеплазы – лечение ИИ.

Доказательной базой эффективности в первую очередь является исследование NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group) [3], результаты которого показали, что в группе больных с ИИ, получавших rt-PA, на 30% было лучше функциональное восстановление (по модифицированной шкале Рэнкина – mRS), при этом частота геморрагических осложнений – внутримозговых кровоизлияний в группе rt-PA составила 6,4%, в группе плацебо – 0,6% ($p < 0,001$), а уровень летальности по результатам анализа не различался в сравниваемых группах и составил 17% в группе rt-PA и 21% – плацебо ($p = 0,3$). Через 6 и 12 мес зафиксированы значимо лучшие исходы в группе rt-PA. В то же время метаанализ международных многоцентровых исследований ECASS-I и ECASS-II (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study), ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke), NINDS убедительно показал, что эффективность ТЛТ тесно коррелирует со временем начала лечения [2]. Так, проведение ТЛТ на 0–90 мин клинической манифестации инсульта ассоциируется с максимально благоприятным исходом (увеличение количества благоприятных исходов в 2,8 раза); в интервале 90–180 мин – с благоприятным (в 1,5 раза). Узость

терапевтического окна – один из главных факторов, ограничивающих широкое применение ТЛТ при ИИ. Попытки расширения временного интервала предпринимались с 90-х годов прошлого столетия (исследования ECASS-I и ECASS-II, ATLANTIS). В исследовании ECASS-III показано, что при ТЛТ, проведенной в период 3–4,5 ч от первых проявлений инсульта, сохраняется вероятность благоприятного исхода без увеличения летальности [4].

Вывод был подтвержден информацией, поступившей в Международный регистр ТЛТ со сравнительной оценкой результатов ТЛТ в 3- и 4,5-часовом окне – SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatment for Stroke International Thrombolysis Register) [5] и внесен в изменения от 29 января 2009 г. в Рекомендации Европейской инсультной организации (European Stroke Organization, ESO). Эти результаты очень важны, однако удлинение терапевтического окна для ВВ ТЛТ до 4,5 ч означает лишь то, что появилось больше времени у больных, но отнюдь не у врачей и ТЛТ должна проводиться максимально быстро в максимально ранний период времени от начала ИИ.

Показания/противопоказания

Отбор на ТЛТ осуществляется на основании критериев протокола исследования NINDS. Показания для ВВ ТЛТ: клинический диагноз ИИ, возраст от 18 до 80 лет, время не более 3 ч от начала заболевания [3]. В Рекомендациях ESO указано, что при окклюзии основной артерии ТЛТ может проводиться за пределами 3-часового интервала, но четкости в определении верхних границ времени при этом нет [6]. В то же время имеются ограничения и противопоказания для ВВ ТЛТ.

В разряде противопоказаний выделяют ряд наиболее актуальных факторов, препятствующих проведению ТЛТ, одновременно идет поиск путей возможно разрешения проблем.

В первую очередь это касается временного фактора, лабораторных ограничительных показателей (например уровень глюкозы), ранних признаков инфаркта мозга, по данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ). Последние ассоциируются либо с дезинформацией относительно времени начала инсульта, либо с грубой гипоперфузией, приводящей к быстрым морфологическим изменениям мозгового вещества. Дискуссии вызывает и возрастное ограничение для ТЛТ, отношение пациентов к категории тяжелого или, наоборот, легкого инсульта. Многолетний опыт применения ТЛТ показал, что нет необходимости учитывать лабораторные данные, имевшие место до развития инсульта и поступления пациента в инсультный блок, на первый план выступает их коррекция непосредственно перед ТЛТ и поддержание необходимого уровня основных лабораторных показателей в ее процессе и в постреперфузионном периоде. Для снижения вероятности развития осложнений важным является прикроватный мониторинг базовых показателей в соответствии с протоколом ведения пациента.

Необходимо оценивать витальные функции и неврологический статус с оценкой по шкале NIHSS каждые 15 мин в процессе введения алтеплазы, каждые 30 мин в последующие 6 ч и каждый час до истечения 24 ч после введения. В обязательном порядке контролировать артериальное давление (АД) каждые 15 мин в первые 2 ч, каждые 30 мин в последующие 6 ч и каждый час до истечения 24 ч после введения тромболитика, измерять АД каждые 3–5 мин при систолическом АД выше 180 мм рт. ст. или диастолическом выше 105 мм рт. ст. и применять антигипертензивные препараты для поддержания его ниже этих пределов. Только после

снижения АД до цифр, соответствующих критериям, допустима ТЛТ. Следует мониторировать и корректировать уровень глюкозы в рекомендуемом диапазоне, проводить контроль международного нормализованного отношения, воздержаться от использования назогастральных зондов, мочевых и внутрисосудистых катетеров в 1-е сутки после ТЛТ. При наружных кровотечениях применять давящие повязки, следить за признаками появления крови в моче, кале, рвотных массах, соблюдать постельный режим и воздерживаться от еды в течение 24 ч. Из-за высокого риска геморрагических осложнений следует избегать назначения антиагрегантов и прямых антикоагулянтов в первые 24 ч после проведения ТЛТ, а при повышении АД, появлении сильной головной боли, тошноты или рвоты прекратить введение алтеплазы и срочно провести РКТ головного мозга.

Недопустимыми являются колебания АД. Нестабильность и высокие цифры АД при ТЛТ жестко связаны с геморрагической трансформацией ишемического очага [7, 8]. В то же время ряд противопоказаний для ТЛТ уходит в историю. Так, в Рекомендации ESO внесены коррективы к такому противопоказанию, как судорожный приступ в дебюте инсульта. Этот пункт можно опустить, и проведение тромболитика возможно, если есть уверенность, что эпилептический приступ являлся клинической манифестацией доказанного ИИ. Также в противопоказаниях к ТЛТ, вероятно, будут пересматриваться позиции ранее перенесенного инсульта в сочетании с сахарным диабетом. Имеются публикации об успешном тромболитике у пациентов старше 80 лет [9]. Однако следует подчеркнуть, что до изменений в принятых на сегодняшний день международных и федеральных рекомендациях и разрешительных позициях необходимо строго следовать принятым критериям, в первую очередь это касается сосудистых центров, начинающих приобретать опыт ТЛТ.

Критерии эффективности

Эффективность и успешность ТЛТ определяется клинической динамикой и развитием осложнений, в частности геморрагической трансформации (ГТ) очага. В соответствии с протоколом регистра тромболитика Safe Implementation of Treatment for Stroke (SITS) состояние пациентов (по шкале NIHSS, РКТ головного мозга) необходимо оценивать до проведения ТЛТ, через 24 ч, на 7-е сутки и через 3 мес после появления признаков заболевания [10]. Случаи улучшения состояния с уменьшением баллов по NIHSS на 3 и более пунктов через 1 сут после начала заболевания согласно протоколу исследования CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus by Ultrasound Trial) расцениваются как «драматическое улучшение» [11]. Конечные исходы оцениваются по mRS, согласно которой 0–1 балл соответствует благоприятному исходу, а 0–2 балла – выходу на независимость в повседневной жизни. Реканализация после проведения ВВ ТЛТ верифицируется на основании данных ультразвуковой транскраниальной доплерографии (УЗДГ) или транскраниального дуплексного сканирования (ДС) и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) или РКТ ангиографии. УЗДГ-мониторирование при оценке реканализации или реокклюзии оказывает дополнительное воздействие ультразвуком, улучшая эффект фибринолиза (при постоянном зондировании в диагностическом режиме 2 МГц) (рис. 1).

Подтверждение ГТ после ТЛТ осуществляется на основании данных РКТ или по результатам МРТ в режиме T2GRE.

Ранние ГТ, возникающие в интервале до 36 ч от начала проведения ТЛТ, связаны с реканализационной

Рис. 1. Реканализация М₁-сегмента левой СМА после ВВ ТЛТ тканевым активатором плазминогена с одновременным воздействием ультразвуком (постоянное зондирование в диагностическом режиме 2 МГц).

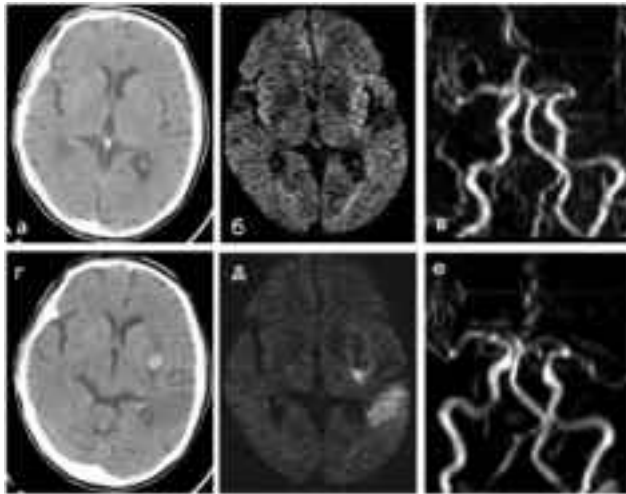
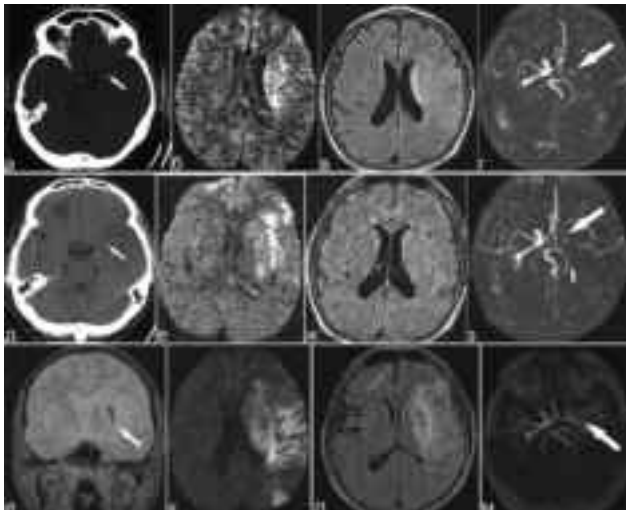


Рис. 2. Поздняя несимптомная ГТ (паренхимальная гематома 1-го типа) у пациента с безуспешной ВВ ТЛТ.



терапией. Поздние ГТ (развившиеся позднее 36 ч от дебюта заболевания) не связаны с ТЛТ (рис. 2).

ГТ определяются как симптомные, если развитие трансформации приводит к усугублению неврологической симптоматики на 4 балла и более по шкале NIHSS или смерти пациента [4]. Частота ГТ при ВВ ТЛТ по данным регистра SITS-MOST – 8,5%, ECASS-III – 2,4%. При проведении ВА ТЛТ согласно анализу 27 разных исследований в среднем составляет 9,5% [12], по данным PROACT II [13] – 10,2%.

Летальность при ВВ ТЛТ определена у 15,5% по SITS-MOST, в 7,7% по результатам ECASS-III. При ВА ТЛТ, по данным PROACT II, летальность составила 25,0% и установлена в 27,2% по результатам совокупной оценки Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke [12]. В случае развития потенциально опасного кровотечения введение алтеплазы должно быть прекращено. Необходимость в замещении факторов свертывания крови отсутствует вследствие короткого периода полувыведения алтеплазы.

Ведущим фактором, связанным с ГТ очага, является *время проведения* ТЛТ. Актуален вопрос, что может быть предиктором осложнений или, наоборот, залогом успешности ТЛТ, особенно в случаях выхода за пределы 3–4,5-часового терапевтического окна, когда при условии даже полной реканализации на первый план выступает реперфузионное повреждение с усугублением ишемического повреждения вещества мозга или формированием ГТ. Особую важность приобретает концепция ишемического очага с оценкой степени гипоперфузии в бассейне причинного сосуда, определяющей глубину и обратимость связанных с ней повреждений. Методами оценки перфузионных характеристик служат РКТ-перфузия и МРТ-перфузионно-взвешенный режим (PWI). Последней актуализируется в сочетании с определением диффузионно-взвешенного очага (диффузионно-взвешенный режим МРТ-DWI), в большей степени отражающего «ядерную» – необратимую зону ишемического поражения.

Прогностически благоприятной для ТЛТ считается ситуация, когда объем PWI или РКТ-перфузионного очага значительно превышает «ядерную» зону, формируя так называемое диффузионно-перфузионное несоответствие, или mismatch [14]. В многоцентровых исследованиях EPITHET, DEFUSE, DIAS II, TENECTEPLASE была показана успешность ВВ ТЛТ в пределах расширенного 6-часового терапевтического окна при учете МРТ PWI/DWI mismatch и было доказано получение лучших исходов после ТЛТ, основанной на данных показателя диффузионно-перфузионного несоответствия [15]. В то же время постоянно происходит определение наиболее объективного показателя для оценки mismatch в предикции успешной реперфузии. В исследованиях EPITHET, DEFUSE наиболее информативными и значимыми измеряемыми характеристиками перфузионных режимов РКТ и МРТ в оценке зоны гипоперфузии были определены показатели МРТ-PWI T_{max} (среднее время, необходимое любой из частиц для прохождения через ткань после их введения более 4 с) и MTT (mean transit time – среднее время, необходимое любой из частиц для прохождения через ткань после их введения более 10 с), что ассоциируется ксеноновым РКТ – CBF (cerebral blood flow – скорость поступления контрастирующего агента в исследуемую ткань, мл/100 г/мин) менее 20 мл/100 г/мин. При этом установлено, что лучшие исходы ТЛТ отмечались при определении объема очага по DWI менее 25 мл, а худшими респондерами оказались больные с DWI-зоной, превышающей 70 мл [16]. Важен вопрос о том, в какой мере реканализация соответствует реперфузии. Несмотря на то, что в том же исследовании EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial) выявлена корреляция реперфузии с реканализацией, отмечается, что именно реперфузия является предиктором успешности тромболитической терапии, а реканализация сама по себе не может быть независимым предиктором исхода [17].

Собственный опыт ТЛТ демонстрирует, что реканализация еще не есть реперфузия и даже при успешности первой, при условии поздней реканализации на исходе терапевтического окна или при большом очаге реперфузионное повреждение, сопровождающее реканализацию окклюзированного сосуда, может дать отрицательный эффект с развитием быстрого отека головного мозга, симптомной геморрагии, нередко с летальным исходом (рис. 3). Особенно это характерно для поздних эндovasкулярных вмешательств [18, 19]. В унисон собственным исследованиям появились публикации, указывающие на зависимость успешности исходов от времени реканализации при ВА ТЛТ [20].



Актилизе®
алтеплаза

«... для пациентов, прошедших курс лечения **Актилизе**, ~ на 30% повышается вероятность полного восстановления физической активности или сохраняются лишь минимальные нарушения в течение трех месяцев после перенесенного инсульта...»

В случае введения препарата в течение первых трех часов после появления симптомов*

**Он перенес инсульт...
но вовремя получил **Актилизе®****

*Группа по изучению инсульта, Национальный институт неврологических нарушений и инсульта (NINDS Stroke Study Group), New Engl J Med 333, 1995

Препарат **Актилизе** одобрен к применению Управлением США по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в 1996 г.

Применение **Актилизе** у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Институтом доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств (ИДКЭЛС) от 21 марта 2005 года №592-Пр/05.

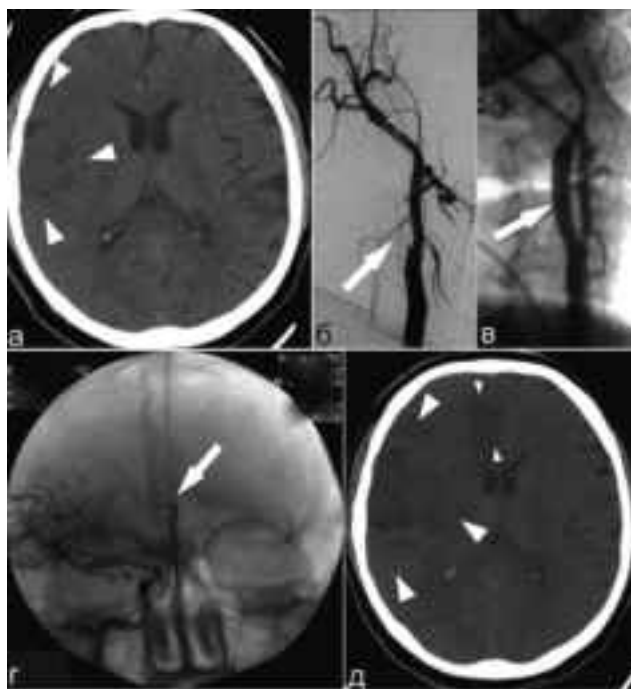
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по препарату.



Представительство компании
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»:
119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1,
Тел: (495) 411 78 01, факс: (495) 411 78 02

 **Boehringer
Ingelheim**

Рис. 3. Реперфузионное повреждение с формированием отека головного мозга на фоне успешной реканализации правых внутренней сонной и M_1 -сегмента СМА.



Одним из нежелательных критериев для ТЛТ считаются *ранние РКТ-признаки ишемии*, определяющиеся у 30% больных с ИИ. Мировой опыт ТЛТ показал, что этот фактор не может препятствовать проведению тромболитика за исключением случаев выявления очень большого очага или видимого «с первого взгляда», отчетливо граничащего с выраженной демаркационной зоной.

Размер очага в целом является камнем преткновения в отборе больных на ТЛТ. В «критериях» определена величина очага, не превышающая, по данным РКТ, 1/3 зоны васкуляризации средней мозговой артерии (СМА). В то же время РКТ на ранних этапах ишемии не является достаточно информативной. Поэтому в тех сосудистых центрах, где имеется высокопольный магнитно-резонансный томограф, желательнее определение очага методом МРТ-DWI как наиболее показательного при ранних признаках ишемии. При оценке объема ишемического очага как РКТ, так и МРТ в рутинной практике наиболее удобно использовать шкалу ASPECTS Score, состоящую из 10 пунктов (баллов), определяющих конкретные области бассейна СМА. Заинтересованность более 3 областей (3 баллов) предполагает объем ишемии более 100 мл, превышающий допустимый для ТЛТ. Заинтересованность всей зоны васкуляризации СМА сопряжена с тяжелой клиникой и ограничением применения реперфузионных технологий. Прогнозирование исходов при большом очаге ишемии также возможно оценкой МРТ-PWI. Критерием «злокачественной» ишемии (malignant profile) является объем $PWI > 125$ мл $T_{max} > 8$ с. При этом реперфузия приводит к худшим исходам в 89% случаев, соответствующим 5–6 баллам по mRS, в то время как без реперфузии негативный исход наблюдался у 30% больных со «злокачественным» профилем ишемии.

Прогнозируется большой очаг, а соответственно и худший исход с ТЛТ и без нее при выявлении симптома гиперденсивности СМА (СГСМА) по РКТ. Исследования P.Heinrich и соавт. (2007 г.) [21] показали высокую летальность (до 13%) и худший исход ВВ ТЛТ при

СГСМА относительно эндоваскулярных вмешательств, в частности ВА ТЛТ. В то же время после ВВ ТЛТ почти у 1/2 пациентов феномен гиперденсивности СМА исчезает между 22 и 36 ч, что ассоциируется у 41,5% больных этой группы с выходом на независимость в повседневной жизни через 3 мес, а у лиц с сохранившимся после тромболитика СГСМА хороший исход зафиксирован только у 19% [22, 23]. Это определяет необходимость индивидуализированного подхода с максимальным использованием диагностических приемов для выбора тактики ведения и успешности в лечении данной категории больных.

Вопросы технологии

Одним из актуальных вопросов становится технология проведения поэтапной ТЛТ с переходом от ВВ к ВА тромболитису rtPA, так называемый bridging, при условии безуспешности ВВ ТЛТ. Комбинированный метод ВВ ТЛТ и ВА ТЛТ был предложен как метод, позволяющий решить временную задержку при подготовке к выполнению ВА ТЛТ [24]. Данная технология рождает вопросы, когда переходить на 2-й этап и имеет ли смысл терять время при заведомо малой успешности ТЛТ; какими дозами тромболитика проводить 1-й ВВ этап ТЛТ; какой препарат при ВА ТЛТ использовать, поскольку основными многоцентровыми исследованиями, позволившими включить меди-каментозный ВА тромболитис в разрешительные позиции были исследования с проурокиназой – PROACT I, II (Pro-Urokinase for Acute Cerebral Thromboembolism), MELT (Middle cerebral artery Embolism Local fibrinolytic intervention Trial) [25]. Условие невозможности применения антитромботических средств после ВВ ТЛТ также осложняет эффективное применение эндоваскулярных технологий, при которых использование этой группы препаратов необходимо.

Изучение поэтапного ВВ-ВА тромболитиса составляло задачу рандомизированного исследования EMS (Emergency Management of Stroke) [26]. Результаты исследования показали, что восстановления кровотока удалось достичь у 55% пациентов, а уровень геморрагических осложнений составил 11,8%. Продолжается многоцентровое исследование IMS 3 (Interventional Management of Stroke trial 3) [27], в котором оценивается стандарт применения rt-PA bridging в комбинации и без других эндоваскулярных технологий. Принято, что ВВ ТЛТ при соответствии алгоритмам ТЛТ всегда должна быть стартовой и может начинаться уже в пределах отделения компьютерной томографии. При предположении возможной безуспешности ВВ ТЛТ необходимо сразу же разворачивать рентгенангиохирургическую операцию. До ВА-вмешательств ВВ rt-PA может быть введен в половинной дозе из расчета 0,9 мг/кг массы тела или в полной дозе из расчета 0,6 мг/кг.

Первое рандомизированное исследование ВА ТЛТ в пределах 6-часового терапевтического окна (медиана 5 ч), PROACT II (9 мг проурокиназы с низкими дозами гепарина), при окклюзии M_1 - и M_2 -сегментов СМА продемонстрировало лучшие исходы (0–2 балла по mRS) через 3 мес в 40% относительно 25% контрольной группы. Хорошие результаты в этом исследовании до 66% ассоциировались с реканализацией. В то же время сравнительная оценка ВВ и ВА ТЛТ показала успешность и безопасность применения последней в максимально ранние, соответствующие рекомендательным для ВВ ТЛТ сроки от начала инсульта [28, 29]. Однако для этого необходима круглосуточная работа рентгенохирургического отделения в специализированном центре, имеющем ангиохирургическую установку, и опытных сертифицированных специалистов. В рутинной практике этот опыт не применяется и приоритетной в инициации ТЛТ является ВВ тромболитис.

Согласно ESO и American Stroke Association, ASA (Американская ассоциация инсульта) ВА тромболизис показан пациентам с ИИ вследствие окклюзии СМА, имеющим выраженный неврологический дефицит (не менее 10 баллов по NIHSS), находящимся в 6-часовом терапевтическом окне и которым не показан ВВ тромболизис или которые имеют относительные противопоказания к проведению ВВ тромболизиса, например недавнее хирургическое вмешательство. ВА ТЛТ обладает определенным преимуществом. Так, используются меньшие дозы тромболитиков, препарат доставляется непосредственно к месту окклюзии, частота реканализации выше по сравнению с ВВ тромболизисом при окклюзии крупных и среднего калибра сосудов, достигающей 70% и выше [18, 19]. В то же время подчеркивается, что возможность проведения ВА тромболизиса не должна препятствовать выполнению ВВ тромболизиса.

Реканализация

Имеется множество пилотных исследований по использованию разных интервенционных методов реканализации. Наиболее перспективным считается применение механических методов при окклюзии базилярной артерии. До сегодняшнего дня нет критериев выбора эндovasкулярных технологий, в Рекомендациях ESO 2008 г. указано, что в качестве дополнительного метода лечения острой окклюзии средней мозговой артерии в течение 6-часового терапевтического окна рекомендуется только ВА тромболизис.

Таким образом, тромболитическая терапия, прочно войдя в практику лечения ИИ, продолжает мотивировать неврологов к совершенствованию способа реперфузии и поиску новых технологий для достижения максимальной успешности ТЛТ, улучшения клинических исходов, минимизации осложнений и летальности.

Литература

- Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 1983; 14: 329–31.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363 (9411): 768–74.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359 (13): 1317–29.
- Wablgren N, Ahmed N, Dávalos A et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372 (9646): 1303–9.
- Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507.
- Bladin C, Fink J, Tress B et al. Transformation Postthrombolysis Blood Pressure Elevation Is Associated With Hemorrhagic. *Stroke* 2010; 41: 72–7.
- Delgado O, Maisterra J, Alvarez-Sabin et al. Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute Neurology 2008; 71: 552–8.
- Myzoon A, Philip M, Curram J et al. The Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke* 2007; 38: 1905–10.
- The International Stroke Thrombolysis Register for Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS). 2001 European Stroke Conference.
- Alexandrov AV, Demcbuk AM, Burgin WS et al. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: Phase I. Findings of the CLOBUST Trial. *J Neuroimaging* 2004; 14: 113–7.
- Lisboa C et al. Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33: 2866.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke: Pro-Urokinase in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999; 282 (21): 2003–11.
- Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003; 34: 2729–35.
- Nishant K, Mishra M, Gregory W et al. Mismatch – Based Delayed Thrombolysis. A Meta-Analysis. *Stroke* 2010; 41 (1): 25–33.
- Olivor JM, Mlynash M, Zabarchuk G et al. Perfusion MRI (Tmax and MTT) correlation with xenon CT cerebral blood flow in stroke patients. *Neurology* 2009; 72: 1140–5.
- De Sieva DA, Fink JN et al. Assessing Reperfusion and Recanalization as Markers of Clinical Outcomes After Intravenous Thrombolysis in Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Tial (EPITHET). *Stroke* 2009; 40: 2872–4.
- Хасанова Д.Р., Демин Т.В., Володюхин М.Ю., Сайхунов М.В. Особенности применения реперфузионных технологий в период «терапевтического окна» ишемического инсульта. *Невролог. журн.* 2009; 5: 28–31.
- Хасанова Д.Р., Сайхунов М.В., Демин Т.В. и др. Опыт реканализационной терапии у больных с ИИ в условиях Межрегионального клинико-диагностического центра, г. Казань. *Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова.* 2008; 22: 22–9.
- Khatri P, Abrusso T, Yatts SD et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with success revascularization is time-depend. *Neurology* 2010; 1066–72.
- Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D et al. Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign *Stroke* 2007; doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492348.
- Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan – prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 51–9.
- Kharitonova T, Thoren M, Ahmed N et al. Disappearing hyperdens middle cerebral artery sing in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 273–8.
- Sekoranja L, Loulidi J, Yulmaz H. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1805–9.
- Ogawa A, Mori E, Minematsu K et al. Randomized trial of intra-arterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007; 38: 2633–9.
- Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of ischemic stroke: Emergency Management of stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*.
- Mauldin PD, Simpson KN, Palesch YY et al. For the IMS III Investigators. Int J Stroke 2008; 3: 138–44. [View the article] Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial.
- Ciccione A, Valvassori L, Ponzio M et al. The SYNTHESIS Investigators. Ischemic stroke. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial *NeuroIntervent Surg* 2010; 2: 74–9, doi:10.1136/jnis.2009.001388.
- Moonis Intraarterial Thrombolysis Within the First Three Hours After Acute Ischemic Stroke in Selected Patients *Stroke*. 2009; 40 (7): 2611–2.

Невропатия лицевого нерва

С.П.Маркин

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Периферическая нервная система (ПНС) составляет значительную часть нервной системы, включающую передние и задние корешки спинного мозга, спинно-мозговые узлы, спинно-мозговые и черепные нервы, нервные сплетения и нервы. Функция ПНС состоит в проведении нервных импульсов от всех экстеро-, проприо- и интерорецепторов в сегментарный аппарат спинного и головного мозга и отведении от центральной нервной системы регулирующих нервных импульсов к органам и тканям.

Большинство периферических нервов являются смешанными и содержат в своем составе двигательные, чувствительные и вегетативные волокна. Симптомы поражения ПНС слагаются из ряда конкретных признаков. Так, при поражении двигательных волокон наблюдается периферический парез (или паралич) иннервируемых мышц. При раздражении чувствительных волокон возникают боли и парестезии [1].

По данным Т.Г.Морозовой и соавт. (1970 г.), в структуре неврологической заболеваемости взрослого населения болезни ПНС составляют 48%, причем среди всех госпитализированных больных неврологического профиля они выявляются в 65,1% случаев.

Примером поражения двигательных волокон периферических нервов является невропатия лицевого нерва (рис. 1).

Впервые клиническую картину паралича мимических мышц описал шотландский анатом Charles Bell в 1836 г. (рис. 2). Впоследствии заболевание было названо его именем (паралич Белла).

Невропатия лицевого нерва составляет от 16 до 25 случаев на 100 тыс. населения. Частая ранимость лицевого нерва обусловлена тем, что он занимает от 40 до 70% площади поперечного сечения канала (при этом толщина нервного ствола не изменяется, несмотря на сужение фаллопиева канала в отдельных местах). Вследствие этого большинство неврологов рассматривают паралич Белла как туннельный синдром [2].

В патогенезе невропатии лицевого нерва важное место занимает дезинтеграция метаболизма, активация перекисного окисления липидов, повышение калиевой проницаемости мембраны, угнетение антиоксидантных систем, развитие миелино- и аксонопатии лицевого нерва и нарушение нервно-мышечной передачи вследствие блокады высвобождения ацетилхолина из окончаний двигательных аксонов и нарушения взаимодействия ацетилхолина с его рецепторами на постсинаптической мембране.

Принято считать, что поражения лицевого нерва полиэтиологичны (идиопатические, ишемические, отогенные, травматические и другого генеза). В большинстве случаев наблюдается одностороннее поражение лицевого нерва. Двусторонняя невропатия лицевого нерва (diplegia facialis) составляет 6,17% всех его поражений. В 7–11% случаев встречаются рецидивирующие невропатии лицевого нерва. Так, в литературе описан случай паралича Белла (А.К.Попов, 1968), рецидивировавший 10 раз. Однако повторные невропатии протекают тяжелее по сравнению с первичными, они труднее поддаются лечению и почти никогда не завершаются полным восстановлением [3].

Клиническая картина невропатии лицевого нерва в основном характеризуется остро развившимся параличом или парезом мимической мускулатуры:

- сглаженность кожных складок на пораженной стороне лица;
- вздутие щеки (симптом паруса) при выдохе и разговоре в момент произношения согласных букв;
- при зажмуривании глаз на больной стороне не закрывается (lagophthalmus – «заячий глаз»), а глазное яблоко поворачивается вверх и слегка кнаружи (симптом Белла);

- твердая пища при жевании попадает между десной и щекой, а жидкая выливается через край рта пораженной стороны (рис. 3).

Для оценки степени тяжести поражения лицевого нерва используется шкала Хаус–Браакмана (табл. 1).

Обычно не все ветви лицевого нерва поражаются равномерно, чаще вовлекаются нижние (восстановление которых идет медленнее).

Рис. 1. Лицевой нерв.

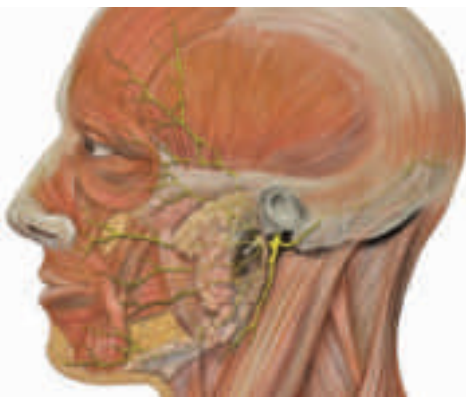


Рис. 2. Charles Bell (1774–1842) и его научный трактат.



В зависимости от уровня поражения нерва кроме двигательных расстройств могут наблюдаться и другие симптомы (табл. 2).

Выздоровление при использовании традиционных методов лечения невралгии лицевого нерва наступает в 40–60% случаев. Однако у части больных (от 20,8 до 32,2%) через 4–6 нед может развиваться контрактура мимических мышц – сведение мышц пораженной половины лица, создающее впечатление, что парализована не больная, а здоровая сторона. Контрактура сопровождается неприятными ощущениями стягивания, особенно при волнении, на холоде, при физическом и умственном напряжении. На пораженной стороне наряду с остаточным парезом наблюдаются и симптомы обратного знака: меньше глазная щель, носогубная складка выражена отчетливее, наблюдаются спонтанные гиперкинезы типа мелких фибрилляций в области подбородка, подергивание век и иногда спазматические сокращения [4].

Дифференциальный диагноз:

- инсульт (альтернирующий паралич Мийяра–Гюблера–Жюбле);
- болезнь Лайма;
- синдром Гийена–Барре;
- невринома слухового нерва;
- герпетическая инфекция (синдром Рамсея–Ханта);
- рассеянный склероз;
- блефароспазм.

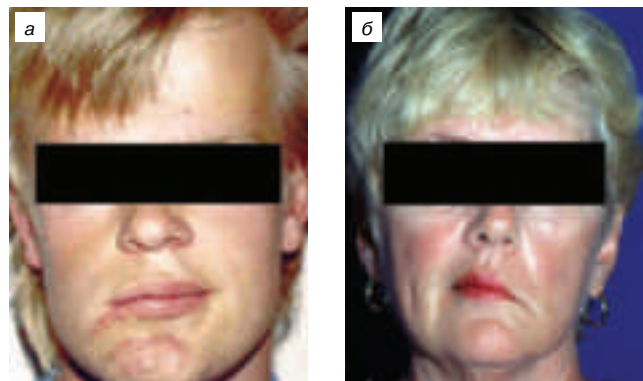
Признаки, не характерные для идиопатической невралгии лицевого нерва:

- двусторонний парез мимической мускулатуры;
- симптомы вовлечения других черепных нервов (V, VIII, IX, X, XII);
- нарастание симптомов на протяжении более чем 1 нед;
- подергивания или спазмы мимических мышц, предшествующие развитию их слабости;
- отсутствие улучшения в течение более чем 3 мес;
- симптомы общего заболевания (например лихорадка).

Неблагоприятные прогностические факторы:

- гиперacusия;
- сухость глаза;
- пожилой возраст;
- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия;

Рис. 3. Периферический паралич мимической мускулатуры:
а – справа, б – слева.



- выявление при электромиографии лицевых мышц (начиная со 2-й недели) признаков денервации, отражающих поражение аксона [5].

Диагностика:

- для исключения патологии задней черепной ямки при атипичной клинической картине может быть выполнена компьютерная или магнитно-резонансная томография;
- исследование проводимости лицевого нерва и электромиография, в том числе стимуляционная электромиография (если по истечении 2 нед отмечается денервация, выздоровление может затянуться);
- люмбальная пункция показана только при подозрении на болезнь Лайма или синдром Гийена–Барре;
- определение титра антител к боррелиям показано при наличии клинической картины болезни Лайма (артралгии, типичная сыпь).

Целью лечебных мероприятий при невралгии лицевого нерва является усиление крово- и лимфообращения в области лица, улучшение проводимости лицевого нерва, восстановление функции мимических мышц, предупреждение развития мышечной контрактуры [6].

В раннем периоде (1–10-й день болезни) при идиопатической невралгии лицевого нерва с целью уменьшения отека в фаллопиевом канале рекомендуют лечение гормонами. Так, чаще всего применяют

Таблица 1. Шкала Хаус–Браакмана

Стадия	Функция	Описание
I	Норма	Нормальная функция всех ветвей
II	Легкая дисфункция	а) легкая слабость, выявляемая при детальном обследовании, могут отмечаться незначительные синкинезии б) симметричное лицо в покое, обычное выражение в) движения: лоб – незначительные умеренные, глаз – полностью закрывается с усилием, рот – незначительная асимметрия
III	Умеренная дисфункция	а) очевидная, но не уродующая асимметрия; выявляемая, но не выраженная синкинезия б) движения: лоб – незначительные умеренные, глаз – полностью закрывается с усилием, рот – легкая слабость при максимальном усилии
IV	Среднетяжелая дисфункция	а) очевидная слабость и/или уродующая асимметрия б) движения: лоб – отсутствуют, глаз – не полностью закрывается, рот – асимметрия при максимальном усилии
V	Тяжелая дисфункция	а) едва заметные движения лицевой мускулатуры б) в покое асимметричное лицо
VI	Тотальный паралич	в) движения: лоб – отсутствуют, глаз – не полностью закрывается нет движений

Таблица 2. Симптомы поражения лицевого нерва на разных уровнях

Уровень поражения	Паралич или парез мимических мышц	Расстройство вкуса на передних 2/3 языка	Нарушение слюноотделения	Слезотечение	Расстройства слуха
Область мостомозжечкового угла (у входа во внутренний слуховой проход)	+	+	+	Сухость	Анакузия, гипакузия
Область коленчатого узла	+	+	+	Сухость	Гиперакузия
До отхождения большого каменистого нерва	+	+	+	Сухость	Гиперакузия
До отхождения стременного нерва, но ниже большого каменистого нерва	+	+	+	±	Гиперакузия
До отхождения барабанной струны, но ниже стременного нерва	+	+	+	±	-
Шилососцевидное отверстие и дистальное	+	-	-	±	-

Примечание. (+) – положительный симптом, (-) – отрицательный симптом, (±) – симптом может быть положительным или отрицательным.

Рис. 4. Лейкопластырное натяжение.



преднизолон в суточной дозе 60–80 мг на протяжении 7 дней с последующей постепенной отменой в течение 3–5 дней. Глюкокортикоиды необходимо принимать до 12 ч дня (в 8.00 и 11.00) одновременно с препаратами калия. Действие кортикостероидов усиливается при сочетании с антигистаминными препаратами. Применение гормонов в 76% случаев приводит к выздоровлению или значительному улучшению.

Однако, по мнению ряда исследователей, наиболее целесообразно следует считать периневральное введение гормональных препаратов относительно пострадавшего нервного ствола. При периневральном введении кортикостероидов происходит фармакологическая декомпрессия пораженного лицевого нерва (Е.Л.Мачерет и соавт., 1980). При таком способе лечения отсутствует побочное действие глюкокортикоидов, которое возможно при их применении внутрь.

Методика выполнения периневральных инъекций следующая: 25 мг (1 мл) гидрокортизона с 0,5 мл 0,5% раствора новокаина в течение 3–4 мин вводится в направлении шилососцевидного отверстия. Глубина введения иглы 1,5–2 см. Препарат вводят через каждые 2–3 дня (в среднем 5 инъекций, или 125 мг препарата). Сводные данные разных авторов свидетельствуют об успешных результатах лечения паралича Белла с помощью этого метода в 72–90% случаев. Наиболее благоприятные результаты получены при начале лечения в первые дни заболевания (в подобных случаях улучшение отмечается на 10–12-й день лечения). При тяжелом течении заболевания улучшение может наступить на 20-й день или несколько позже.

Одновременно с целью дегидратации назначают мочегонные средства (фуросемид 40 мг в день). Показаны также антиоксиданты (α-липовая кислота). Препарат вводят внутривенно капельно в дозе 600 мг в течение 7–10 дней.

В основном периоде (с 10–12-го дня) заболевания продолжают прием α-липовой кислоты в виде

таблеток по 600 мг в день, а также витаминов группы В. С целью восстановления проведения нервных импульсов по лицевому нерву назначают ипидакрин. Проведенные исследования Т.Т.Батышевой и соавт. (2004 г.) показали, что применение ипидакрин в дозе 20 мг 3 раза в день в комплексе с α-липовой кислотой ускоряет восстановление двигательных реакций при параличе Белла в 1,5 раза. Кроме того, при проведении терапии ипидакрином не наблюдалось развития реакции перерождения лицевого нерва с формированием контрактур.

Помимо медикаментозных препаратов при лечении невропатии лицевого нерва широко используют физические методы лечения. Так, в раннем периоде назначают лечение положением, которое включает следующие рекомендации:

- спать на боку (на стороне поражения);
- в течение 10–15 мин 3–4 раза в день сидеть, склонив голову в сторону поражения, поддерживая ее тыльной стороной кисти (с опорой на локоть);
- подвязывать платок, подтягивая мышцы со здоровой стороны в сторону поражения (снизу вверх), стремясь при этом восстановить симметрию лица.

Лечение положением рекомендуется проводить в дневное время, когда двигательные функции наиболее необходимы больному для выполнения разных мероприятий.

Для устранения асимметрии лица проводится лейкопластырное натяжение (тейпинг) со здоровой стороны на больную (рис. 4). Лейкопластырное натяжение в 1-е сутки проводят по 30–60 мин 2–3 раза в день, преимущественно во время активных мимических действий (например при разговоре и т.п.). Затем время лечения увеличивается до 2–3 ч. Такая лейкопластырная коррекция мышц лица облегчает пережевывание пищи, предупреждает вытекание жидкости изо рта, улучшает речь [7].

Лечебная гимнастика проводится в основном для мышц здоровой стороны: дозированное напряжение и расслабление отдельных мышц, изолированное напряжение (и расслабление) мышечных групп, которые обеспечивают определенную мимику (смех, внимание, печаль и т.д.) или активно участвуют в артикуляции некоторых губных звуков (п, б, м, в, ф, у, о). Занятия гимнастикой продолжается 10–12 мин и повторяется 2 раза в течение дня.

Массаж начинают через 1 нед сначала здоровой стороны и воротниковой зоны. При этом больной садится перед зеркалом, а массажист располагается позади него. Массажист должен видеть все лицо боль-

ного, а пациент – выполнять рекомендуемые во время сеанса упражнения, наблюдая за их точностью с помощью зеркала. Приемы массажа (поглаживание, растирание, легкое разминание, вибрация) проводят по очень щадящей методике [8].

С первых дней заболевания рекомендуется умеренное тепло:

- Инфракрасные лучи в слаботепловой дозировке на пораженную половину лица. Продолжительность воздействия 10–15 мин 3–4 раза в день. Курс лечения 8–10 дней.
- Ультравысокочастотное электрическое поле в слаботепловой дозировке (выходная мощность 15–20 Вт) на область «гусиной лапки» (зону проекции разветвления ствола лицевого нерва перед козелком уха) и сосцевидного отростка пораженной стороны. Продолжительность воздействия 5–10 мин ежедневно. На курс лечения 6–12 процедур.
- Переменное магнитное поле (магнитная индукция 20–25 мТл) на область сосцевидного отростка. Продолжительность воздействия 15–20 мин. Курс лечения 10 процедур ежедневно.
- Дециметроволновая терапия (мощность 10–12 Вт) на область сосцевидного отростка. Продолжительность 10–15 мин ежедневно. На курс лечения 10 процедур.
- Лазеротерапия на проекцию выхода пораженного ствола и ветвей лицевого нерва (4 точки). Частота излучения 80 Гц. Мощность излучения импульсных головок 4–6 Вт. Продолжительность действия 1–2 мин на каждую точку. На курс лечения 10 процедур ежедневно.
- Иглорефлексотерапия (методика проведения иглорефлексотерапии предусматривает 3 основных момента: во-первых, воздействовать на здоровую половину лица в целях расслабления мышц и тем самым уменьшить перерастяжение мышц больной половины лица; во-вторых, одновременно с воздействием на точки здоровой стороны использовать 1–2 отдаленные точки, оказывающие нормализующее влияние на мышцы как больной, так и здоровой стороны; в-третьих, акупунктуру на больной половине лица, как правило, необходимо проводить по возбуждающему методу с воздействием на точки в течение 1–5 мин) [9].

В основном периоде назначается:

- Лечение положением (увеличивается до 4–6 ч в день). В отдельных случаях лейкопластырное натяжение проводится в течение 8–10 ч.
- Лечебная гимнастика.

Упражнения для мимических мышц:

1. Поднять брови вверх.
2. Наморщить брови («хмуриться»).
3. Закрывать глаза.
4. Улыбаться с закрытым ртом.
5. Щуриться.
6. Опустить голову вниз, сделать вдох и в момент выдоха «фыркать» («вибрировать губами»).
7. Свистеть.
8. Расширять ноздри.
9. Поднять верхнюю губу, обнажив верхние зубы.
10. Опустить нижнюю губу, обнажив нижние зубы.
11. Улыбаться с открытым ртом.
12. Погасить зажженную спичку.
13. Набрать в рот воду, закрыть рот и полоскать, стараясь не выливать воду.
14. Надуть щеки.
15. Перемещать воздух с одной половины рта на другую попеременно.
16. Опустить углы рта вниз при закрытом рте.
17. Высунуть язык и сделать его узким.

вазобрал

α-дигидроэргокриптин и кофеин

Единственный вазоактивный препарат с выраженным ноотропным и метаболическим действиями



П№ 014499/01 и П№ 014499/02

- Восстанавливает перфузию и метаболизм тканей мозга
- Улучшает память, концентрацию внимания, зрение, слух
- Повышает работоспособность
- Уменьшает головокружение, шум в ушах
- Уменьшает интенсивность, частоту и продолжительность приступов мигрени

000 «Къези фармасьютикалс»

127055, Москва, Бутырский вал 68/70

Тел., (495) 967-12-12. Факс: (495) 967-12-11

 **Chiesi**
Люди, идеи, инновации

18. Открыв рот, двигать языком вперед-назад.
19. Открыв рот, двигать языком вправо-влево.
20. Выпячивать вперед губы «трубочкой».
21. Следить глазами за двигающимся по кругу пальцем.
22. Втягивать щеки при закрытом рте.
23. Опустить верхнюю губу на нижнюю.
24. Кончиком языка водить по деснам попеременно в 2 стороны при закрытом рте, прижимая язык с разной степенью усилия.

Упражнения для улучшения артикуляции:

1. Произносить буквы *о, и, у*.
2. Произносить буквы *п, ф, в*, подводя нижнюю губу под верхние зубы.
3. Произносить сочетание этих букв: *ой, фу, фи* и т.д.
4. Произносить слова, содержащие эти буквы по слогам (о-кош-ко, и-зюм, и-вол-га и т.д.).

Каждое упражнение повторяют 4–5 раз с паузами для отдыха, упражнения для глаз 2–3 раза. Процедуры проводят 2–3 раза в день.

- Массаж пораженной половины лица (легкие и средние поглаживания, растирания, вибрация по точкам):

– при отсутствии электродиагностических признаков контрактур применяют электростимуляцию мимических мышц с помощью синусоидальных модулированных токов: 1-е поле – катод на сосцевидный отросток, анод – на двигательную точку краевой ветви лицевого нерва (угол нижней челюсти), 2-е поле – катод в надбровной области, анод – у наружного угла глаза. Сила тока до получения минимальных дифференцированных сокращений мимических мышц. Продолжительность воздействия по 1 мин на точку 2–3 раза с интервалом 1–2 мин. Курс лечения 10 процедур ежедневно. Повторные курсы лечения проводят с интервалом 2–3 нед.

При наличии даже малейших признаков контрактуры следует отменить стимулирующие виды физиотерапии и антихолинэстеразные препараты. По данным Е.Л.Мачерета и соавт. (1989 г.), при контрактурах хорошо зарекомендовали себя компрессы 30% раствора оксibuтирата натрия. Компрессы накладывают на ночь на пораженную сторону через день. На курс лечения 10–12 процедур. Одновременно рекомендуют прием миорелаксантов.

- Иглорефлексотерапия (начинают со здоровой половины лица и вводят иглы по тормозному методу на 20 мин). Одновременно вводят иглы в отдаленные точки на верхних и нижних конечностях. На 15-й минуте (не удаляя игл на здоровой половине лица) воздействуют на точки парализованной стороны по возбуждающему методу. Следовательно, длительность оставления игл на

больной стороне составляет 1–5 мин. После этого удаляются все иглы.

При затянувшемся течении заболевания (особенно начальных признаках контрактуры мимических мышц):

- Фонофорез гидрокортизона (при доклинической контрактуре) или трилона Б (при выраженной клинической контрактуре) на пораженную половину лица и область проекции шилососцевидного отверстия. Интенсивность 0,05–0,2 Вт/см², режим импульсный (длительность импульса 2 или 4 мс). Продолжительность воздействия 3–5 мин. Курс лечения 8–10 процедур через день.
- Парафиновые (50–52°C), озокеритовые (46–48°C) или грязевые (38–40°C) аппликации на пораженную половину лица и воротниковую зону. Продолжительность воздействия 15–20 мин через день. На курс лечения 10–15 процедур.
- Иглорефлексотерапия: при наличии выраженных контрактур иглы вводят в симметричные акупунктурные точки как здоровой, так и больной половины лица (по тормозному методу), причем в точках здоровой половины иглы оставляют на 10–15 мин, а в точках больной – на более длительное время [10].

В последнее время при контрактуре мимических мышц лица широко применяют инъекции препаратов ботулинического токсина. При отсутствии эффекта от консервативной терапии с целью восстановления функции лицевого нерва рекомендуется оперативное лечение (декомпрессия нерва в фаллопиевом канале).

Литература

1. Попелянский Я.Ю. *Болезни периферической нервной системы. Руководство для врачей.* М.: Медицина, 1989.
2. Гусев Е.И. *Нервные болезни.* М.: Медицина, 1988.
3. Маркин С.П. *Физиотерапия в комплексном лечении больных невралгией лицевого и тройничного нервов. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация.* 2004; 6: 37–41.
4. Скоромец А.А. *Топическая диагностика заболеваний нервной системы.* Л.: Медицина, 1989.
5. Штульман Д.Р., Левин О.С. *Неврология. Справочник практического врача.* М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Гурленя А.М., Багель Г.Е. *Физиотерапия и курортология нервных болезней.* Мн., 1989.
7. Епифанов В.А. *Лечебная физическая культура.* М.: Москва, 1987.
8. Васичкин В.И. *Справочник по массажу.* Л.: Медицина, 1990.
9. Мачерет Е.Л. *Рефлексотерапия в комплексном лечении заболеваний нервной системы.* К., 1989.
10. Стрелкова Н.И. *Физические методы лечения в неврологии.* М.: Медицина, 1991.

— * —

Дисфункции эндотелия и применение антиоксидантов при цереброваскулярных заболеваниях

М.В.Путилина
Кафедра неврологии ФУВ РГМУ, Москва

Нарушение функции эндотелия – один из универсальных механизмов патогенеза разных заболеваний, в том числе неврологических. Дисфункция эндотелия (ДЭ) – патологическое состояние, возникающее в результате нарушения регионального кровообращения и микроциркуляции, приводящее к усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов. В организме при ДЭ происходит дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопротективных факторов (оксид азота – NO, простациклин, тканевый активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромбических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан A2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) – с другой [1–3]. ДЭ может способствовать развитию атеросклероза и атеротромбоза, повышению агрегационной способности моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушению содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Дисфункция эндотелия также имеет большое значение в механизмах возникновения и развития артериальной гипертензии [4].

Эндотелий характеризует непрерывная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального тонуса сосудов [5, 6]. Являясь мощным ангиопротектором, NO подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки, прогрессирование гипертензивной болезни и атеросклероза. Кроме этого, NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов. При цереброваскулярных заболеваниях происходит снижение синтеза NO при повышенном образовании свободных радикалов [7–9].

Оксидативный стресс

Оксидативный стресс играет роль «пускового механизма», оказывая негативное влияние на целостность и функционирование клеток. Свободные радикалы (СР), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительные видоизменения ЛПНП играют роль в инициализации атеросклеротического процесса. Образованию СР способствуют многие процессы, сопровождающие жизнедеятельность организма: стрессы, экзогенные и эндогенные интоксикации, влияние техногенных загрязнений окружающей среды и ионизирующего излучения. По данным некоторых авторов, СР участвуют в патогенезе более 100 разных заболеваний. Их патологическое действие связано с влиянием на структурное состояние и функции биологических мембран. Поскольку ненасыщенные жирные кислоты обеспечивают мембранам большую подвижность, то их изменения в результате процессов ПОЛ приводят как к увеличению вязкости мембран, так и к частичной утрате барьерных функций. Окисленные ЛПНП являются очень токсич-

ными для клеток и могут быть ответственными за повреждение эндотелиального слоя и гибель гладкомышечных клеток. Перекисно-модифицированные ЛПНП задерживают образование или инактивируют NO. При гиперхолестеринемии и развивающемся атеросклерозе, когда выработка эндотелиальными клетками и макрофагами супероксидного радикала повышена, создаются условия для непосредственного взаимодействия с ним NO с образованием пероксинитрата, также обладающего сильным окислительным потенциалом. При этом снижается защитный эндотелиальный эффект [6]. Гипоксия и ишемия тканей сопровождаются активацией ПОЛ. В условиях неполной ишемии или при попытке неадекватной реперфузии происходит дальнейшее снабжение мозга энергетическим субстратом (глюкозой) для анаэробного гликолиза, а это ведет к усилению лактоцидоза и углублению поражения нейронов.

Истощение энергетического субстрата приводит к нарушению функции Ka^+/Na^+ -насоса, возникает деполяризация клеточных мембран, нарушается их проницаемость. Ионы кальция в значительных количествах поступают из внеклеточной жидкости внутрь клеток. Включаются дополнительные повреждающие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление СР, стимулирующих процессы ПОЛ, что приводит к быстрой гибели нейронов. При развитии ишемии избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи. В мозге увеличивается внеклеточная концентрация γ -аминомасляной кислоты и глутамата [10]. В ишемизированной ткани уменьшается синтез дофамина и норадреналина, а высвобождается серотонина намного возрастает. Все это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, развитию вазоспазма, усилению агрегации тромбоцитов и формированию внутрисосудистого стаза, что в свою очередь углубляет ишемию, делает ее необратимой. Кроме того, высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может, по-видимому, вызвать усиление активности нейронов и возникновение дополнительных потребностей в энергетическом субстрате, что в условиях его дефицита углубляет поражение головного мозга.

В процессе ПОЛ кроме первичных накапливается большое количество вторичных продуктов. Наиболее важными из них являются ненасыщенные альдегиды, малоновый диальдегид и продукты его взаимодействия с аминокислотными соединениями – флуоресцирующие шиффовы основания, а также компоненты, образующиеся при полимеризации окисленных липидов и белков, – цероидные, или возрастные, пигменты и липофусцин. Все перечисленные вещества являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью: подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляют белковые тиолы и дисульфиды, нарушают секрецию триглицеридов гепатоцитами, вызывают конверсию митохондриального цитохрома P-450 в неактивную форму P-420, ингибируют разные мембранно-связанные ферменты. Доказано, что при гипер-

тонической болезни значительно увеличивается содержание продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и повышается степень окисленности липидов крови. Таким образом, дисфункция эндотелия является, с одной стороны, одним из важных патогенетических механизмов развития сосудистых заболеваний головного мозга, с другой – самостоятельным фактором риска развития этой патологии [1, 3].

Обоснование терапевтической тактики: роль антиоксидантов

Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений в церебральных сосудах, формирует фундамент для адекватной, патогенетически обоснованной терапии дисфункции эндотелия при сосудистых нарушениях. Поскольку первичные и вторичные продукты ПОЛ оказывают выраженное повреждающее действие, в организме должны существовать регуляторные механизмы, ограничивающие накопление высокотоксичных продуктов. Следовательно, лечение должно быть направлено на защиту микрососудистого церебрального русла от повреждения. При разработке подходов к терапии цереброваскулярных заболеваний встает вопрос об адекватной коррекции нарушений процессов ПОЛ, направленных на усиление антиоксидантной системы. Таким образом, целесообразно в комплексное лечение разных цереброваскулярных заболеваний включать антиоксидантные препараты, восстанавливающие функциональное состояние эндотелия [11, 12]. Они ингибируют модификацию ЛПНП, уменьшают их поступление в артериальную стенку и таким образом препятствуют развитию атеросклероза. Антиоксиданты защищают ЛПНП от перекисного окисления, а значит, и от интенсивного захвата ЛПНП макрофагами, уменьшая образование пенных клеток, повреждение эндотелия и возможность инфильтрации интимы липидами. Свободные перекисные радикалы инактивируют NO-синтазу. Этот эффект лежит в основе положительного влияния препаратов данного класса на тонус-регулирующую функцию эндотелия. В течение последних 3 десятилетий идет постоянный поиск эффективного антиоксиданта для применения в ангионеврологии.

Одним из наиболее известных антиоксидантов является витамин E – α-токоферол. Проведен целый ряд исследований, в которых продемонстрировано, что витамин E в дозе 400–800–1000 МЕ в день (100 МЕ соответствует 100 мг токоферола) снижает чувствительность ЛПНП к окислению и защищает от развития эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза – ишемической болезни сердца. Большие дозы витамина C (1 г в день) обладают антиоксидантным действием, значительно уменьшают чувствительность ЛПНП к окислению [13]. Аналогичный эффект в отношении ЛПНП оказывает и β-каротин – (провитамин A), который ингибирует окисление ЛПНП. Однако жирорастворимые антиоксиданты, особенно биогенной природы (α-токоферол, β-каротин, ретинол), имеют один недостаток: они начинают функционировать лишь после встраивания в структуру мембран, т.е. через 18–24 ч после введения. Поэтому в «острых» ситуациях для защиты мозга более широко применяют водорастворимые антиоксиданты, способные проникать в мозг или накапливаться в его микроциркуляторном русле.

Подходящими антиоксидантами для защиты мозга от ишемии в клинической практике оказались комбинированный метаболический препарат цитофлавин и этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), относящиеся к водорастворимым антиоксидантам биогенного типа. Важным положительным свойством препаратов этой группы является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Мексидол – 1-й отечественный препарат, действующим веществом ко-

торого является ЭМГПС. Недавно на фармацевтическом рынке появился новый препарат этого класса – Нейрокс.

Нейрокс. Клинико-фармакологические возможности

Препарат относится к классу 3-оксипиридинов. Среди многочисленных фармакологических эффектов отмечается способность ингибировать процессы свободно-радикального окисления, оказывать мембранопротекторное и антигипоксическое действие.

Нейрокс повышает активность супероксиддисмутазы и соотношение липид/белок, способствует улучшению структурных и функциональных свойств клеточных мембран.

Связываясь с лигандами, способен модулировать активность мембранно-связанных ферментов и рецепторных комплексов, стабилизировать структурно-функциональную организацию биологических мембран, транспорт нейромедиаторов, улучшать синаптическую передачу.

Применение препарата Нейрокс способствует повышению концентрации дофамина в головном мозге.

Усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза, снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, активирование энергосинтезирующей функции митохондрий является одним из ведущих моментов реализации его фармакологического действия. В экстремальных условиях (шок, гипоксия, ишемия, нарушения мозгового кровообращения, токсическое поражение нервной системы) применение препарата Нейрокс способствует значительному повышению резистентности организма.

У препарата выражено ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие.

Наличие метаболической активности и выраженное влияние на кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови позволяют использовать препарат в составе комбинированной терапии при нарушениях мозгового кровообращения.

Влияние на липидный обмен проявляется в уменьшении содержания общего холестерина, уровня ЛПНП.

Применение препарата у пациентов с инфарктом миокарда способствует уменьшению зоны некроза, восстановлению и/или улучшению биоэлектрической активности и сократимости сердечной мышцы, стимуляции коронарного кровотока в зоне ишемии.

Кроме того, включение препарата в комплексную терапию ишемической болезни сердца способствует повышению антиангинальной активности нитросодержащих препаратов.

При внутримышечном введении препарат определяется в плазме крови на протяжении 4 ч после введения. Время достижения максимальной концентрации при внутримышечном введении – 0,3–0,58 ч. Максимальная концентрация при внутримышечном введении в дозе 400–500 мг – 2,5–4,0 мкг/мл. ЭМГПС быстро переходит из кровяного русла в органы и ткани и быстро элиминируется из организма. Среднее время удержания препарата в организме при внутримышечном введении – 0,7–1,3 ч. Метаболизируется в печени путем глюкуронирования. Быстро выводится с мочой в основном в виде метаболитов (50% за 12 ч) и в незначительном количестве – в неизменном виде (0,3% за 12 ч). Наиболее интенсивно выводится в течение первых 4 ч после приема. Показатели выведения с мочой неизменного препарата и метаболитов имеют значительную индивидуальную вариабельность.

Режим дозирования

Дозы Нейрокса подбираются индивидуально. Начинают лечение с 50–100 мг 1–3 раза в сутки, постепенно

повышая дозу до получения терапевтического эффекта (внутримышечно или внутривенно). При инфузионном способе введения препарат следует разводить в 0,9% растворе натрия хлорида. Струйно Нейрокс вводят медленно в течение 5–7 мин, капельно – со скоростью 40–60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг.

При острых нарушениях мозгового кровообращения Нейрокс применяют в комплексной терапии в первые 2–4 дня – внутривенно капельно по 200–300 мг/сут, затем внутримышечно по 100 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 10–14 сут.

При хронической ишемии мозга в фазе декомпенсации Нейрокс следует назначать внутривенно струйно или капельно в дозе 100 мг 2–3 раза в сутки на протяжении 14 дней. Затем – внутримышечно по 100 мг/сут на протяжении последующих 2 нед.

Для курсовой профилактики хронической ишемии мозга препарат вводят внутримышечно в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 10–14 дней.

Заключение

Таким образом, благодаря своему механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов Нейрокс оказывает влияние на основные звенья патогенеза дисфункции эндотелия при ишемии головного мозга, связанные с процессами свободнорадикального окисления и кислородозависимыми патологическими состояниями. Перечисленные свойства препарата Нейрокс делают его перспективным для лечения цереброваскулярных заболеваний, а дальнейшее изучение этого лекарственного средства позволит выявить новые аспекты его применения.

Литература

1. Буквальцев В.И., Камышова Т.В., Спасская М.Б. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции. *Клин. фармакол.* 2002; 11 (5): 30–2.
2. Задионченко В.С., Адашева Т.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ* 2002; 1 (145): 11–5.
3. Vane JR, Anggard EE, Battling RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl J Med* 1990; 323: 27–36.
4. Оценкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: возможности профилактики. *Справ. поликлин. врача.* 2003; 3: 1–4.
5. Mayer B, Werner ER. In search of a function for tetrahydrobiopterin in the biosynthesis of nitric oxide. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1995; 351: 453–63.
6. Palmer RMJ, Femge AG, Moncailla S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.
7. Верещагин Н.Н. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. *Монография.* М.: Медицина, 1997.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000.
9. Котов С.В., Исакова Е.В., Рябцева А.А. и др. Комплексная терапия хронической ишемии мозга. Под ред. В.Я. Неретиной. М., 2001; 5–32.
10. Cbacon MR, Jensen MB, Sattin JA, Zivin JA. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10 (1): 37–42.
11. Azen SP, Qian D, Mack WJ et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94: 2369–72.
12. Doman GA. A New Road Map for Neuroprotection. *The 2007 Feinberg Lecture. Stroke* 2008; 39: 242.
13. Levine GV, Erei B, Koulouris SN et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1107–13.

НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

**КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ
ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА**

- ✓ Антиоксидант
- ✓ Антигипоксикант



250 мг/5 мл №5
100 мг/2 мл №10



Регистрационное удостоверение № ЛСР-007435/08
Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания,
перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

Хроническая скелетно-мышечная боль в спине

Е.В.Подчуфарова
Кафедра нервных болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова

Боль в спине (БС) является ведущим состоянием в структуре обращаемости за медицинской помощью. Ее распространенность составляет 37,1%, заболеваемость в течение года – 76%. Около 7% населения испытывают выраженную БС и около 9% – инвалидизированы из-за нее. При этом БС хотя бы раз на протяжении жизни развивалась у 85,5% людей [51].

Эпидемиология

Эпидемиология боли в пояснично-крестцовой области изучена значительно лучше, чем боли в шейном или грудном отделах позвоночника. Показано, что из всех пациентов, предъявляющих жалобы на БС, боль в верхней части спины изолированно отмечается лишь у 15% [30]. Результаты эпидемиологического исследования, включавшего опрос более 46 тыс. жителей разных стран Европы и Израиля, показали, что хронической БС (без уточнения локализации) страдают 24%, болью в поясничной области – 18%, а болью в шее – 8% населения. При этом в качестве причины имеющегося хронического болевого синдрома на «повреждение межпозвоночных дисков» указали 15% опрошенных [23]. Традиционно считается, что большинство пациентов с острой БС полностью выздоравливают [28]. В целом эти данные справедливы, однако они недостаточно подкреплены последующими длительными наблюдениями за больными. По данным обращаемости к врачам общей практики, показано, что в течение 2 нед выздоравливают около 90% пациентов с острой болью в пояснично-крестцовой области. Однако в это исследование были включены пациенты с БС длительностью до 2 нед, за которыми в дальнейшем проводилось наблюдение только в течение месяца [22].

Данные других исследований указывают на меньшую частоту выздоровления в указанный срок от 28 до 62% [24, 31]. В противовес мнению о хорошем прогнозе БС M.Van Korf и соавт. (1993 г.), основываясь на данных ранее проведенных исследований, указывают, что до 40% пациентов после острого эпизода продолжают испытывать боль в поясничной области в течение 6 мес, а 62% отмечают повторные обострения в течение ближайшего года [61]. Таким образом, врач, ведущий пациентов с БС, может быть оптимистичным в отношении доброкачественного течения и завершения выздоровлением текущего эпизода, однако следует проявлять определенную осторожность относительно прогноза данного состояния из-за возможности его рецидивирования.

Факторы риска

При обсуждении конкретных факторов риска хронизации БС важно понимать, что их выявление базируется на результатах эпидемиологических исследований с применением разных опросников. Для получения каких-либо статистически значимых результатов необходимо, чтобы нужные факторы были изучены. Наиболее корректными являются исследования, изначально включающие большое количество потенциальных факторов риска. Пожа-

луй, в настоящее время практически нет ни одного «совершенного» в этом отношении исследования факторов риска развития хронической БС. Психосоциальные факторы являются наиболее статистически значимыми и потенциально модифицируемыми. Психологический «портрет» пациента, склонного к хронизации БС, описывает человека, страдающего депрессией, страшась боли или повреждения позвоночника, сконцентрированного на собственном состоянии и не способного найти оптимальную (активную) стратегию преодоления боли. Наличие только 1 фактора риска практически не может определять прогноз течения острой БС [22]. E.Thomas и соавт. (1999 г.) показали, что основными факторами риска хронизации БС были ее наличие в анамнезе, неудовлетворенность условиями труда, наличие боли в других частях тела, иррадиация боли в ногу, пол и ограничение объема движений в позвоночнике более чем в 2 плоскостях. У пациентов, не имевших ни 1 или не более 2 из перечисленных факторов риска, хроническая БС развивалась менее чем в 6% случаев, при наличии 3 и 4 факторов риска – в 27 и 35% случаев соответственно. Однако при выявлении 5 и более факторов риска хронизация боли отмечалась в 70% случаев [57].

Терминология

БС является симптомом, а не нозологической формой. Поэтому при ее классификации нередко применяются анатомо-топографические термины, не отражающие сути патологического процесса, а обозначающие область, в которой локализуется болевое ощущение. Так, локальная боль в шее обозначается как цервикалгия, в грудном отделе позвоночника – торакалгия, в пояснично-крестцовой области – люмба́лгия. Для боли, иррадиирующей из шейного отдела позвоночника в руку, применяется термин «цервикобрахиалгия», в затылочную или иную область головы – «цервикокраниалгия», а боли, распространяющейся из пояснично-крестцовой области в ногу, – «люмбоишиалгия». В литературе под этими терминами понимают прежде всего скелетно-мышечные болевые синдромы, т.е. состояния, при которых источниками боли могут быть мышцы, суставы и связки. Боль, связанную с поражением шейных, грудных, поясничных или крестцовых корешков, описывают в рамках радикулопатии.

Причины

Обусловлена БС может быть изменениями позвоночника (тел позвонков, межпозвоночных дисков, суставов, связочного аппарата – вертеброгенная боль), повреждением и заболеваниями мышц, поражением нервной системы (спинного мозга, корешков, периферических нервов), патологией внутренних органов грудной и брюшной полости, малого таза, психическими расстройствами. Считается, что наиболее частой причиной БС являются скелетно-мышечные изменения, связанные с растяжением, микротравматизацией, избыточной перегрузкой мышц, связок или суставов позвоночника [62].

Миогенные болевые синдромы

Определенные трудности вызывает терминология, применяемая для описания состояния мышц в случаях, когда они являются источниками боли. В руководстве для специалистов по боли, изданном Международной ассоциацией по изучению боли, отмечается, что термин «миофасциальная боль» может применяться как в широком значении, включающем все виды мышечной боли, так и в узком, когда обильно выявление триггерных зон (ТЗ) в мышцах. При этом минимально необходимым условием для диагностики ТЗ является локальная болезненность в пределах пальпируемого тяжа в мышце и воспроизводимость спонтанной боли при его пальпации. В отечественной литературе традиционно сохраняется выделение мышечно-тонического и миофасциального болевого синдрома (МФБС), истоки которого восходят к работам Я.Ю.Попелянского, который среди «заболеваний мышц от перенапряжения» выделял «нервно-мышечный спазм» (мышечно-тонический синдром), «миалгии», «миогелоз», «миофиброз», «невромиозиты» («мышечно-дистрофические» синдромы) [7]. «Мышечно-дистрофические» синдромы по основным клиническим характеристикам соответствуют описаниям МФБС в англоязычной литературе.

Мышечная боль может ощущаться локально в отдельных частях пораженной мышцы, распространяться на всю мышцу и ощущаться в областях, расположенных на расстоянии от пораженной мышцы (отраженная боль). Типично мышечная боль описывается пациентами как «ноющая», «сжимающая», «тянущая», «сверлящая», «разлитая». Паттерны боли, отраженной от мышц, детально описаны J.Travell и D.Simons и наиболее стабильно воспроизводятся при исследовании мышц плечевого пояса (1989 г.) [58]. Наиболее выражена миогенная боль при нагрузке на пораженную мышцу. Она также может возобновляться при нагрузке на мышцу после ее отдыха, например после сна. Часто это сопровождается ощущением «скованности» в мышце и необходимостью «разогреть» и «разработать» ее для уменьшения болезненности и скованности при движении. В отличие от суставной, такая боль, как правило, возобновляется или усиливается при возрастании нагрузки на мышцу. Другим вариантом развития мышечной боли является боль в покое, которая значительно усиливается после физической нагрузки («непереносимость нагрузки») и отмечается у пациентов с фибромиалгией. При этом боль, связанная с «непереносимостью нагрузки», может сохраняться в течение нескольких дней, затрудняя физическую реабилитацию пациента. Показано, что большая болезненность отмечается в так называемых «статических» (тонических) мышцах, находящихся в состоянии длительного напряжения для поддержания определенного положения тела, т.е. несущих позную нагрузку. Примером такой «статической» мышцы является надостная мышца. В отличие от «статических» мышц «фазические» «включаются» только при необходимости выполнения движения. Примером «фазической» мышцы является четырехглавая мышца бедра, которая задействуется только при динамической нагрузке. Даже у здорового человека с высокой частотой выявляется болезненность и уплотнения при пальпации «статических» мышц, что следует учитывать при обследовании больных [29].

Боль в мышцах может быть локальной и распространенной. Состоянием, для которого характерна локальная боль в мышце, сопровождающаяся формированием отраженной боли, является МФБС. К формированию распространенной боли в мыш-

цах приводят системные заболевания соединительной ткани, полимиозит, фибромиалгия. Основной проблемой в идентификации мышцы в качестве источника БС является невозможность ни по локализации, ни по характеру боли точно определить, является ли мышца непосредственным источником локальной боли или она «включается» рефлекторно вместе с развитием отраженной боли. Даже полное клиническое обследование не всегда позволяет решить этот вопрос. Примером может служить боль в подвздошной и паховой области, связанная со спазмом подвздошно-поясничной мышцы, которая может «включаться» в патологический процесс при афферентации от пораженных органов брюшной полости или забрюшинного пространства (например формирования ретроперитонеального абсцесса). При этом напряженная мышца сама может становиться значимым источником болевой импульсации, «маскируя» соматическую патологию. Локальная болезненность мышц при пальпации может являться проявлением как периферической (при локальной боли), так и центральной сенситизации. Примерами первого состояния может являться локальная боль при пальпации ТЗ при МФБС, второго – боль, возникающая при пальпации «чувствительных» зон при фибромиалгии.

Мышечно-тонические синдромы

Больные с мышечно-тоническими синдромами жалуются на боли в позвоночнике или в мышцах плечевого и тазового пояса, которые уменьшаются после отдыха, растирания, разминания и растяжения мышц. Боль нередко носит «стягивающий» характер. Визуально можно определить изменение контура, «выбухание» мышцы, которая при пальпации может иметь повышенную плотность. Произвольные движения с вовлечением спазмированной мышцы совершаются в неполном объеме. Компрессия сосудисто-нервных структур при мышечно-тонических синдромах может вызывать иррадиацию боли в конечность, двигательные, чувствительные и вегетативные нарушения, локализующиеся в соответствующих зонах иннервации и васкуляризации. Хроническое течение мышечно-тонических синдромов чаще отмечается в тех мышцах, которые испытывают позные перегрузки, например при асимметрии конечностей, таза, выраженном сколиозе, патологии внутренних органов. Боль в этих случаях, как правило, имеет слабую или умеренную интенсивность. Пациенты предъявляют жалобы на ощущение «дискомфорта», «тяжести» после физической нагрузки, которые уменьшаются после разминания мышц, ее согревания. Болезненность в спазмированной мышце возникает при ее активном сокращении и обычно отсутствует при растяжении.

Считается, что не все мышцы одинаково подвергаются формированию мышечно-тонического синдрома. Например, среди мышц тазового пояса и спины наиболее подвержены формированию хронического напряжения трехглавая мышца голени, прямая мышца бедра, напрягатель широкой фасции, грушевидная мышца, квадратная мышца поясницы и все разгибатели позвоночника [9]. В англоязычной литературе термином, наиболее близким к мышечно-тоническому синдрому, является «мышечный спазм». При перерастяжении и микротравматизации мышцы на фоне ее перегрузки или при длительном вынужденном положении может возникнуть локальная боль. При этом в ответ на травму происходит сокращение как пораженной мышцы, так и тех мышц, которые ее окружают. Это защитное напряжение мышц обозначается как рефлекторный мышечный спазм [3].

Таким образом, важной клинической задачей является выяснение механизма развития локального длительного мышечного напряжения – патологии внутренних органов, позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), спровоцировавших спазм движения или длительной неудобной позы. Воздействие на основной патологический процесс в этом случае приведет к регрессу и мышечно-тонического синдрома.

МФБС

МФБС – хронический болевой синдром, при котором в разных частях тела возникает локальная или сегментарная боль. Патогномичным признаком МФБС являются ТЗ – участки локального продольного уплотнения, расположенные по направлению мышечных волокон, при раздражении которых (пальпаторном, уколом, перкуссией) вызывается местная болезненность и иррадиации боли. Размер ТЗ составляет от 2 до 5 мм. Хотя при МФБС, как правило, неврологической симптоматики, свидетельствующей о поражении нервной системы, не выявляется, пациенты могут жаловаться на ощущение «онемения», «ползание мурашек», покалывание в зоне иррадиации боли. Для каждой ТЗ характерна своя строго определенная область отраженной боли и парестезий. Еще в 1938 г. J.Kellgren картировал зоны отраженной боли от большинства мышц путем введения в них здоровым добровольцам гипертонического солевого раствора. Детальное описание ТЗ в разных группах мышц дано в работах J.Travell и D.Simons [14, 58].

Факторы, способствующие формированию МФБС:

- структурные особенности строения тела, вызывающие нефизиологическое длительное или постоянное напряжение мышц: асимметрия длины ног, тазового кольца, деформация стоп, удлинение второй плюсневой кости и др.;
- позное напряжение: использование неудобной мебели, неправильная рабочая поза, приводящая к перегрузке отдельных групп мышц, длительная иммобилизация;
- перерастяжение мышцы, наблюдаемое при выполнении «неподготовленного» движения;
- механическое сдавление мышц (например рюкзаком, ремнем, тесной одеждой);
- нарушение обмена веществ или питания;
- воздействие низкой температуры,
- сопутствующие психогенные расстройства.

В отсутствие провоцирующих факторов боль, отраженная от активной ТЗ, как правило, регрессирует в течение нескольких дней – недель, а сама активная ТЗ превращается в латентную. При продолжающемся воздействии провоцирующих факторов ТЗ сохраняются, а МФБС становится хроническим. Диагноз МФБС ставится на основе клинического обследования.

Критерии МФБС (по I.Russell, 2008, с изменениями [50]):

Основные (необходимые) критерии.

1. Пальпируемый тяж в мышце (если она поддается пальпации).
2. Участок локальной болезненности в пределах тяжа.
3. При давлении на участок локальной болезненности воспроизводится типичный («узнаваемый») для пациента паттерн боли.
4. Болезненность при пассивном движении, сопровождающемся растяжением пораженной мышцы, и возможное ограничение объема пассивных движений.

5. Дополнительные симптомы:

- 1) определяемое визуально или пальпаторно локальное сокращение мышцы при пальпации или перкуссии ТЗ заинтересованной мышцы;
- 2) определяемое визуально или пальпаторно локальное сокращение мышцы при уколе иглой ТЗ;
- 3) появление отраженной боли или иных сенсорных феноменов (парестезий) при сдавлении участка локальной болезненности в зоне, типичной для данной ТЗ.

Особенности диагностики

Проблема диагностики МФБС состоит в том, что относительно большое количество мышц потенциально может принимать участие в его развитии и, соответственно, врач должен владеть методикой мануального исследования разных мышц. Затруднения связаны с конституцией пациентов, толщиной подкожной жировой клетчатки, глубиной залегания мышц. Особенно трудно доступны пальпации мышцы ног и ягодичной области (например глубоко залегающая грушевидная мышца). Воспроизводимость диагноза МФБС при сравнении результатов обследования пациентов двумя независимыми обученными для диагностики МФБС специалистами остается низкой. Это отчасти объясняется тем, что области мышечного уплотнения с участками локальной болезненности и даже типичными паттернами отраженной боли и локальным сокращением мышцы нередко выявляются и в здоровой популяции. Показано, что в наибольшей степени пациентов с МФБС от здоровых отличает ограничение движений в пораженной мышце, уменьшение в ней силы (при активном сопротивлении) из-за возникающей при движении боли и снижение болевого порога, выявляемого при альгометрии [50].

Кроме скелетно-мышечных нарушений у пациентов с МФБС нередко отмечаются расстройства сна и сопутствующие эмоциональные нарушения (тревожность и депрессия). Несмотря на продолжающуюся дискуссию о МФБС как самостоятельной нозологической единице с прямо противоположными точками зрения [25, 53], большинство (88%) исследователей и специалистов в области болевых синдромов диагноз МФБС считают правомочным [50]. Задачей врача является диагностика МФБС в качестве причины БС и конечностях для последующего ее устранения.

Лечение

Для лечения миогенных болевых синдромов применяют комплексный подход. С точки зрения доказательной медицины проблеме МФБС уделено значительно меньше внимания, чем «неспецифической» БС. Нередко пациентов с МФБС относят именно к этой диагностической категории. Поэтому общие подходы к лечению «неспецифической» боли в спине справедливы и в отношении МФБС [17, 60].

Большая роль при лечении МФБС принадлежит местному лечению: растяжению, массажу заинтересованной мышцы и ТЗ, воздействию теплом или холодом, ультразвуковому, чрескожной нейростимуляцией, инъекциям местных анестетиков в ТЗ. Считается, что при МФБС наиболее эффективны инъекции местных анестетиков в ТЗ. Обычно вводят 0,5–1 мл 0,5% раствора новокаина. Новокаин считается наименее миотоксичным местным анестетиком. Ряд авторов рекомендуют применение лидокаина в разведении 0,2–0,25%. Иногда к местному анестетику добавляется кортикостероид (дексаметазон 2–4 мг), однако эффективность такой комбинации имеет слабую доказательность. Для усиления эффекта блокад допол-

нительно применяют пассивное растяжение мышцы или использование релаксирующих приемов мануальной терапии [5, 41].

Для уточнения эффективности введения ботулотоксина в ТЗ проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематизированных в обзоре К.Но и К.Тап [39]. Четыре из пяти проанализированных РКИ не подтвердили эффективность инъекций ботулотоксина при МФБС.

Д.Г.Тревел и Д.Г.Симонс рекомендуют проведение распыления хладагента (хлорэтил) над мышцей и зоной отраженной боли. Орошение производится со скоростью около 10 см/с, направление струи – 30° к поверхности кожи [14].

К другим местным методам лечения относятся массаж, применение ультразвука (в непрерывном или импульсном режиме интенсивностью 0,2–0,5 Вт/см² вокруг ТЗ). При МФБС возможно применение чрескожной электронейростимуляции, однако ее эффективность, как большинства методов физиотерапии, при МФБС четко не доказана. По данным нескольких РКИ, при МФБС потенциальной эффективностью обладает акупунктура. Курс лечения составляет от 10 до 15 сеансов.

Важное место занимают аппликации на болевые участки кожи гелей, мазей как противовоспалительных, так и раздражающих. Оправданно применение и аппликаций 40–50% раствора димексида в сочетании с кортикостероидами (гидрокортизон) и местными анестетиками (1% раствором лидокаина или прокаина). Продолжительность воздействия – до 1,5 ч/сут. На курс рекомендуется 8–10 аппликаций. Показана эффективность трансдермальной терапевтической системы с 5% лидокаином для лечения миогенной боли [19]. По-видимому, наибольшая эффективность от этого вида местного воздействия должна отмечаться при наложении пластин на зону гипералгезии или аллодинии. Продолжительность лечения может составлять от нескольких дней до нескольких месяцев в зависимости от стойкости болевого синдрома и индивидуальной чувствительности.

Расслабление спазмированной мускулатуры, кроме того, достигается при помощи постизометрической релаксации (ПИР). ПИР сводится к расслаблению мышц после их волевого напряжения без изменения расстояния между точками прикрепления мышцы (после изометрического напряжения) [5]. Иногда для устранения ТЗ применяется методика прессуры или ишемической компрессии ТЗ. При этом производится энергичное пальцевое давление на ТЗ в течение 1–2 мин. При проведении процедуры мышцу растягивают до появления чувства дискомфорта, затем сдавливают ТЗ пальцем до появления переносимой боли. По мере адаптации к боли давление постепенно усиливают, помогая пальцем другой руки. Воздействие продолжается до 1 мин с силой около 9–13 кг. При стойких ТЗ возможно сочетание ПИР и прессуры. Разные методы релаксации мышц подробно описали многие авторы [4, 5, 14, 15]. В ряде случаев целесообразно добавление акупунктуры и рефлексотерапии. Этим методам лечения посвящено большое количество публикаций [1, 13]. В основе лечебного воздействия, возможно, лежит активация антиноцицептивных (опиоидергических, серотонинергических, катехоламинергических) механизмов.

Возможности терапии НПВП

Из медикаментозной терапии при необходимости дополнительного обезболивания в дополнение к местным воздействиям рекомендуется прием НПВП (в течение 7–10 дней).

Амелотекс® – и боль уходит

Новый селективный ингибитор ЦОГ-2
по доступной цене:

- Оказывает быстрое обезболивающее действие
- Обладает хорошей переносимостью
- Хондронейтрален



Ампулы 15 мг/1,5 мл №3
15 мг/1,5 мл №5

Таблетки 7,5 мг №20
15 мг №10, №20

Все НПВП условно можно разделить на группы, исходя из преимущественного воздействия на изоформы циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Большинство «стандартных» НПВП (диклофенак, кетопрофен, индометацин, кеторолак и др.) относятся к неселективным ингибиторам ЦОГ. К преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2 относятся нимесулид и мелоксикам, к высокоселективным – коксибы. Селективность препаратов в отношении ЦОГ-2 обеспечивает более высокую степень безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Частота побочных явлений со стороны ЖКТ при применении неселективных ингибиторов ЦОГ составляет около 10%, а риск серьезных нежелательных явлений значительно возрастает в пожилом возрасте. Мелоксикам – НПВП, который по химической структуре относится к оксикамам. В отличие от неселективных НПВП мелоксикам избирательно снижает активность ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 ему тоже присуще, но выражено в 100 раз меньше. Результаты клинических испытаний показали, что мелоксикам обладает оптимальным соотношением эффективности и безопасности [2]. Он характеризуется длительным действием (период полувыведения около 20 ч), что делает его удобным для лечения хронических болевых синдромов.

Проведенное исследование препарата Амелотекс (международное непатентованное название – мелоксикам) у больных с остеоартрозом и обострением синовита показало, что назначение 5-дневного внутримышечного курса Амелотекса в дозе 15 мг/сут приводит к сопоставимому с диклофенаком (в дозе 75 мг/сут) уменьшению интенсивности болевого синдрома, припухлости в суставе и увеличению объема движений в нем. При этом отмечена хорошая переносимость Амелотекса [16]. При лечении хронических болевых синдромов Амелотекс целесообразно принимать внутрь 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 15 мг. При длительном лечении рекомендовано лечение начинать с 15 мг/сут, при улучшении дозу можно уменьшить до 7,5 мг/сут.

При сопоставлении анальгетической эффективности и переносимости препаратов группы оксикамов в 2 формах – генерика Амелотекса и оригинального препарата Мовалис для лечения болевого синдрома у пациентов с распространенными формами рака предстательной железы показана их сопоставимая эффективность и переносимость [10].

Данные исследований свидетельствуют о сходной эффективности, но более высокой общей безопасности мелоксикама по сравнению с неселективными НПВП – диклофенаком, пироксикамом, напроксеном при ревматических заболеваниях [1, 56].

Уменьшение риска возникновения побочных реакций при сохранении клинического эффекта мелоксикама позволяет считать его одним из самых перспективных препаратов в лечении хронических болевых синдромов.

Таким образом, Амелотекс – высокоэффективный и малотоксичный НПВП, который обладает превосходным профилем общей безопасности, в том числе такой же кардиобезопасностью, как традиционные НПВП, и гастробезопасностью, как высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2. Наличие инъекционной формы позволяет быстро получить терапевтический эффект, а длительный период полувыведения и возможность принимать препарат 1 раз в сутки делает его очень удобным для длительного применения при лечении хронических болевых синдромов.

При миогенных болевых синдромах целесообразно применение миорелаксантов: тизанидина (2 мг 3 раза в день, при необходимости дозу постепенно повышают до 8–12 мг/сут в 3 приема), толперизона (300–450 мг/сут в 3 приема), баклофена (5 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы каждые 5 дней до 30 мг/сут). При хроническом течении МФБС целесообразно добавление к терапии антидепрессантов, обладающих собственной анальгетической активностью: амитриптилина (50–75 мг/сут), венлафаксина (75–150 мг/сут), дулоксетина (60–120 мг/сут), милнаципрама (50–100 мг/сут).

Целесообразна коррекция асимметрии тела, неоптимального двигательного стереотипа, избегание провоцирующих нагрузок и поз [5, 6, 8, 50]. Таким образом, целесообразна комбинация местных методов лечения с общими воздействиями.

Артропатические болевые синдромы

Межпозвоночные (дугоотростчатые, фасеточные) суставы являются потенциальными источниками боли в шее, грудном отделе и пояснично-крестцовой области (чаще – в шейной и поясничной областях), надплечьях и в ноге. Кроме этого, «отраженная» от дугоотростчатых суставов шейного отдела позвоночника боль может ощущаться в голове (цервикогенная головная боль). Существует много причин, приводящих к поражению суставов позвоночника. Боль в межпозвоночных суставах может быть связана с их острым и хроническим инфекционным поражением (например туберкулезным спондилитом), системными воспалительными артритами (ревматоидным артритом, спондилоартритами), метаболическими расстройствами (подагрой и псевдоподагрой). Потенциальными причинами БС могут являться подвывихи, разрывы капсулы и хряща суставов, их микропереломы, однако роль указанных изменений остается неизвестной. Наиболее частой причиной БС, связанной с поражением дугоотростчатых суставов, принято считать дистрофические изменения (спондилоартроз, или фасеточный синдром).

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных проблеме фасеточного синдрома, эта диагностическая категория до сих пор неоднозначна. В первую очередь, это связано с отсутствием четких клинических симптомов, характерных для дегенеративного поражения межпозвоночных суставов. Характеристики боли, отраженной от дугоотростчатых суставов, изучены, в основном, при участии здоровых добровольцев, которым проводилось внутрисуставное введение контрастных веществ, растягивающих капсулу сустава.

Боль, связанная с поражением дугоотростчатых суставов, может отмечаться изолированно или сочетаться с другими биомеханическими нарушениями. К последним относится дегенеративный спондилолистез, связанный с сагитальной ориентацией дугоотростчатых суставов в поясничном отделе позвоночника. При этом состоянии вращательные нагрузки приводят к грубым изменениям как в дугоотростчатых суставах, так и в межпозвоночном диске. Поскольку межпозвоночный диск и дугоотростчатые суставы соответствующего ему уровня совместно обеспечивают движения в ПДС, они нередко обозначаются в литературе как «трехсуставной комплекс». Дегенеративные изменения в межпозвоночном диске приводят к возрастанию нагрузки на дугоотростчатые суставы и, наоборот, поражение фасеточных суставов может ускорять дегенерацию диска.

Дугоотростчатые суставы принимают на себя около 10–20% компрессионной нагрузки и около

50% нагрузки, связанной с противодействием смещению позвонка кпереди, при нахождении человека в положении стоя. При наклоне вперед на небольшой угол основная нагрузка ложится на межпозвоночный диск, однако по мере увеличения амплитуды движения возрастает воздействие нагрузки и на фронтальную часть поверхности дугоотростчатых суставов. При разгибании нагрузка на межпозвоночные суставы также возрастает.

Отсутствие взаимосвязи клинических особенностей и данных нейровизуализации с эффективностью диагностических блокад суставов и блокад медиальной ветви первичной задней ветви спинномозгового нерва, иннервирующей сустав, у пациентов с БС привело практически к общепринятой точке зрения, что выявление источника боли, связанного с патологией дугоотростчатого сустава, возможно только при положительном эффекте диагностических блокад, проведенных под визуализационным контролем [26].

Таким образом, дугоотростчатые суставы являются возможным источником БС. Анатомические исследования свидетельствуют, что в результате дистрофических изменений ориентация дугоотростчатых суставов изменяется от более коронарной к сагиттальной, предрасполагая их к повреждению при вращательных движениях. Наиболее часто страдают суставы на уровне L3–L4, L4–L5 и L5–S1, а в шейном отделе позвоночника – C2–C3 и C5–C6. Точная распространенность БС, обусловленной поражением дугоотростчатых суставов, остается неизвестной. Считается, что она встречается у 10–15% пациентов с болью в поясничной области, в 49–60% – в шейном отделе позвоночника и в 42–48% – в грудном отделе позвоночника.

Клинические проявления

Не выделено типичных клинических характеристик боли, связанной с поражением дугоотростчатых суставов. Как правило, отмечается наличие ноющей боли в поясничной области. Боль может быть локальной и отражаться в ягодицы, бедро, в область коленного сустава, а иногда – в голень. При патологии дугоотростчатых суставов в шейном отделе позвоночника она может отмечаться в шее, надплечьях, затылочной области, грудном отделе позвоночника. Усиление боли может отмечаться при разгибании в шейном и поясничном отделе позвоночника. Возможны умеренное ограничение объема движений в пораженных позвоночных двигательных сегментах и болезненность при пальпации в паравертебральной области в проекции фасеточных суставов (на 2–3 см латеральнее межкостного промежутка в поясничном отделе позвоночника). Основными методами диагностики фасеточного синдрома являются блокады медиальной ветви или внутрисуставное введение местного анестетика под контролем нейровизуализации. Непродолжительное уменьшение боли на время действия местного анестетика более чем на 80% от исходного уровня является достаточно надежным критерием диагностики фасеточного синдрома. Эффект диагностических блокад является предиктором потенциальной эффективности радиочастотной денервации (РЧД) суставов.

Считается, что дисфункция крестцово-подвздошного сочленения (КПС) в 10–25% случаев является основным источником боли в пояснично-крестцовой области [42, 52]. Термин «дисфункция КПС» пришел из мануальной медицины, где обозначал нарушение биомеханики, проявляющееся болью и гипомобильностью КПС без других признаков определенного патологического процесса (например

сакроилеита). Иногда в этих случаях используется термин «блокада КПС». Особенно часто дисфункция КПС отмечается у женщин во время беременности, что, возможно, связано с расслаблением связочного аппарата, стабилизирующего КПС [47]. Имеется большое число факторов, предрасполагающих к поражению КПС. Многие из них связаны с изменениями биомеханики на фоне конституциональной асимметрии длины ног, формирования косоного и скрученного таза, изменения конфигурации поясничного отдела позвоночника и др. КПС страдают при разных воспалительных (анкилозирующий спондилит), метаболических (подагра и псевдоподагра) и дегенеративных (остеоартроз) заболеваниях суставов, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике их болезненной дисфункции.

Боль, связанная с дисфункцией КПС, может отмечаться в крестцовой области, иррадиировать в пах, в зону дерматомы S₁. Ее интенсивность, как правило, уменьшается после ходьбы. Боль обычно интенсивнее в 1-й половине дня и уменьшается к вечеру. Рентгенография и лабораторные исследования в этом случае не выявляют отклонений от нормы [32]. Для диагностики дисфункции КПС обычно применяются приемы невроортопедического обследования: феномен «опережения», феномен Патрика, дистракционные тесты. Их воспроизводимость при обследовании пациента разными специалистами невысока и зависит от уровня подготовки врача, проводящего обследования, навыкам мануальной диагностики. Однако диагностическая чувствительность и специфичность повышаются при использовании нескольких невроортопедических тестов, выявляющих дисфункцию КПС. Считается, что диагностическую специфичность повышают введение в КПС местного анестетика под рентгенологическим контролем. Уменьшение интенсивности боли на время действия анестетика на 75–90% по визуальной аналоговой шкале считается достаточным для диагностики дисфункции КПС в качестве причины БС [33, 52].

Лечебные мероприятия

Для лечения боли, связанной с патологией дугоотростчатых суставов, используется мультимодальный подход. Применяются как относительно неспецифические методы: НПВП, доказано эффективные при лечении пациентов с хронической болью в спине, лечебная физкультура, мануальная терапия, антидепрессанты, когнитивно-поведенческая психотерапия – так и специфические малоинвазивные вмешательства на суставах.

Из НПВП для лечения хронического болевого синдрома, связанного со спондилоартрозом, предпочтение можно также отдать мелоксикаму (Амелотексу). По данным разных исследований, назначение мелоксикама при артропатических болевых синдромах является эффективным методом лечения [16, 57]. Например, при лечении пациентов с гонартрозом отмечена сходная эффективность диклофенака в дозе 100 мг/сут и мелоксикама в дозе 15 мг при лучшей переносимости последнего [56].

В программу лечения целесообразно включать лечебно-диагностические блокады с местными анестетиками [11, 12]. Обычно при положительном эффекте от блокады с местным анестетиком и отсутствии противопоказаний для назначения кортикостероидов их добавляют к местному анестетику, что пролонгирует лечебный эффект. В настоящее время имеются многочисленные данные неконтролируемых исследований об эффективности РЧД дугоотростчатых суставов. Положительный эффект

при боли в поясничном отделе позвоночника отмечается у 50–80% пациентов [26, 45, 49].

Если болевой синдром после РЧД дугоотростчатых суставов возобновляется, что связано с их реиннервацией и обычно отмечается через 6–12 мес, пациентам может быть выполнена повторная РЧД, и ее эффективность признается не меньшей, чем первичная. Имеется группа неконтролируемых исследований, показывающих эффективность пульсовой РЧД [44] и криоденервации [20, 21, 55] у пациентов со скелетно-мышечными болями в спине. Пульсовая РЧД – относительно новая методика, принцип которой основан на воздействии энергии радиоволн в пульсовом режиме 2×2 мс/с. При этом температура воздействия на превышает 42°C, что минимизирует возможность повреждения окружающих нерв тканей. Механизм терапевтического действия до конца не изучен. Обсуждается блокада проведения возбуждения преимущественно по маломиелинизированным волокнам. Криоденервация заключается в деструкции медиальной ветви при воздействии на нее низких температур (около –50°C), которые подводятся с помощью специального криозонда. Охлаждение производится при воздействии углекислоты.

Возможные осложнения

Серьезные осложнения при малоинвазивных вмешательствах на дугоотростчатых суставах редки. Метаболические и эндокринные расстройства, связанные с введением кортикостероидов, изучены мало, однако в этих случаях можно учитывать результаты исследований частоты осложнений при эпидуральном введении кортикостероидов. Редко встречаются инфекционные осложнения: септический артрит, эпидуральный абсцесс, менингит [18, 35, 46]. Описаны случаи спинальной анестезии и постпункционной головной боли [27, 37]. Примерно в 1% случаев могут отмечаться невропатические боли, онемение и парестезии в крестцовой области или бедре, вероятно, связанные с термическим повреждением кожной ветви задней первичной ветви спинно-мозгового нерва или его вентральных ветвей. Эти явления, как правило, преходящие. Крайне редки ожоги, в основном связанные с нарушением эксплуатации прибора для проведения денервации [40].

Дисфункция КПС

Для лечения дисфункции КПС применяют методы мануальной терапии (мобилизацию и манипуляции на КПС), физиотерапию (ультразвуковые методы воздействия), лечебную физкультуру, коррекцию разницы длины ног, если она составляет более 1,5 см, с помощью ортопедических стелек, внутрисуставное введение кортикостероидов, РЧД. Методы мануальной терапии и физиотерапия широко применяются при дисфункции КПС, однако их эффективность в настоящее время считается недостаточно доказанной. Техника внутрисуставного введения местных анестетиков и кортикостероидов сходна с таковой при фасеточном синдроме. Некоторые специалисты предпочитают проводить 2 инъекции: одна игла вводится в каудальные отделы сустава, другая – в верхнюю его часть для дополнительного распределения препаратов, в том числе и на крестцово-подвздошную связку. Эффективность внутрисуставного введения кортикостероидов доказана, однако она сохраняется относительно короткое время [54].

РЧД является эффективным методом при дисфункции КПС. Ее целью является деструкция чувствительных нервов, иннервирующих КПС. Одна-

ко в отличие от дугоотростчатых суставов, иннервация КПС является более сложной, что затрудняет применение РЧД в этом случае. Если более ранние литературные данные сообщали об иннервации КПС как передними, так и задними ветвями поясничных и крестцовых спинно-мозговых нервов, то более поздние исследования показали преимущественную иннервацию КПС задними первичными ветвями спинно-мозгового нерва на уровне L5, а также латеральными ветвями задней первичной ветви спинно-мозговых нервов на уровне S1–S4 [34, 36, 38]. РЧД указанных нервов проводится в месте их входа через задние крестцовые отверстия или при их выходе из КПС вдоль его задней границы. Вдоль задней границы КПС РЧД производится с помощью 2 электродов, расположенных вдоль границы сустава на расстоянии друг от друга 4–6 мм [48]. Другим методом денервации КПС является РЧД задних ветвей спинно-мозговых нервов на уровнях L4 и L5 (или изолированно на уровне L5) в сочетании с РЧД латеральных ветвей задних первичных ветвей спинно-мозговых нервов на уровне S1–S3. Денервация производится при температуре 80–90°C в течение 60–90 с [43]. Иногда применяется комбинация воздействий на обоих уровнях.

Практически все исследования эффективности РЧД КПС являются ретроспективными или наблюдательными (когортные, случай-контроль и др.). Эффективность РЧД КПС составляет 50–70% [43]. С позиции доказательной медицины в настоящее время имеется недостаточное количество данных в пользу эффективности РЧД при болевых синдромах, связанных с дисфункцией КПС [59].

Литература

1. Агасаров Л.Г. Восстановительное лечение при дорсопатиях. М., 2008.
2. Анянueva Л.П., Подчуфарова Е.В. Современные противоболевые средства в аптеке. М.: МЦФЗР, 2005.
3. Боренштейн Д.Г., Визель С.В., Боден С.Д. Боли в шейном отделе позвоночника. Диагностика и комплексное лечение. Пер. с англ. М.: Медицина, 2005.
4. Есин Р.Г., Файзуллин Р.И., Рогожин А.А. и др. Клиническая миология. Казань: Фэн, 2003.
5. Иваничев Г.А. Миофасциальная боль. Казань, 2007.
6. Лиев А.А. Варианты и формы вертеброгенных миофасциальных люмбашиалгических синдромов. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Казань, 1995.
7. Попелянский Я.Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы. Т. 1. Казань: Изд-во Казанского университета, 1974.
8. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. М.: Медицина, 1989.
9. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. Т. 1, 2. Казань, 1997.
10. Русаков И.Г., Соков Д.Г. Сравнительное исследование эффективности мелоксикамов и оценка качества жизни при их использовании у больных с местнораспространенным и генерализованным раком предстательной железы на фоне базовой терапии. РМЖ. 2009; 20: 1401–4.
11. Соков Е.Л. Лечебные блокады в нейроортопедии. М.: Изд-во РУДН, 1995.
12. Соков Л.П., Соков Е.Л., Соков С.Л. Клиническая нейротравматология и нейроортопедия. Руководство. М.: Камерон, 2004.
13. Табеева Д.М. Практическое руководство по игло-рефлексотерапии. М.: МЕДпресс, 2004.
14. Тревелл Д.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. Пер. с англ. Т. 1, 2. М.: Медицина, 1989.
15. Фергюсон Л., Гервин Р. Лечение миофасциальной боли. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008.

16. Хитров Н.А. Болевой синдром при остеоартрозе: этиопатогенез, клиническая значимость, пути лечения. *Трудный пациент*. 2009; 12: 39–42.
17. Эрдес Ш.Ф. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М.: КомплектСервис, 2008.
18. Alcock E, Regaard A, Browne J. Facet joint injection: A rare form cause of epidural abscess formation. *Pain* 2003; 103: 209–10.
19. Argoff CE, Galer BS, Jensen MP et al. Effectiveness of the lidocaine patch 5% on pain qualities in three chronic pain states: assessment with the Neuropathic Pain Scale. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (Suppl. 2): 21–8.
20. Barlocher CB, Krauss JK, Seiler RW. Kryorhizotomy: An alternative technique for lumbar medial branch rhizotomy in lumbar facet syndrome. *J Neurosurg* 2003; 98: 14–20.
21. Birkenmaier C, Veibelmann A, Trouillier H et al. Medial branch blocks versus pericapsular blocks in selecting patients for percutaneous cryodenervation of lumbar facet joints. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32: 27–33.
22. Bogduk N, McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. An evidence-based approach. *Pain research and clinical management* 2002; 13: 1–24.
23. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
24. Chavannes A, Gubbels J, Post D et al. Acute low back pain: patients perceptions of pain four weeks after initial diagnosis and treatment in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1986; 36: 271–3.
25. Coben M, Quintner J. The horse is dead: let myofascial pain syndrome rest in peace. *Pain Med* 2008; 9 (4): 464–5.
26. Coben S, Raja S. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Lumbar Zygapophysial (Facet) Joint Pain. *Anesthesiology* 2007; 106: 591–614.
27. Coben SP. Postdural puncture headache and treatment following successful lumbar facet block. *Pain Digest* 1994; 4: 283–4.
28. Coste J, Delecoeuillerie G, Coben de Lara A et al. Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practice. *Br Med J* 1994; 308: 577–80.
29. Croft P, Schollum J, Silman A. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 1994; 309: 696–9.
30. Deyo R, Tsui-Wu Y. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. *Spine* 1987; 12: 264–8.
31. Dillane JB, Fry J, Kalton G. Acute back syndrome – a study from general practice. *Br Med J* 1966; 2: 82–4.
32. DonTigny R. Anterior dysfunction of the sacroiliac joint as a major factor in the etiology of idiopathic low back pain syndrome. *Phys Ther* 1990; 70: 250–62.
33. Dreyfuss PH, Michaelsen M, Pauza K et al. The value of history and physical examination in diagnosing sacroiliac joint pain. *Spine* 1996; 21: 2594–602.
34. Fortin J, Kissling R, O'Connor B et al. Sacroiliac joint innervation and pain. *Am J Orthop* 1999; 28: 687–90.
35. Gaul C, Neundorfer B, Winterholler M. Iatrogenic (para-) spinal abscesses and meningitis following injection therapy for low back pain. *Pain* 2005; 116: 407–10.
36. Giles L, Singer K. Zygapophysial (facet) joints/Clinical anatomy and management of low back pain. *Butterworth/Heinemann* 1997; p. 72–96.
37. Goldstone JC, Pennant JH. Spinal anaesthesia following facet joint injection. A report of two cases. *Anaesthesia* 1987; 42: 754–6.
38. Grob K, Neububer W, Kissling R. Innervation of the sacroiliac joint of the human. *Z Rheumatol* 1995; 54: 117–22.
39. Ho K, Tan K. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: A qualitative systematic review. *Eur J Pain* 2007; 11: 519–27.
40. Kornick C, Kramarich SS, Lamer TJ, Todd Sitzman B. Complications of lumbar facet radiofrequency denervation. *Spine* 2004; 29: 1352–4.
41. Lavelle ED, Lavelle W, Smith H. Myofascial trigger points. *Med Clin North Am* 2007; 91 (2): 229–39.
42. Maigne JY, Aivaliklis A, Pfefer F. Results of sacroiliac joint double block and value of sacroiliac pain provocation tests in 54 patients with low back pain. *Spine* 1996; 21: 1889–92.
43. Malik K, Benzon H. Low back pain in Benzon: *Raj's Practical Management of Pain*, 4th ed. Mosby, 2008.
44. Mikeladze G, Espinal R, Finnegan R et al. Pulsed radiofrequency application in treatment of chronic zygapophysial joint pain. *Spine J* 2003; 3: 360–2.
45. Niemisto L, Kalso E, Malmivaara A et al. Radiofrequency denervation for neck and back pain: A systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003; 28: 1877–88.
46. Orpen NM, Birch NC. Delayed presentation of septic arthritis of a lumbar facet joint after diagnostic facet joint injection. *J Spinal Disord Tech* 2003; 16: 285–7.
47. Ostgaard HC, Andersson GJ, Karlsson K. Prevalence of back pain in pregnancy. *Spine* 1991; 16: 549–52.
48. Pino CA, Hoefst MA, Hofsess C et al. Morphologic analysis of bipolar radiofrequency lesions: Implications for treatment of the sacroiliac joint. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 335–8.
49. Rasbbaum RF. Radiofrequency facet denervation: A treatment alternative in refractory low back pain with or without leg pain. *Orthop Clin North Am* 1983; 14: 569–75.
50. Russell IJ. Myofascial pain syndrome and fibromyalgia syndrome in *Raj's Practical Management of Pain*, 4th ed. ed. H.Benzon: 2008 Mosby Elsevier – Philadelphia.
51. Schmidt C, Raspe H, Pflingsten M et al. Back pain in the German adult population. *Spine* 2007; 37 (18): 2005–11.
52. Schwarzer AC, Wang SC, Bogduk N et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: a study in an Australian population with chronic low back pain. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 100–6.
53. Simons DG. *The Dead Horse, Like the Phoenix, Is Arising*. *Pain Med* 2008; 9 (4): 469–70.
54. Slipman CW, Lipetz JS, Plataras CT et al. Fluoroscopically guided therapeutic sacroiliac joint injections for sacroiliac joint syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 425–32.
55. Staender M, Maerz U, Tonn JC et al. Computerized tomography-guided kryorhizotomy in 76 patients with lumbar facet joint syndrome. *J Neurosurg Spine* 2005; 3: 444–9.
56. Tacca MD, Colucci R, Fornai M et al. Efficacy and Tolerability of Meloxicam, a COX-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug/http://www.medscape.com/viewarticle/446868_5
57. Thomas E, Silman AJ, Croft PR. Predicting who develops chronic low back pain in primary care: a prospective study. *Br Med J* 1999; 318: 1662–7.
58. Travell JG, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual – 2. The lower extremities – 1992*. Lippincott Williams & Wilkins.
59. van Boxem K, van Eerd M, Brinkhuizen T. Radiofrequency and pulsed radiofrequency treatment of chronic pain syndromes: the available evidence. *Pain Pract* 2008; 8 (5): 385–93.
60. van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): 169–91.
61. Von Korff, Deyo RA, Cherkin D et al. Back pain in primary care: outcomes at one year. *Spine* 1993; 18 (7): 855–62.
62. Wong D, Transfeldt E. *Macnab's Backache*, 4th Edition – 2007. Lippincott Williams & Wilkins.

Эффективность препарата Вазобрал в комплексной терапии мигрени

Е.В.Екушева, Е.Г.Филатова

Клиника головной боли и вегетативных расстройств академика А.М.Вейна, Москва

Актуальность проблемы

Распространенность мигренозной головной боли в популяции, по данным разных эпидемиологических исследований, составляет 12–15%. Известно, что это преимущественно женская болезнь, так как женщины страдают ею в 3 раза чаще, чем мужчины, т.е. каждая 4–5-я женщина имеет мигренозные приступы [1, 2]. Пик заболеваемости приходится на самый трудоспособный возраст (35–45 лет). Число страдающих мигренью пациентов в России составляет около 22 млн человек.

Мигрень не является фатальным заболеванием, однако социально-экономические затраты на диагностику, лечение и потери в связи с временной нетрудоспособностью поистине огромны и сравнимы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Основными критериями, определяющими тяжесть заболевания, являются длительность мигренозного приступа, интенсивность и частота боли. Поскольку между приступами при эпизодической мигрени пациенты, как правило, здоровы, то их частота является наиболее значимым показателем для определения тяжести заболевания [3, 4].

Терапевтические возможности

Основной целью лечения мигрени, учитывая наследственный, а потому неизлечимый характер заболевания, является поддержание высокого качества жизни пациента [2, 5, 6]. В терапии мигрени выделяют 2 составляющие: лечение мигренозного приступа (абортивная терапия) и профилактическое лечение. Абортивная терапия направлена на быстрое, безопасное купирование мигренозного приступа. Основной целью профилактического, т.е. межприступного лечения является снижение частоты, длительности и тяжести приступов, уменьшение количества препаратов для купирования приступов, а также профилактика и лечение коморбидных нарушений, которые снижают качество жизни у 64% больных в межприступном периоде [3]. При частоте мигрени 2 и более раз в месяц или при наличии затяжных тяжелых приступов показано сочетание abortивной и профилактической терапии.

Фармакотерапия

К препаратам 1-го ряда, используемым с целью профилактического лечения, относятся: β -блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты и блокаторы кальциевых каналов [6–8]. Препараты 2-го ряда: миорелаксанты, препараты ботулинического токсина, препараты магния и используемый в течение многих лет Вазобрал.

При выборе тех или иных препаратов для превентивной терапии надо учитывать коморбидные мигрени состояния, что имеет важное практическое значение [9]. Так, артериальная гипертензия, тахикардия у пациентов с мигренью являются дополнительными показаниями для назначения β -адреноблокаторов. Хорошо изученный аспект мигрени – ее высокая коморбидность с психическими расстройствами. Так, распространенность тревоги и фобии при мигрени вдвое выше (54 и 40%), чем у индивидумов без мигрени (27 и 20% соответственно) [2]. Важным аспектом профилактики мигрени является лечение коморбидной депрессии – важнейшего фактора, способ-

ствующего учащению мигренозных приступов и превращению эпизодической формы заболевания в хроническую. Для профилактики мигрени в сочетании с психическими нарушениями используют антидепрессанты. Однако при сочетании мигрени с эпилепсией назначение антидепрессантов не является показанным из-за эпилептогенного потенциала, в частности трициклических антидепрессантов. У таких больных оптимальным будет использование антиконвульсантов. При сочетании мигрени и ишемических транзиторных атак или перенесенного инсульта в анамнезе для купирования собственно приступов мигрени следует с осторожностью назначать триптаны из-за их вазоспастического действия, а в профилактике этих сочетанных состояний препаратами выбора могут стать β -адреноблокаторы. Наличие мышечно-тонического или миофасциального синдрома в перикраниальных мышцах и мышцах верхнего плечевого пояса является основанием для добавления миорелаксантов к препаратам профилактического ряда.

Таким образом, изучение коморбидности имеет принципиальное значение для выбора тактики профилактической терапии. С одной стороны, характер коморбидного расстройства может быть определяющим приоритета фармакотерапии, а с другой – может существенно сужать круг имеющихся терапевтических возможностей.

Патогенез мигрени весьма сложен и, несмотря на многочисленные исследования в этой области, многие аспекты его до сих пор не до конца изучены. Одним из звеньев патогенеза является генерализованное нарушение вазомоторной иннервации в виде неустойчивого тонуса не только в церебральных, но и в периферических сосудах [1, 2, 10]. Именно поэтому использование сосудистых препаратов, корректирующих указанные явления, оправданно в профилактическом лечении мигрени.

Алкалоиды спорыньи (эрготамин и дигидроэрготамин) обладают мощным вазоконстриктивным действием на гладкую мускулатуру стенок артерий (как центральных, так и периферических), что особенно выражено в условиях дилатации наружной части сосудистого бассейна сонной артерии [11]. Благодаря этому эрготаминсодержащие препараты в течение многих лет клинического применения зарекомендовали себя как эффективные антимигренозные средства [1, 2]. При этом следует отметить, что характер воздействия зависит от их исходного тонуса: сосудосуживающий эффект наблюдается при низком тонусе (дилатации в момент приступа), тогда как при высоком тонусе в межприступный период воздействие на α -адренорецепторы блокирует передачу сосудосуживающих импульсов (пре- и постсинаптически), что приводит к снятию спазмов и расширению периферических сосудов, особенно артериол и прекапиллярных сфинктеров, что приводит к вазодилатации.

Наиболее активным среди алкалоидов спорыньи является α -дигидроэргокриптин, однако для него характерно низкое всасывание в желудочно-кишечном тракте. Для улучшения абсорбции α -дигидроэргокриптина был создан препарат Вазобрал, представляющий собой комбинацию α -дигидроэргокриптина и улучшающего его всасывание триметилксантина (кофеина) (1 таблетка содержит 4,0 мг дигидроэргокриптина α -мезилата и 40,0 мг кофеина).

Таблица 1. Анализ клинических особенностей мигрени у пациентов 2 групп

Анализируемые данные	Основная группа (принимающие Вазобрал)	Группа сравнения (не принимающие Вазобрал)
Частота приступов (количество в месяц)	4,1	3,9
Длительность боли во время приступа, ч	30,1	29,7
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	7,5	7,8

Кроме того, α-дигидроэргокриптин обладает дофаминергическим, серотонинергическим действием (активируют сосудистые 5Н₁-серотониновые рецепторы, прежде всего артериовенозных анастомозов), уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки, увеличивает количество функциональных капилляров, улучшает кровообращение и процессы метаболизма в головном мозге, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. В литературе высказываются мнения о нейропротективных свойствах α-дигидроэргокриптина, что связывают со способностью уменьшать образование свободных радикалов.

Кофеин обладает психостимулирующим и аналептическим действием, усиливает процессы возбуждения в коре головного мозга – повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает усталость и сонливость, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, оказывает диуретическое действие.

Показания

В связи с этим комбинированный препарат Вазобрал оказывает положительный эффект при астенических состояниях, обладает значительным антиишемическим и антигипоксическим церебральным действием и с успехом используется в амбулаторной практике при цереброваскулярной недостаточности и остаточных явлениях после нарушения мозгового кровообращения, при кохлеовестибулярных расстройствах и болезни Меньера, при нарушениях периферического артериального кровообращения, ретинопатии, хронической венозной недостаточности и при хронической сосудисто-мозговой недостаточности, а также при снижении умственной активности и ухудшении памяти [11, 12].

Учитывая выраженное влияние Вазобрала (4,0 мг дигидроэргокриптина α-мезилат и 40,0 мг кофеина) на генерализованное нарушение вазомоторной иннервации в межприступный период, целесообразным является использование препарата в превентивном лечении мигрени.

Цель исследования – изучение эффективности, переносимости и безопасности применения препарата Вазобрал в комплексной терапии мигрени.

Материал и методы исследования

Материалом исследования явились 40 испытуемых с клинической картиной мигрени без ауры: 22 женщины и 18 мужчин. Средний возраст больных составил 34,3 года (от 19 до 55 лет). У всех исследуемых пациентов с мигренью без ауры диагноз был поставлен на основании критериев Международной классификации головных болей 2004 г.

Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое обследование. Они заполняли дневник регистрации приступов мигрени, где определялась интенсивность головной боли во время мигренозного приступа по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), частота и длительность мигренозной боли и количество принимаемых анальгетиков.

Для исключения вторичного характера головной боли использовались параклинические методы исследова-

ния, включающие магнитно-резонансную томографию головного мозга и интракраниальных сосудов, ультразвуковую доплерографию или дуплексное исследование сосудов шеи, транскраниальную доплерографию и другие необходимые исследования.

Выраженность коморбидных тревожно-депрессивных нарушений оценивали с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии HADS, качество сна – с помощью анкеты клинической оценки качества сна и представленность вегетативных нарушений – с помощью вегетативной анкеты, разработанных в ММА им. И.М.Сеченова. Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника качества жизни QVM (Qualite'de Vie et Migraine), выявляющего степень нарушения обычной для человека жизнедеятельности вследствие заболевания.

Для оценки терапевтической эффективности переносимости и безопасности Вазобрала использована шкала общего клинического впечатления CGI [13].

Все исследуемые пациенты проходили 4-месячный курс лечения. Пациенты основной группы (30 человек) получали миорелаксанты, антидепрессанты и вазобрал (доза 4 мг 2 раза в день), а больные группы сравнения (10 человек) – миорелаксанты, антидепрессанты. Обследование проводилось до начала и через 4 мес профилактической терапии.

Статистическая обработка полученных данных. Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы STATISTICA 5.0 for Windows. Для обработки данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики с использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона–Манна–Уитни, соответственно, корреляционный анализ. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ($p < 0,05$), а в отдельных случаях – тенденции к достоверности различий ($p < 0,1$).

Результаты исследования

1. Результаты исследования пациентов с мигренью без ауры до лечения.

Анализ клинических особенностей у пациентов основной группы (получавших Вазобрал) и группы сравнения не выявил достоверных различий в частоте, длительности и интенсивности боли во время мигренозного приступа (табл. 1).

Анализ коморбидных нарушений в исследуемых группах показал лишь достоверно большую представленность дискинезии желчных путей у пациентов основной группы и аллергических проявлений у больных в группе сравнения (табл. 2). Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы как по клиническим проявлениям мигрени, так и коморбидным заболеваниям.

2. Результаты исследования пациентов с мигренью без ауры после лечения.

После проведенной комплексной профилактической терапии, включавшей Вазобрал (основная группа), частота приступов и количество используемых пациентами анальгетических препаратов за 1 мес достоверно уменьшились. Больные группы сравнения стали достоверно меньше принимать препараты для купирования мигренозных приступов (табл. 3).

Таблица 2. Анализ коморбидных расстройств у пациентов 2 групп (%)

Коморбидные мигрени заболевания	Основная группа (принимающие Вазобрал)	Группа сравнения (не принимающие Вазобрал)
1. Кардиоваскулярные		
Артериальная гипертензия	13,3	10
Артериальная гипотония	36,7	40
Синдром Рейно	3,3	0
Пролапс митрального клапана	6,7	10
2. Психические		
Депрессия	26,7	30
Паническое расстройство	23,3	20
Тревожное расстройство	66,7	60
3. Неврологические		
Эссенциальный тремор	3,3	0
4. Желудочно-кишечные		
Дискинезия желчных путей	16,7*	0*
Другие		
Аллергия	26,7**	40**

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: *, ** достоверное отличие $p < 0,05$.

Таблица 3. Анализ дневника регистрации приступов пациентов, принимающих Вазобрал и не принимающих Вазобрал

Анализируемые данные	ВАШ, баллы	Частота приступов в мес	Длительность боли во время приступа, ч	Количество принимаемых анальгетиков, таблетки в мес
Пациенты, принимающие Вазобрал				
До лечения	8,4	4,8*	29,7	9,95**
Через 4 мес	7,7	3,0*	24,7	5,96**
Пациенты, не принимающие Вазобрал				
До лечения	8,3	4,6	28,4	9,12*
Через 4 мес	7,9	3,4	22,1	6,11*

Таблица 4. Анализ (оценка) у пациентов 2 групп (баллы)

	Основная группа (принимающие Вазобрал)	Группа сравнения (не принимающие Вазобрал)
Общие характеристики сна, включая время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, наличие сновидений, качество сна и пробуждения		
До лечения	20,5*	21,1
Через 4 мес	18,8* **	23,5**
Наличие вегетативных изменений		
До лечения	32,6*	31,2
Через 4 мес	28,1*	29,1
Выраженность тревоги		
До лечения	12,1	13,1*
Через 4 мес	10,8	8,2*
Выраженность депрессии		
До лечения	11,9	12,1**
Через 4 мес	9,8	8,7**
Общие характеристики жизнедеятельности		
До лечения	24,5*	22,9
Через 4 мес	18,8*	19,2

Комплексная оценка нарушений сна с помощью анкеты «качества сна» показала достоверное ухудшение общих характеристик сна, включая время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, качество сна и пробуждения через 4 мес у пациентов, принимающих Вазобрал, тогда как в группе сравнения этих изменений не отмечалось (табл. 4).

По результатам лечения пациентов основной группы через 4 мес отмечено достоверное уменьшение выраженности вегетативных расстройств (см. табл. 4), что

клинически проявлялось снижением липотимических состояний у пациентов, отмечавшихся ранее, и уменьшением гипервентиляционных расстройств. У больных, не принимающих Вазобрал в комплексной профилактической терапии, не было отмечено подобных изменений (см. табл. 4).

В нашей работе было показано достоверное уменьшение выраженности тревоги и депрессии у больных группы сравнения при анализе тревожно-депрессивных нарушений с помощью анкеты HADS, тогда как в основной

группе некоторое снижение выраженности тревоги и депрессии не носило выраженного и достоверного характера (см. табл. 4).

Общий балл при оценке социальной адаптации с помощью опросника качества жизни QVM до лечения показал 24,5 (основная группа) и 22,9 (группа сравнения) балла, что свидетельствовало о значительном снижении качества жизни пациентов, принимавших участие в исследовании, и наличии тяжелых приступов мигрени. **Достоверное улучшение качества жизни через 4 мес лечения было отмечено у пациентов, принимающих Вазобрал в комплексном профилактическом лечении (см. табл. 4).**

При корреляционном анализе не обнаружено зависимости эффективности Вазобрала от возраста, длительности заболевания, частоты и длительности приступов, интенсивности болевого синдрома, исходного уровня депрессии и степени нарушения повседневной активности до лечения. Прямая корреляционная связь была обнаружена между эффективностью Вазобрала и изначально более выраженными астеническими проявлениями – снижение работоспособности и быстрая утомляемость (все значения коэффициентов корреляции r были достоверными при $p < 0,05$), а обратная – при исходно высоком уровне тревоги и более выраженным нарушением ночного сна.

Тяжесть общего состояния пациентов с мигренью до начала лечения, включающего Вазобрал, оценивалась по шкале общего клинического впечатления (CGI) у 16 (53,3%) больных как «значительно выраженная», у 11 (36,7%) – как «умеренно выраженная», у 3 (10%) пациентов – как «легкая». Через 4 мес лечения тяжесть общего состояния оценивалась как «значительно выраженная» лишь у 6 (20%) пациентов, а у 16 (53,3%) больных – как «умеренно выраженная» и у 8 (26,7%) – как «легкая». Анализ среднegrupповых показателей степени тяжести до и после лечения показал достоверное уменьшение общего балла, что говорит о существенной положительной динамике тяжести общего состояния у пациентов с мигренью (табл. 5).

При оценке общего улучшения по шкале CGI после курса лечения «очень значительное улучшение» было отмечено у 2 (6,7%) пациентов, «значительное улучшение» – у 22 (73,3%), минимальное улучшение – у 5 (16,7%) и «отсутствие улучшения» – лишь у 1 (3,3%) больного, среднegrupповой показатель общего улучшения состояния составил 2,17 балла (см. табл. 5).

Таблица 5. Анализ терапевтической эффективности Вазобрала по шкале CGI, баллы

Анализируемые данные	До лечения	Через 4 мес
Общая степень улучшения состояния	–	2,17
Оценка тяжести состояния	4,43*	3,93*
Побочные эффекты	–	1,27

Побочные эффекты. Пациенты хорошо переносили Вазобрал при пероральном приеме, однако у 8 (26,7%) пациентов наблюдались разные побочные действия: аллергические реакции (3,3%), нарушение засыпания (16,7%), снижение артериального давления (3,3%) и гастралгия (3,3%). Аллергическая реакция возникла через неделю приема Вазобрала у 1 пациента и прошла после приема антигистаминного препарата в течение 5 дней, не возобновляясь более при его отмене. Снижение артериального давления и гастралгия возникали в течение 2 и 3-й недели приема препарата, были выражены незначительно и самостоятельно проходили, не требуя какой-либо дополнительной коррекции. Нарушение засыпания возникало у больных на 2 и 3-й неделе приема препарата, однако это не оказывало выраженного влияния на их дневную активность. Таким образом, появле-

ние указанных побочных действий Вазобрала не требовало отмены препарата.

У пациентов выявленные побочные эффекты оценивались как «незначительно влияющие на функционирование пациентов» по шкале CGI и среднegrupповой показатель составил 1,27 балла, что говорит о хорошей переносимости и безопасности применяемого препарата.

Заключение

Проведенное исследование показало, что добавление Вазобрала в дозировке 4 мг 2 раза в сутки к комплексной профилактической терапии мигрени, включающей антидепрессанты и миорелаксанты, повышает ее эффективность: достоверно уменьшается не только количество анальгетиков, но и самое главное – число приступов. Отмечается более значительное уменьшение вегетативных нарушений и более выраженное улучшение качества жизни пациентов с мигренью по сравнению с пациентами, не получавшими Вазобрал при комплексном лечении. Терапия, включавшая Вазобрал в суточной дозе 8 мг, имела хорошую переносимость и была безопасна. Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного побочного эффекта, а возникающие несерьезные побочные нежелательные эффекты носили легкую степень, проходили самостоятельно и лишь в 1 случае потребовали назначения дополнительной антигистаминной терапии. Анализ клинического действия препарата свидетельствует о целесообразности добавления его к комплексной терапии, особенно при наличии астенических жалоб.

Таким образом, учитывая простоту применения, хорошую переносимость, терапевтическую эффективность и приемлемый профиль безопасности, Вазобрал может быть рекомендован для широкого использования в неврологической практике как средство комплексной профилактической терапии мигрени без ауры.

Литература

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001.
2. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. и др. Мигрень: клиника, патогенез, лечение. Фарматека. 2003; 4: 56–60.
3. Осипова В.В. Мигрень: клинико-психфизиологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
4. Осипова В.В., Левин Я.И. Мигрень в цикле «сон-бодрствование». Журн. неврол. и психиат. 2006; 106 (5): 9–15.
5. Вейн А.М., Данилов А. Б., Рябус М.В. Тактика ведения пациентов с мигренью. Лечащий врач. 2001; 9: 44–8.
6. Филатова Е.Г. Гемикрания. Лечащий врач. 2008; 5: 82–6.
7. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. Под ред. И.Н.Денисова, В.И.Кулакова, Р.М.Хайтова М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
8. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я. Под ред. И.Н.Денисова, Ю.Л.Шевченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР, 2003.
9. Куцмелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичных головных болей. Боль. 2004; 4 (5): 25–31.
10. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: diagnosis and treatment. In: Wolf's Headache and Other Head Pain. 7th ed., Oxford University Press. 2001; p. 121–238.
11. Неретин В.Я., Вострикова И.Л., Исакова Е.В. и др. Опыт применения препарата «Вазобрал» в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Вестн. практ. неврол. 1996; 2: 26–8.
12. Дамулин И.В. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты нейрогериатрии. Справ. поликлин. врача. 2007; 5 (5): 44–8.
13. Zaidar TI, Heimberg RG, Fresco DM et al. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. Psychol Med 2003; 33 (4): 611–22.

Особенности терапии астенических расстройств

М.В.Путилина
РГМУ, Москва

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. астенические расстройства и депрессия по частоте встречаемости выйдут на 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний. Астенические расстройства – группа болезненных состояний, проявляющихся экзacerbацией соматической патологии, формированием общих, возникающих при взаимодействии соматических и психических симптомокомплексов: соматизированных психических нарушений, психических расстройств, отражающих реакцию на соматическое заболевание. Проблема астенических состояний как в клиническом, так и в терапевтическом аспекте является одной из самых трудных в работе врача. Частота встречаемости данной патологии достаточно высока и колеблется от 15 до 50%, а в общемедицинской практике – от 30 до 57% [2, 7]. Кроме того, астенические симптомы, представляя собой наименее специфичные из всех психических нарушений, являются «базовыми» по отношению к другим расстройствам, иногда предшествуя или определяя и почти всегда завершая течение любой болезни.

Особенности диагностического подхода

Критерии, по которым можно поставить правильный диагноз, очень нечетки и, как правило, включают два основных признака: психическую истощаемость при минимальных умственных нагрузках и постоянные ощущения усталости, общей слабости, усиливающиеся при физических нагрузках. К дополнительным признакам относят мышечные и головные боли, головокружения, нарушения сна (дневная сонливость и/или расстройства ночного сна), раздражительность и напряженность с невозможностью расслабиться. Расстройство длится 3 мес и более, не проходит во время отдыха.

Астения является неспецифическим признаком многих соматических болезней: анемии, гипотиреоза, авитаминозов, воспалительных процессов, онкологических, органических и системных ревматологических заболеваний, что заставляет специалистов разных медицинских специальностей тщательно проводить обследование данной категории пациентов с целью проведения дифференциальной диагностики. Первой анализируемой категорией являются жалобы больных. Утомляемость, головная боль, слабость – самые распространенные жалобы, с которыми пациенты обращаются в медицинские учреждения, – могут быть симптомами различных заболеваний. Поэтому целесообразно детальное рассмотрение вопросов не только клинических, но и, что более важно, патофизиологических проявлений астенических расстройств для последующей правильной терапии.

Патофизиологические проявления

Астения (от греч. *asthenia* – бессилие, слабость) – это аномальная, спонтанная слабость (вялость), возникающая без нагрузки, длительно продолжающаяся и не проходящая после отдыха [23]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра состояния, основным проявлением которых является асте-

ния, рассматриваются в рубриках «Неврастения F48.0», «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство F06.6», «Синдром усталости после вирусной инфекции G93.3». Другие астенические расстройства, выделенные в классификации, включают: неспецифическую астению (R53), синдром выгорания (Z73.0), поствирусный астенический синдром (G93.3) и психастению (F48.8).

Астения проявляется повышенной утомляемостью, а также раздражительной слабостью (повышенная возбудимость может смениться слезливостью или раскатынием), неустойчивым, обычно пониженным настроением. Для нее характерна гиперестезия – непереносимость яркого света, громких звуков, резких запахов. Нередко наблюдаются головные боли, расстройства сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегетативные нарушения. У больных отмечается изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления: при его падении повышается утомляемость, усиливается раздражительная слабость, гиперестезия (симптом Пирогова, особенно выраженный при органических заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС).

Определяющими для астении являются постоянные жалобы на повышенную утомляемость, слабость, истощение после минимальных усилий в сочетании не менее, чем с двумя из перечисленных жалоб:

- мышечные боли;
- головокружение;
- головная боль напряжения;
- нарушения сна;
- неспособность расслабиться;
- раздражительность;
- диспепсия.

Наиболее характерные клинические проявления астенических расстройств можно разделить на несколько групп в зависимости от доминирующих признаков.

1. Физические расстройства:
 - мышечная слабость;
 - снижение выносливости.
2. Интеллектуальные расстройства:
 - расстройства внимания, способности к концентрации;
 - нарушения памяти и бдительности.
3. Психологические расстройства:
 - отсутствие уверенности в себе;
 - снижение мотиваций.
4. Сексуальные расстройства:
 - отсутствие либидо;
 - снижение эрекции.

В понимании механизмов этих расстройств очень важными являются теории о гибких функциональных энергозависимых системах организма, образуемых при патологии [4–6]. Установлено, что различные по своему характеру отрицательные эмоции (отчаяние, страх, тревога, тоска) сопровождаются однотипными висцеральными сдвигами. Повышается возбудимость симпатoadренальной системы и, следовательно, возрастает секреция катехоламинов, что вызывает учащение сердцебиения и повышение артериального давления, усиление прилива крови к мышцам. Связующим

звеном между психологической и соматической сферой является аффект, выражающийся главным образом в форме тоски и постоянной тревоги, нейровегетативно-эндокринной моторной реакции и характерного ощущения страха. Защитные физиологические механизмы лишь частично уменьшают, а не устраняют полностью эти явления. В результате патогенное действие аффекта на организм усиливается. Этот процесс можно рассматривать как патофизиологическое торможение: стимулы, поступающие из ЦНС, блокируются и отводятся к висцеральным структурам через вегетативную нервную систему, приводя к изменениям в различных системах органов [1, 3, 15, 22].

При наличии патопластического перенапряжения, которое не блокируется психологической защитой, функциональный этап поражения перерастает в деструктивно-морфологические изменения в соматической системе, происходит генерализация заболевания. При этом психический фактор выступает как повреждающий. Сверхактуальное соматическое переживание фиксируется, образуя установочную доминанту, являющуюся функциональным очагом психической патологии. Свойственное больным смутное чувство физического дискомфорта обуславливает при определенных воздействиях реализацию болезненных ощущений и их фиксирование. Необычная импульсация, поступающая из внутренних органов в ЦНС, усиливает эти ощущения, приводит к формированию патологической реакции. Негативные эмоции висцерального происхождения подкрепляются личностными характеристиками пациентов. Повторение психотравмирующих воздействий астенизирует нервную систему, кора головного мозга становится чувствительной к внешним воздействиям и интероцептивным сигналам. Следовательно, появление соматических ощущений может быть вызвано не только психогенным влиянием как таковым, но и любыми незначительными висцеральными повреждениями или даже обычной работой внутренних органов.

Сформировавшийся очаг патологической импульсации обрастает нейрогуморальными связями с теми или иными системами организма. Ведущее значение в развитии астенического синдрома принадлежит нарушению функции лимбико-ретикулярной системы (ЛРС). Гипоталамус, входящий в ее состав, отвечает за регуляцию как вегетативной нервной системы, так и эндокринного звена. ЛРС – это высшая интегративная структура ЦНС, основной функцией которой является согласование эмоциональной реакции и нейровегетативного и нейроэндокринного обеспечения. Ее роль в поддержании гомеостаза индивида сводится к эрготропным (от греч. *ergon* – работа) и трофотропным (от греч. *trophe* – питание) нейроэндокринным влияниям, обеспечивающим адекватную адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды.

Роль ретикулярной активирующей системы

Особую роль в развитии патологических состояний отводится ретикулярной активирующей системе (РАС). РАС – сложная нейронная сеть, отвечающая за управление энергетическими ресурсами организма. Она играет определенную роль в контроле координации произвольных движений, автономной и эндокринной регуляции, сенсорном восприятии, запоминании, активации коры головного мозга. Благодаря большому количеству нейрофизиологических связей РАС участвует в сложном морфологическом конгломерате, отвечающем за физическую активность индивидуума, модуляцию его психологических отношений, их аффективного выражения, а также интеллектуальные функции. Поведенческие реакции (активность, адаптация, нападение, бегство и т.д.) стимулируют эрготропную функцию лимбико-ретикулярного комплекса. Состояние покоя (поддержание

гомеостаза, принятие среды, отказ от борьбы и т.д.) активирует трофотропную функцию. Взаимосвязь коры головного мозга и лимбико-ретикулярного комплекса построена по принципу обратной связи.

Основной патогенетический механизм астении заключается в перегрузке активирующей ретикулярной формации, которая синхронизирует все аспекты поведения человека и управляет его энергетическими ресурсами. Формируется «пророчный круг» – когда организму необходима дополнительная энергия для преодоления внешних воздействий (соматических, инфекционных, физических перегрузок и т.д.), а внутренние ресурсы не готовы принять и переработать ее. Появление клинических симптомов рассматривается как сигнал о перегрузке РАС, аутиотоксикации продуктами метаболизма и нарушении регуляции выработки и использования энергетических ресурсов организма.

Нейроциркуляторные расстройства

Астенические расстройства – это своеобразный сигнал тревоги организма, свидетельствующий об истощении энергетических ресурсов или нарушении в работе структур мозга, отвечающих за их рациональное использование [10, 11]. Для более полного понимания описанных нарушений необходимо не забывать о патохимических нейрометаболических реакциях в ЦНС. На процессы циркуляции нейрогуморальных факторов определенное влияние оказывают состояние клеточных мембран, реологические свойства крови, уровень трансапикалярного обмена, структурность межклеточной среды, адекватное функционирование ферментативных систем, внутриклеточных мессенджеров и биологически активных веществ, анатомо-функциональное состояние различных органов и систем [17, 22]. Эти звенья, составляя единую физиологическую систему поддержания гомеостаза организма, в нормальных условиях функционируют как единое целое. Воздействие патологических факторов на любом уровне приводит к нарушению целостности этой системы и формированию нейроциркуляторных расстройств. Результатом последнего и является патологическая система со сложными внутрисистемными взаимоотношениями между психоэмоциональными, вегетативными и гормонально-метаболическими механизмами, получившая название – астенические расстройства.

В дебюте развития заболевания отмечается адекватное усиление активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), что характеризует собой фазу напряженной адаптации. В некоторых случаях равновесие между отделами ВНС достигается за счет адекватного снижения их активности, что также отражает фазу адаптации. При длительном существовании раздражителя (состояние хронического стресса, инфекция, соматическое заболевание) подключаются гормональные механизмы. При этом повышается приспособительная значимость последних и относительно уменьшается приспособительная роль нервных механизмов. В связи с этим следующий этап болезни характеризуется тем, что при повышении активности одного из отделов ответ на компенсаторное изменение другого является однонаправленным, но недостаточным. Подобный характер патологических сдвигов отражает фазу относительной компенсации, или альтернативной астении. В дальнейшем при сохранении повышенной активности одного вместо однонаправленных изменений другого отдела возникает его противоположная направленность: например, вместо компенсаторного повышения активности – она снижается, что на вегетативном уровне отражает фазу декомпенсации, или

альтернативной депрессии. При этом определяется либо резко выраженная симпатикотония, либо ваготония.

Изменения вегетативной реактивности играют важную роль при смене одной фазы на другую. Сначала появляется нормальная реакция, которая затем сменяется гиперсимпатикотонической, а последняя – асимпатикотонической реактивностью. Асимпатикотоническая реактивность, с ее чрезвычайными энергетическими расходами, способствует сохранению энергии и функционированию всей системы уже на другом, более экономном уровне. Нарастающая гиперсимпатикотоническая реактивность трансформируется в новое качественное состояние – асимпатикотонию, отражающую истощение (недостаточность) вегетативной регуляции. В этих условиях с целью обеспечения или поддержания долговременной адаптации «подключаются» соответствующие эндокринные механизмы, которые «подпитывают» ВНС для того, чтобы она уже на новом качественном уровне могла обеспечить срочную адаптацию, при этом усиливаются энергозатраты. Последние постепенно истощаются, происходит смена симпатикотонии ваготонией, т.е. наступает фаза декомпенсации. Указанная смена исходного вегетативного тонуса имеет адаптационно-компенсаторное значение. Она генетически запрограммирована.

Нейрогуморальные механизмы

Важнейшую роль играют нейрогуморальные механизмы. При выраженной симпатикотонии ваготония – результат не синдрома истощения норадреналина, не патологической десимпатизации, а необходимая реакция организма, направленная на ограничение катаболических процессов, ограничение потребления энергии. При выраженной ваготонии нарастание симпатикотонии связано с необходимостью усиления обменных процессов и образования энергии. При астении происходит постоянное переключение адаптационно-компенсаторных механизмов. Однако при чрезмерной (по силе и длительности) их активности появляется высокий риск развития хронических психосоматических заболеваний. В свою очередь последние оказывают отрицательное воздействие и на структуры самой нервной системы.

Под действием различных патологических факторов могут возникать многочисленные «патологические круги» (на молекулярном, субклеточном, тканевом, органном уровнях), которые зачастую утяжеляют течение висцеральных расстройств. Центром тяжести психосоматического страдания оказывается всегда орган, наиболее уязвимый и важный для жизнедеятельности организма в представлении индивида, что проявляется в различных объективных и субъективных симптомах. Выбор органа свидетельствует о преимущественной направленности защитно-приспособительных механизмов, вызывающих известный повреждающий эффект по мере нарастания дезинтеграции в стрессовых ситуациях [3, 10]. Инициатива в выборе органа принадлежит всегда корковым связям, влияющим на эмоциональные подкорковые аппараты и программирующим степень вовлечения тех или иных органов в стрессовую ситуацию. Какой именно эффекторный путь окажется предпочтительнее для выхода на периферию эмоционального возбуждения, зависит от особенностей данной эмоции, нервной конституции человека и от всей истории его жизни.

Таким образом, астения – сложный нейро-гуморальный процесс, формирующийся вследствие непосредственного воздействия соматической вредности на ЦНС.

Клинические формы

В настоящее время принято выделять следующие клинические формы заболевания [14]:

1. Экзогенно-органические:
 - Функциональная (соматогенная) астения.
 - Органическая (цереброгенная) астения.
2. Психогенно-реактивная астения:
 - Синдром перегрузки.
 - Неврастения.

Функциональная астения (соматогенная) – это самостоятельная клиническая единица, не связанная с конкретными органическими заболеваниями. Функциональная астения, составляющая 55% в структуре астенических расстройств, характеризуется прежде всего клинической обратимостью, так как возникает вследствие или как компонент ограниченных во времени или курательных патологических состояний. Среди функциональных астений выделяют реактивную астению – это астенический синдром, возникающий у исходно здоровых людей при воздействии различных факторов. Например, астения после перенесенных инфекционных заболеваний, соматических заболеваний (инфаркт миокарда, диабет и др.), тяжелых операций, родов. Кроме этого, развитию астении подвержены люди со значительными физическими и психическими (интеллектуальными) нагрузками, чьи профессии требуют повышенного внимания, связаны с эмоциональным напряжением, работой по сменам, длительными путешествиями (со сменой часовых поясов). Под реактивной астенией подразумевается возникающая без физической нагрузки аномальная спонтанная слабость, не проходящая после отдыха. Функциональная астения также может быть связана с психическими нарушениями.

Астения–тревога–депрессия – звенья одной патологической цепи, переход расстройств часто незаметен для пациентов. Астения значительно снижает качество жизни пациентов, приводя к стойкой и выраженной дезадаптации. В последнее время много исследований и публикаций посвящено депрессии. Разработано множество методов ее объективизации, постоянно появляются современные и безопасные препараты для коррекции этого патологического состояния. Но недостаточно внимания уделяется еще одной составляющей данной группы расстройств – астении. Астенические расстройства, как правило, развиваются исподволь, нарастают по интенсивности. В тяжелых случаях они могут сопровождаться аспонтанностью, пассивностью, апатией.

Органическая астения (симптоматическая) – состояние, характеризующееся выраженной и постоянной эмоциональной несдержанностью или лабильностью, утомляемостью или разнообразными неприятными физическими ощущениями (например головокружения) и болями, предположительно возникающими вследствие органического расстройства. Считается, что это расстройство чаще бывает связано с цереброваскулярными заболеваниями или гипертонией, чем с другими причинами [22].

Распространенность органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства в популяции жителей Москвы в возрасте старше 60 лет составляет 24,4% [11]. Она возникает и вследствие различных соматических заболеваний, являясь их проявлением. До 85% пациентов, получающих лечение от злокачественных новообразований, испытывают астению [30]. Страдают от выраженной усталости 74% больных рассеянным склерозом, при этом большая выраженность астенических нарушений наблюдается у пациентов, получающих лечение интерферонами. Астения отмечается у 40–50% больных СПИДом [25, 29]. У пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми людьми риск астении выше в 8 раз [32]. Астения отмечается у 100% пациентов с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по

классификации NYHA [28]. По данным ряда авторов, выраженность астении у больных ишемической болезнью сердца не связана с выраженностью соматических симптомов сердечной недостаточности, однако связана с типом личности D (характеризуется сочетанием негативной возбудимости и социального подавления), тревогой и обеспокоенностью своим состоянием [26, 27, 31]. Астения отмечается у 69% пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Актуальность изучения и максимально раннего распознавания астении у больных с высоким риском развития цереброваскулярной патологии объясняется тем, что I стадия хронической ишемии мозга по сути состоит из астенического синдрома. Головные боли и ощущение тяжести в голове, головокружения, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушения сна, снижение работоспособности – весь этот набор жалоб, характерный для начальных проявлений недостаточности кровообращения головного мозга, является не чем иным, как астеническим синдромом. Его своевременная диагностика с учетом выявления факторов риска сосудистых заболеваний при отсутствии или минимальной объективной неврологической симптоматики позволяет с большой степенью вероятности предположить наличие у больного начальной стадии хронической ишемии мозга и назначить необходимую терапию для предотвращения прогрессирования заболевания и развития острых цереброваскулярных расстройств.

Терапевтические возможности

Несмотря на богатый арсенал современных фармакологических средств, лечение астенических состояний остается важной и сложной медицинской проблемой [19, 21]. Так как астенические расстройства неодинаковы по своему генезу, то лечатся они врачами разных специальностей. Лечение органической астении, вызванной соматическими факторами, всегда вторично и напрямую зависит от регресса симптомов основного заболевания. Функциональная астения переутомления, т.е. пограничное состояние между здоровьем и болезнью, в происхождении которой главную роль играют чрезмерно напряженная работа, стрессы, неправильная организация режима труда и отдыха, требует особого подхода. В данном случае речь идет не о лечении астении как болезни, а о терапии пациента, в психосоматическом статусе которого преобладают астенические расстройства. Представляется наиболее обоснованным использование нескольких ведущих принципов:

1. Этапность лечения.
 2. Знания этиологии и патогенеза клинических проявлений.
 3. Безопасность и комфортность пациента.
- Этапность – основной пункт алгоритма работы с больными. Он включает в себя:
- Выявление этиологических факторов развития синдрома (основное заболевание, стресс и т.д.) и возможность их устранения.
 - Организацию правильного режима труда и отдыха (нормированный рабочий день, возможность нормального сна, борьба с гипоксией и гиподинамией, отказ от вредных привычек).
 - Использование медикаментозной терапии и адаптогенов.

В клинике различных астенических состояний много общего, однако механизмы развития в каждом конкретном случае имеют свои особенности, обусловленные феноменологическими девиациями, поэтому лечение базируется на общих этиологических и патогенетических принципах, но с учетом указанных особенностей. Это необходимо для оптимального выбора

средств и методов борьбы с болезнью. У психопатологических проявлений, влияющих на выбор того или иного препарата, в расчет принимают в первую очередь тип и только потом тяжесть клинических проявлений астении и соотношение в структуре симптомокомплексов круга позитивной (расстройства гиперестетического полюса – тоска, тревога) либо негативной (явления отчуждения – апатия, агедония, психическая анестезия) аффективности.

Адекватная терапия астенических расстройств основана прежде всего на воздействии на ядро астенического синдрома – повышенную истощаемость психических функций. Для этого используют препараты, имеющие в спектре своей фармакологической активности психостимулирующий компонент действия. Наиболее часто для этой цели применяют воздействующие на клеточный метаболизм нейронов головного мозга нейрометаболические препараты, анксиолитики, антидепрессанты, нейролептики, вегетотропные средства, витамины, фитопрепараты, биологически активные добавки. В последние годы в общесоматической практике нашли место препараты с выраженным антиоксидантным действием (мексидол, актовегин, коэнзим Q) [20]. Как показывает опыт практических врачей, их амбулаторное применение далеко не всегда является эффективным и оправданным. Установлено, что часть больных (особенно при проведении терапии в амбулаторных условиях) нарушают врачебные рекомендации: не придерживаются назначенных доз и режима приема лекарств, произвольно меняют препарат или время приема. По данным ряда исследователей, у 25–35% амбулаторных больных подобные нарушения отражаются на эффективности терапии, а 68% больных депрессиями прекращают прием антидепрессантов терапии на 4-й неделе лечения.

Помимо снижения эффективности терапии нарушение регламента приема препарата приводит к ошибкам при выборе последующего. В то же время на ранних стадиях болезни назначение лекарственных средств вызывает затруднения прежде всего из-за психологического страха «пить сильные лекарства» или нежелательных побочных эффектов последних. Проведение психофармакотерапии пациентам с астеническими расстройствами требует от врача определенной подготовки. При выборе медикамента и метода лечения учитывают не только свойства психотропного препарата, но и особенности интеракции с другими медикаментами. Нельзя забывать и о соматическом состоянии больного, о сниженной толерантности к психотропным препаратам.

При психогенных астенических нарушениях (неврастении), структура которых является относительно простой и исчерпывается астеническим синдромом, является эффективным применение препаратов с психостимулирующим действием [1, 7–9]. В случае недостаточной эффективности такого лечения следует проводить комбинированную терапию с применением препаратов стимулирующего типа действия [21].

При соматогенных астениях зачастую бывает недостаточно только этиотропное лечение для избавления пациента от интеркуррентной астении. Более того, побочные эффекты некоторых этиотропных препаратов (противоопухолевые, интерферон, противовирусные и др.) могут способствовать углублению астенических проявлений. В этом случае необходимо включение в схему лечения антиастенических препаратов с психостимулирующим действием – для повышения качества жизни больных и поддержания должного уровня согласия с проводимым лечением. На первый план выступает необходимость правильного подбора препаратов, которые могли бы применяться при достаточно разных типах астении.

Психостимуляторы

Наиболее выраженным стимулирующим действием обладают препараты из группы психостимуляторов. Общими в психофармакологическом спектре действия психостимуляторов являются следующие эффекты [21]:

- повышение уровня бодрствования;
- уменьшение потребности во сне;
- ускорение процессов мышления;
- улучшение концентрации внимания, запоминания;
- ослабление действия седативных, снотворных и наркотических препаратов.

К этой группе лекарственных средств относят вещества различной химической структуры (ксантины, фенилалкиламины, производные пиперидина, сидномина). Наиболее часто применяющимися психостимуляторами за рубежом являются амфетамин и его производные (метилфенидат, декстроамфетамин в различных лекарственных формах). В России их применение запрещено, и единственным доступным препаратом этой группы было производное сидномина – сиднокарб.

Терапевтическое использование типичных психостимуляторов ограничивается следующими факторами:

- при применении часто отмечается возникновение или усиление тревоги, раздражительности, нарушений ночного сна, усиление вегетативных нарушений;
- характерен эффект последействия, в основе которого лежит источник внутриклеточного депо катехоламинов, что приводит к усилению астенодепрессивной симптоматики после окончания действия препарата;
- опасностью злоупотребления и развития лекарственной зависимости;
- отмечается существенная индивидуальная вариабельность действия лекарств – у 10–20% людей при их применении возникает «парадоксальный» седативный эффект с усилением слабости, сонливости;
- при применении амфетаминовых стимуляторов и в меньшей мере сиднокарба нередко наблюдаются клинически значимые проявления периферических симпатомиметических побочных эффектов в виде сердцебиений, аритмии;
- при применении амфетаминовых психостимуляторов описано возникновение «амфетаминовых психозов», по клинической картине близких к параноидным психозам.

Частое усиление тревоги и нарушений сна при терапии психостимуляторами требует дополнительной лекарственной коррекции с помощью анксиолитиков. Показана эффективность комбинированной терапии астенических расстройств с помощью психостимуляторов и анксиолитиков, а также взаимная коррекция их побочных эффектов. Это определяет обоснованность и целесообразность применения при астенических расстройствах препаратов, обладающих сочетанием терапевтически значимого психостимулирующего и анксиолитического эффекта и лишенных нежелательных эффектов, свойственных психостимуляторам и анксиолитикам (миорелаксация, седация, сонливость). Применение этих препаратов в монотерапии позволяет одновременно воздействовать на все основные составляющие астенического синдрома – не прибегая к комбинированной терапии. Таким препаратом является Ладастен [15–18, 24].

Ладастен: особенности действия

Ладастен является производным адамантана, его химическое название – N-(2-адамантил)-N-(пара-

бромфенил)-амин. Препарат синтезирован в ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова Российской академии медицинских наук под руководством И.С.Морозова, Б.М.Пятина и С.Б.Середенина. При экспериментальном и клиническом изучении было показано наличие у Ладастена психостимулирующих, анксиолитических, иммуностимулирующих свойств, антирадикального эффекта и актопротекторного действия.

В основе психостимулирующего эффекта лекарственного средства лежат механизмы:

1. Усиление высвобождения дофамина и блокада его обратного захвата. В этих реакциях участвуют следующие механизмы:

- активация Ca^{2+} -зависимых процессов экзоцитоза [7];
- взаимодействие с пресинаптическими ауторецепторами, контролирующими высвобождение дофамина;
- тропность к D3-подтипу рецепторов дофамина стриятума [1], модулирующих преимущественно высвобождение дофамина;
- влияние на белок-переносчик дофамина (DAT).

2. Усиление синтеза дофамина de novo. Способность индуцировать de novo биосинтез катехоламинов (о чем свидетельствует накопление леводопы) определяет «неистощающий» тип действия Ладастена, выгодно отличающий препарат от классических психостимуляторов [7, 8].

Фармакологическое действие препарата реализуется в повышении физической и психической работоспособности, замедлении развития утомления, ускоренном восстановлении активности; в улучшении мнестических процессов и обучения; избирательном анксиолитическом действии [17, 18].

3. Анксиолитический эффект Ладастена реализуется посредством:

- восстановления связывающей способности ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, нарушенной стрессом [24];
- ингибирования экспрессии GAT 3 – мембраносвязанного белка-переносчика ГАМК GAT 3, осуществляющего ее обратный захват;
- вовлечения пептидергических систем в реализацию нейротропной активности;
- влияния на экспрессию генов регуляторного нейротропного пептида гипокретина.

В связи с установленным влиянием Ладастена на клеточный и гуморальный иммунитет, а также с его антиоксидантными свойствами предполагают наличие у препарата системного эффекта, особо актуального для лечения астенических расстройств при аутоиммунных ревматологических заболеваниях, сопровождающихся нарушением когнитивных функций [12].

Сочетание в спектре психотропной активности Ладастена психостимулирующего и анксиолитического действий выгодно отличает его как от известных психостимуляторов (фенамин, сиднокарб), так и от типичных транквилизаторов (диазепам, феназепам, альпразолам) и позволяет характеризовать препарат как средство принципиально нового типа, перспективное для применения при терапии астенических расстройств.

При сравнительном анализе эффективности терапии больных с психогенными астеническими расстройствами показатели эффективности Ладастена были наиболее высокими среди сравниваемых препаратов за счет оптимального соотношения в спектре его действия психостимулирующего и анксиолитического эффекта. Значительное улучшение отмечалось у 81% пациентов, принимавших Ладастен, у 79% – принимавших бемитил и у 50% – принимавших сидно-

карб. Ухудшение состояния отмечалось у 3% пациентов, принимавших Ладастен, 17% – принимавших бемитил и у 40% – принимавших сиднокарб. Ряд авторов подчеркивают выраженный терапевтический эффект препарата на нормализацию нарушенных когнитивных функций.

Среди преимуществ Ладастена отмечено отсутствие аддиктивных, гипноседативных и миорелаксантных свойств, а также выраженных побочных проявлений гиперстимуляции. Установлен диапазон доз (от 50 до 200 мг), при котором наблюдается благоприятный профиль переносимости, что предполагает возможность его безопасного применения и при наличии соматической патологии. Позиционирование антиастенических препаратов, близких к ноотропам по механизму действия, но обладающих отчетливыми клинически верифицированными психоактивирующими и анксиолитическими свойствами и лишенных нежелательных явлений/последствий, наблюдающихся при применении психостимуляторов, позволяет использовать их при терапии широкого круга астенических состояний независимо от их этиологии и структуры.

Следует помнить, что при назначении антиастенических препаратов необходимо проведение полного соматического обследования для диагностики возможного имеющегося соматического хронического заболевания и установления патогенетической связи его с явлениями астении. В этом случае антиастенические препараты следует назначать совместно с препаратами, использующимися для лечения основного заболевания. При этом отсутствие лекарственных взаимодействий у антиастенических средств, таких как Ладастен, их хорошая переносимость и наличие разнообразных механизмов действия на организм позволяют рекомендовать их для широкого использования в медицинской практике.

Литература

1. Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю., Воронина М.В., Дологов О.В. Изучение влияний 1- и 2-аминопроизводных адамантана на дофаминовые и глутаматные рецепторы *in vivo*. Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: материалы 4-й Междунар. конф. М., 2006.
2. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. Рус. мед. журн. 2004; 12 (22): 1290–2.
3. Александровский Ю.А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация. М., 1976.
4. Арушанян Э.Б. Стимуляторы психических процессов. Ставрополь, 2003.
5. Арцимович Н.Г., Галушина Т.С. Синдром хронической усталости. М.: Научный мир, 2001.
6. Бамдас Б.С. Астенические состояния. М.: Медгиз, 1961.
7. Вахитова Ю.В. Механизмы формирования комплекса психостимулирующей, анксиолитической и иммунотропной активности оригинального фармакологического препарата ладастена. Дис. ... докт. биол. наук. М., 2006.
8. Вахитова Ю.В., Ямиданов Р.С., Середенин С.Б. Ладастен индуцирует экспрессию генов, регулирующих биосинтез дофамина в различных структурах мозга крыс. Эксп. и клин. фармакол. 2004; 67 (4): 7–11.
9. Золотов Н.Н., Сергеева С.А., Лосев С.С. Определение антирадикальной активности лекарственных препаратов – производных адамантана. Биоантиоксидант: тез. докл. VI конф. М., 1993; 1: 20–1.
10. Калинин В.В. К проблеме отграничения новых нейролептиков от классических. Сопоставление клинического и нейрохимического подхода. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 4: 129–31.
11. Калын Я.Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое

исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 2001; <http://psychiatry.ru/dissert/kalin>.

12. Ковалевская К.Б., Вельтищев Д.Ю. Когнитивные нарушения при соматогенной астении: эффективность Ладастена. Cons. Med. 2009; 11 (2): 49–52.
13. Комаров С.Г. Синдром хронической усталости (распространенность и организация медицинской помощи). Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2008.
14. Ласков Б.И., Лобзин В.С., Литгарт Н.К., Солодовников И.Д. Физиогенные и психогенные астении. Курск, 1981.
15. Морозов И.С., Клейменова Н.Н. Влияние бромантана на физическую работоспособность лабораторных животных. Эксп. и клин. фармакол. 1998; 61 (6): 51–3.
16. Морозов И.С., Климова Н.В., Авдюнина Н.И. и др. Фармакология нового психостимулятора бромантана. VII Научно-практич. конф. стран СНГ «Перспективы развития и практического применения каркасных соединений». Тез. докл. Волгоград, 1995; с. 166–7.
17. Морозов И.С., Климова Н.В., Карпова Т.Д., Шестопалов С.С. Характеристика нейростимуляторной активности бромантана у лабораторных животных. Эксп. и клин. фармакол. 1999; 2: 2–6.
18. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. Волгоград: Волгоградская мед. акад., 2001.
19. Незнамов Г.Г. Клинико-фармакологическое обоснование комбинированной психофармакотерапии больных с неврозоподобными расстройствами. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1990.
20. Нисс А.И. Место нейрометаболических стимуляторов (церебропротекторов) в современной систематике психотропных средств и основные виды их клинической активности. Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 1984; 5: 750–6.
21. Полушин И.Н., Матвеев А.Б., Улезко А.В. Клиническая фармакология психотропных средств. Астрахань, 2001.
22. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). Под общ. ред. Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. М.: Минздрав России, 1998.
23. Седнев В.В. Клинико-динамические особенности эмоционально-лабильного (астенического) расстройства у детей. Арх. клин. экп. мед. 2000; 13 (1–2): 71–3.
24. Яркова М.А., Воронин М.В., Середенин С.Б. Изучение механизмов действия Ладастена. Эксп. и клин. фармакол. 2005; 68 (3): 3–6.
25. Darko DF, McCutchan JA, Kripke DF et al. Fatigue, sleep disturbance, disability, and indices of progression of HIV infection. Am J Psychiat 1992; 149 (4): 514–20.
26. Denollet J. Emotional distress and fatigue in coronary heart disease: the Global Mood Scale (GMS). Psychol Med 1993; 23 (1): 111–21.
27. Falk K, Patel H, Swedberg K, Ekman I. Fatigue in patients with chronic heart failure – A burden associated with emotional and symptom distress. Eur J Cardiovasc Nurs 2008; 18.
28. Jasiukeviciene L, Vasiliauskas D, Kavoliuniene A et al. Evaluation of a chronic fatigue in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. Medicina (Kaunas) 2008; 44 (5): 366–72.
29. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 100.
30. Hoover DR, Saab AJ, Bacellar H et al. Signs and symptoms of «asymptomatic» HIV-1 infection in homosexual men. Multi-center AIDS Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6 (1): 66–71.
31. The ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization.
32. Smith OR, Pedersen SS, Van Domburg RT, Denollet J. Symptoms of fatigue and depression in ischemic heart disease are driven by personality characteristics rather than disease stage: a comparison of CAD and CHF patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008; 15 (5): 583–8.

Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом

В.Н.Шишкова
ГНИЦ Профилактической медицины, Москва

Одной из значимых причин развития когнитивных нарушений и деменции в настоящее время является сахарный диабет (СД). Когнитивные нарушения не всегда бывают следствием только структурного поражения головного мозга, их развитие может быть обусловлено метаболическими расстройствами, связанными с тяжелыми соматическими или эндокринными заболеваниями, или могут иметь место сочетания нескольких патологических факторов. В случае своевременной диагностики и лечения когнитивные нарушения, связанные с метаболическими расстройствами, могут полностью или частично регрессировать [1]. Важно знать патогенетические основы развития самых распространенных и социально значимых заболеваний современности, в этой иерархии СД занимает лидирующую позицию.

Распространенность

Распространенность СД во всем мире достигла эпидемических уровней и продолжает неуклонно возрастать. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. в мире насчитывалось около 160 млн больных СД, эпидемиологи ВОЗ прогнозируют, что к 2025 г. численность больных СД превысит 400 млн человек, из которых 80–90% составят больные СД типа 2 (СД 2) [2]. Увеличение распространенности СД сопровождается повышением частоты сосудистых осложнений, которые являются причиной слепоты, хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта, периферической полинейропатии и тяжелых нарушений функционирования центральной нервной системы (ЦНС), приводящих к ранней инвалидизации и высокой летальности таких пациентов.

Возраст

Возраст больных на момент дебюта заболевания СД 2 постепенно становится меньше, в частности в развивающихся странах, где максимум выявления диабета – от 45 до 64 лет (по сравнению с группой 65 лет и старше в развитых странах). Отмечается также тревожное повышение риска развития СД 2 у подростков и детей [3]. Раннее развитие СД, особенно у молодых людей, связано с более частой смертностью, разными осложнениями, приводящими к инвалидности, сниженной социальной активностью и низкому качеству жизни. Долгосрочные последствия этой эпидемии выливаются в огромные человеческие страдания и экономические затраты.

Осложнения

Исследования показали, что в дебюте СД 2 около 50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это результат того, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД и к моменту постановки диагно-

ноза приводят к необратимым сосудистым изменениям. Наиболее драматично развитие центральных форм диабетической нейропатии, к которым относятся острые нервно-психические расстройства на фоне декомпенсации метаболизма (кетацидоз, лактацидоз гиперосмолярного и гипогликемического состояний), острые нарушения мозгового кровообращения – инсульт, проходящие нарушения мозгового кровообращения, прогрессирующая диабетическая энцефалопатия (ДЭ). К истинно диабетической принято относить прогрессирующую на фоне нарушений углеводного обмена метаболическую энцефалопатию [1]. Однако выделение «чистой» метаболической формы энцефалопатии при СД весьма проблематично, поскольку с течением заболевания прогрессируют церебральные сосудистые нарушения, обусловленные развитием сосудистых изменений, артериальной гипертензии (АГ) и автономной нейропатии. ДЭ обычно развивается исподволь, у молодых пациентов ее хронические проявления усугубляются последствиями перенесенных острых гипер- и гипогликемических эпизодов, у пожилых – нарушениями мозгового кровообращения.

Когнитивный дефицит

Как и при других метаболических энцефалопатиях, клинические проявления ДЭ неспецифичны, наиболее часто развивается нарушение когнитивных функций: снижение памяти и внимания, замедление мышления, снижение скорости психических реакций и способности к обучению.

Установлена общность механизмов развития когнитивного дефицита при СД и болезни Альцгеймера, больные СД входят в группу риска развития деменции. Известно, что в процессе старения мозга принимают участие те же патогенетические механизмы, что и при развитии диабетических осложнений, ключевым из которых является оксидативный стресс. Выявляемые при нейропсихологическом обследовании изменения у больных СД 2 более стойкие, чем при СД типа 1 (СД 1). Это чаще всего средней степени выраженности нарушения вербальной памяти и процесса обработки информации. Иногда при СД выявляются нарушения праксиса, гнозиса, речевых и пространственных функций, зрительной и слуховой памяти, а также нарушения межполушарных взаимодействий с дисфункцией правого полушария [4].

Течение СД сопровождается частыми колебаниями уровня сахара в крови, порой резкими, которым придается очень большое значение в развитии мозговых расстройств. Особенно опасны в этом отношении гипогликемические эпизоды, возникающие во время терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами.

Когнитивный дефицит часто имеет место и у больных с впервые диагностированным СД 2, еще не получавших сахароснижающую терапию, но у которых уже диагности-

руется энцефалопатия. Это состояние, по мнению многих ученых, при диабете является неизбежным [5]. Патогенез ДЭ представляет собой многофакторный процесс, сходный с таковым при диабетической полинейропатии, когда в патогенез оказываются вовлеченными сосудистая дисфункция, приводящая к уменьшению кровоснабжения нервов и мозговой ткани, нарушение трофики и прямое токсическое влияние гипергликемии на нервы. Влияние диабета на мозг более выражено у пожилых людей и приводит к ускорению обусловленного старением когнитивного снижения и развитию энцефалопатии [6].

Влияние инсулина

Особым вопросом в общей проблеме СД является влияние инсулина на когнитивные функции. Инсулин, идентичный панкреатическому, и типичные инсулиновые рецепторы широко экспрессируются в разных отделах мозга. Инсулин проникает в мозг посредством рецептор-зависимого транспорта через гематоэнцефалический барьер и принимает участие в регуляции энергетического гомеостаза, репродуктивных и когнитивных функций организма. Вопросы, касающиеся нейрональных эффектов инсулина, остаются во многом дискуссионными, однако в последнее 10-летие получены убедительные доказательства того, что инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга необходимы для нормального функционирования нейронов. Дисфункция этой системы приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний [7]. Было показано, что инсулин и инсулиновые рецепторы играют важную роль в синаптической передаче и могут быть связаны с такими важнейшими функциями мозга, как пищевое поведение, обучение и память. Гиперинсулинемия (ГИ) может определять когнитивное снижение, а нарушения в системе синтеза и секреции инсулина – негативно влиять на когнитивные функции [8]. Установлено также, что у больных СД 2, получающих инсулин, высок риск развития деменции, которая не просто отражает тяжесть диабета, но может быть и непосредственно связана с назначением инсулинотерапии [9].

Таким образом, с одной стороны, инсулинотерапия ослабляет токсический эффект хронической гипергликемии, с другой – у пациентов с СД 2 приводит к выраженной ГИ, что может обусловить прямое повреждающее действие инсулина на головной мозг в связи с нарастающими изменениями в синаптических структурах и клеточных мембранах и привести к развитию деменции. В настоящее время нет клинических исследований, где была бы доказана эффективность сахароснижающих препаратов, применяемых в современной терапии СД, особенно типа 2, в предотвращении развития именно когнитивных нарушений [10].

Изучение патофизиологических основ развития СД может дать представление о масштабах распространенности связанных с ним заболеваний и возможность их своевременной коррекции.

Развитие нарушений углеводного обмена и их связь с нарушениями жирового обмена

В крупных эпидемиологических исследованиях было убедительно показано, что диагностика патологических состояний гипергликемии только по уровню глюкозы крови натощак, как ранее рекомендовалось Американской диабетической ассоциацией, приводит к недооценке истинной распространенности диабета более чем на 1/3.

Таблица 1. Диагностические критерии СД и других состояний гипергликемии

Патология	Концентрация глюкозы в венозной крови	
	ммоль/л	мг/дл
СД		
Натощак	≥7,0	126
Через 2 ч после приема глюкозы	≥11,1	200
НТГ		
Натощак	<7,0	126
Через 2 ч после приема глюкозы	7,8–11,0	140–199
НГН		
Натощак	6,1–6,9	110–125
Через 2 ч после приема глюкозы	<7,8	140

Рис. 1. Факторы риска развития СД 2.

Возраст 45 и более лет
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²*)
Семейный анамнез СД (родители и сибсы с СД 2)
Привычно низкая физическая активность
НГН или НТГ в анамнезе
Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе
АГ (≥140/90 мм рт. ст.)
Холестерин ЛПВП ≤ 0,9 ммоль/л и/или триглицериды ≥ 2,82 ммоль/л
Синдром поликистозных яичников
Наличие ССЗ

*Применимо к лицам европеоидной расы.

В настоящее время общепринятыми диагностическими лабораторными критериями СД являются пороговые уровни гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой (табл. 1).

Согласно современным представлениям нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) являются состояниями, способными прогрессировать с исходом в СД 2. В 1990-х годах эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин – «предиабет», который объединил НТГ и НГН. Сегодня в мире около 314 млн человек имеют предиабет, через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн человек. Именно они пополняют многомиллионную армию больных СД 2 уже в ближайшем будущем.

Установлено, что частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН примерно одинаковая. Поскольку НТГ более распространенное состояние в популяциях, чем НГН, то с этим состоянием связано большее число новых случаев СД. По данным эпидемиологических исследований, в группе пациентов с предиабетом переход в СД 2 зависит от возраста, расовой принадлежности, степени ожирения и в среднем составляет 5% в год (от 3,6 до 8,7%). При 5-летнем наблюдении за такими пациентами СД 2 развивается у 35–40%, а при сочетании НТГ и НГН – у 65% пациентов [6]. Поэтому изучению особенностей течения предиабета, его ранней диагностике и возможности первичной и вторичной профилактики придается большое значение. Врачу любой специальности рекомендуется выявлять факторы риска развития СД 2 (рис. 1) и проводить скрининг (табл. 2), поскольку рано выявленный предиабет и правильно предпринятые

Таблица 2. Скрининговые тесты: глюкоза плазмы натощак или ПГТТ с 75 г глюкозы

Возраст начала скрининга	Группы, в которых проводится скрининг	Частота обследования
Любой возраст	ИМТ > 25 кг/м ² + 1 из факторов риска	При нормальном результате – 1 раз в 3 года Лица с предиабетом – 1 раз в год
>45 лет	Нормальная масса тела в отсутствие факторов риска	При нормальном результате – 1 раз в 3 года

Рис. 2. ИР как фактор риска развития ССЗ.

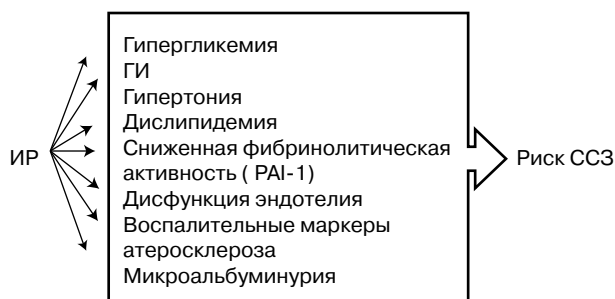
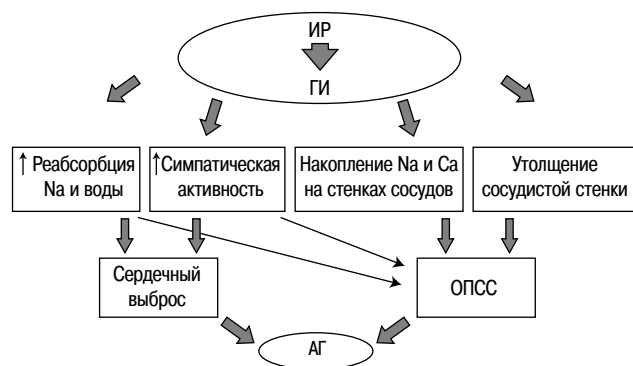


Рис. 3. Роль ИР в патогенезе АГ.



профилактические меры могут изменить судьбу пациента.

Главным фактором риска развития СД 2 у пациента является наличие избыточного веса, особенно при отложении жира в абдоминальной области. В последние 10-летия ученые стали рассматривать разные метаболические нарушения или заболевания, ассоциированные с избыточным весом, в комплексе и высказывать предположения об общности этих процессов. В 1960-е годы делались попытки объединения взаимосвязанных метаболических нарушений, ускоряющих развитие макрососудистых атеросклеротических заболеваний и СД 2. В 1988 г. американский ученый G.Reaven, объединив нарушения углеводного обмена, АГ и дислипидемию понятием «синдром X», впервые высказал предположение о том, что объединяющей основой этих нарушений может быть инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная ГИ [11]. В конце прошлого века метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили в понятие «метаболический синдром» (МС).

МС

МС – это сочетание метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет ИР, и которые являются факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений (рис. 2). Согласно определению Международной федерации диабета, основными клиническими проявлениями МС являются:

1. Абдоминальное ожирение.
2. ИР и ГИ.
3. АГ.
4. Гипертриглицеридемия.
5. Повышение холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).
6. НТГ и/или НГН натощак.
7. Нарушения системы гемостаза.
8. Хроническое сосудистое воспаление.

Существует 5 групп диагностических критериев МС. Отечественными учеными, экспертами Всероссийского научного общества кардиологов, также были разработаны и опубликованы критерии МС (2009 г.).

Основной критерий: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- АГ (АД \geq 130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (\geq 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП (> 3,0 ммоль/л);
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л и более);
- НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах: \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2 дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных в рамки синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, которые имеют не только медицинское, но и социальное значение в современном обществе. Кроме этого, многие исследователи рассматривают МС как прелюдию СД 2: риск развития СД 2 у лиц с МС в среднем в 5–9 раз выше, чем у лиц без него [12]. По данным статистики, у больных с впервые диагностированным СД 2 уже при 1-м обращении к врачу выявляются макро- и микрососудистые осложнения этого заболевания: нарушение зрения вследствие диабетической ретинопатии, нарушение функции почек вследствие диабетической нефропатии, поражение сосудов сердца, мозга, сосудов нижних конечностей и др. А при развившемся СД 2 риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3–4 раза выше, чем без него [13]. Именно эти осложнения являются основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД 2 – до 70% больных умирают от инфаркта миокарда или инсульта и их последствий.

Основные патогенетические механизмы развития ССЗ и СД 2 у пациентов с МС: роль ИР, ГИ и постпрандиальной гипергликемии

Ключевым звеном патогенеза МС является первичная ИР и компенсаторная ГИ.

ИР – это нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы клетками. Это состояние, сопровождающее целый ряд физиологических и патологических процессов. Физиологическая ИР выявляется в пубертатном периоде, при беременности, в климактерическом периоде, во время ночного сна, при богатой жиром диете. Метаболическая ИР характерна для МС, СД 2, декомпенсированного СД 1, диабетического кетоацидоза, ожирения, выраженной недостаточности питания, гиперурикемии, гипогликемии, индуцированной инсулином, злоупотреблением алкоголем. Эндокринная ИР отмечается при тиреотоксикозе, гипотиреозе, синдроме Кушинга, акромегалии, феохромоцитоме. Неэндокринная ИР типична для гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, черного акантоза, миотонической дистрофии, травм, ожогов, сепсиса, состояния после хирургических вмешательств, раковой кахексии.

Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. Предполагают, что причиной ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС и инсультов у больных СД 2 также могут быть ИР и сопутствующая ей ГИ. У пациентов с ИР имеются дефекты генов, ответственных за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (постре-

цепторные дефекты), и прежде всего у них нарушается транслокация и синтез внутриклеточного транспортера глюкозы GLUT-4. Но также могут быть генетические дефекты на уровне субстрата рецептора инсулина типа 1 и/или фосфатидилинозитол-3-киназы, также обнаружено нарушение экспрессии и других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеинлипазы, синтазы жирных кислот и др.

Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде МС и/или СД 2) при отсутствии необходимых для этого внешних факторов: избыточного калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и, следовательно, усилению имеющейся ИР. Развивающаяся при ИР компенсаторная ГИ, с одной стороны, позволяет в начале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию ССЗ и СД 2.

ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных клетках. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, приводящей к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы de novo из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего глюкоза из печени поступает в кровоток. В целом, ИР – это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод [14]. В современных условиях в странах с высоким экономическим развитием, постоянно сопутствующим изобилием и склонностью к малоподвижному образу жизни сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают «работать» на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, раннего атеросклероза, АГ и СД 2.

Клинические исследования: трактовка результатов

К настоящему времени опубликованы результаты более 10 клинических исследований с участием не менее 15 тыс. человек, которые позволяют утверждать, что ИР и сопутствующая ей ГИ являются факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Также достаточно клинических доказательств тому, что ГИ является независимым фактором риска развития ИБС у лиц без СД 2: Paris prospective Study (около 7 тыс. обследованных), Busselton (более 1 тыс. обследованных) и Helsinki Policemen Study (982 обследованных) [15]. В последние годы это подтверждено и у больных СД 2. Этим данным есть экспериментальное обоснование. Работы R.Stout свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них и пролиферацию фибробластов. Таким образом, ИР и ГИ вносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза как у лиц без СД, так и у больных СД 2 [16].

Существенную роль играет ИР в развитии АГ. Взаимосвязь ГИ (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. При этом эта связь прослеживается

ПРОНОРАН®

Пирибедил

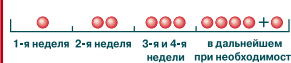
Селективный агонист D₂/D₃-рецепторов с α₂-норадренергической активностью

При болезни Паркинсона:

• **Монотерапия:**

Проноран

3-5 таблеток
в сутки



• **В сочетании
с леводопой:**

Проноран

2-3 таблетки в сутки

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:** Пири-

бедил 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: 2-3 таблетки в сутки. 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 на рекомендацию, вложенные в упаковку.

Рис. 4. Атерогенные и антиатерогенные свойства инсулина.

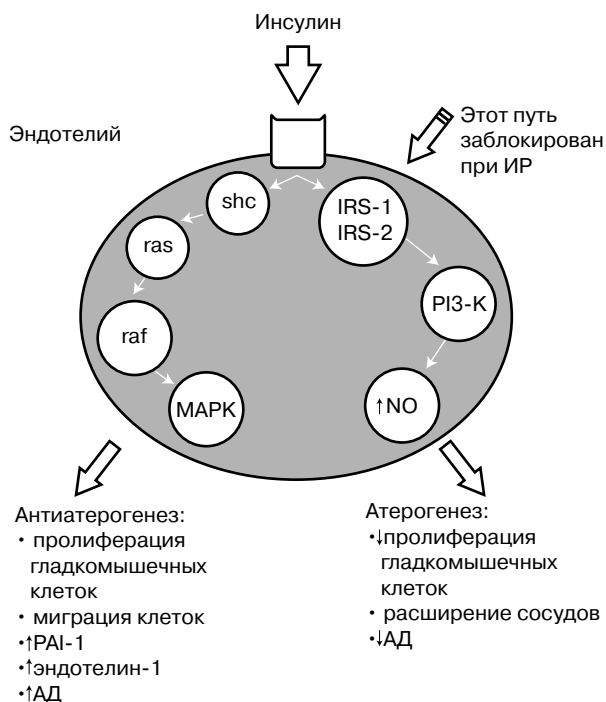
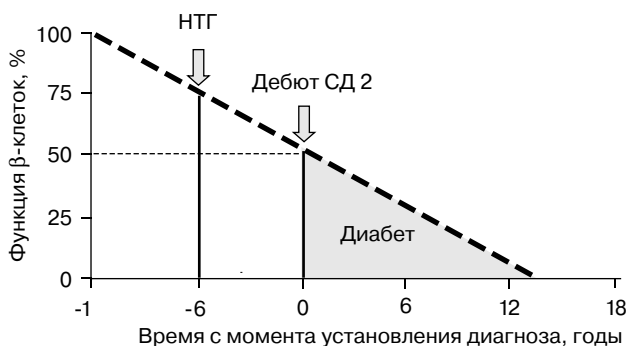


Рис. 5. Эволюция функции β-клетки поджелудочной железы.



как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела.

Существует несколько механизмов, объясняющих повышение артериального давления (АД) при ГИ (рис. 3). Инсулин способствует активации симпатической нервной системы (СНС), повышению реабсорбции Na и воды в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca. Инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосудов. Механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС. G.Reavean – основоположник синдрома ИР – предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Стимуляция СНС при ГИ сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное ГИ, увеличивает частоту сердечных сокращений. Повышение реабсорбции Na и воды происходит также под влиянием ГИ. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные каналцы нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса.

Внутриклеточное накопление Na и Ca – эффект действия инсулина. Инсулин блокирует активность Na-K- и Ca-Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Под влиянием инсулина происходит утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ, где было показано, что инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки. В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя разными путями (рис. 4).

Первый путь – это активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K). Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь – реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников (адаптивный белок – shc, белок, связывающий shc, – ras, киназа серин-треонина – raf), повышающих активность митогенактивирующей протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР 1-й механизм не работает – именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезируется. В то же время 2-й механизм сохраняет свою высокую активность. Поэтому ГИ, развивающаяся вследствие ИР (при МС, СД 2, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а напротив, оказывает гипертензивное и атерогенное действие.

Существует взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно, в экспериментальных условиях, получены убедительные данные о том, что ангиотензин II (АТII) дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина (комплекс IRS-1 и IRS-2, связанный с PI3-K), реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO [16]. Одновременно АТII стимулирует МАРК, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

Таким образом, гиперактивность РАС и АТII вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию ССЗ, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что способствует развитию предиабета, а затем и СД 2.

Возможность профилактики развития СД 2

Проспективное исследование UKPDS (UK prospective Diabetes Study) позволило проанализировать прогрессирование СД 2 в течение более 10 лет и установило, что

к моменту клинического дебюта заболевания только 50–60% от всей массы β -клеток поджелудочной железы продолжает активно секретировать инсулин – это 1-я причина, ведущая к заболеванию (рис. 5) [17]. Таким образом, метаболические нарушения, ведущие к развитию СД 2, реально развиваются задолго до клинического дебюта диабета. Примерно за 5–6 лет до манифестации диабета (при снижении функциональной способности β -клеток до 75%) можно диагностировать предиабет – НТТ или сочетание НТТ и НГН.

Второй основной причиной развития СД 2 является сниженная чувствительность мышечной и жировой ткани, а также печени к действию эндогенного инсулина. Когда у пациента развивается клиническая картина СД 2, это значит, что ИР тканей, которая существовала у него задолго до дебюта заболевания, уже привела к тому, что эндогенных запасов инсулина перестало хватать на преодоление существующей ИР. Функциональная активность β -клеток поджелудочной железы уже снизилась к этому времени на 50%, что и привело к повышению уровня гликемии.

Долгое время (иногда в течение нескольких лет) субъективно больной может не ощущать признаков гипергликемии, т.е. заболевание протекает бессимптомно. В то же время сосудистые осложнения СД, в том числе и энцефалопатия, уже начинают развиваться, что обусловлено быстрым прогрессированием постпрандиальной гипергликемии. Уровню глюкозы плазмы крови после приема пищи (постпрандиальная гликемия) придается большое значение в прогрессировании сердечно-сосудистой заболеваемости. Постпрандиальная гипергликемия является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти, как показали результаты крупных международных исследований [18]. В исследовании DECODE использовались данные ряда проспективных крупномасштабных исследований, проводившихся в Европе. На основании их анализа было показано, что более высокий риск сердечно-сосудистой смертности имели пациенты с повышением постпрандиального уровня глюкозы более чем 11,1 ммоль/л, независимо от уровня гликемии натощак (рис. 6).

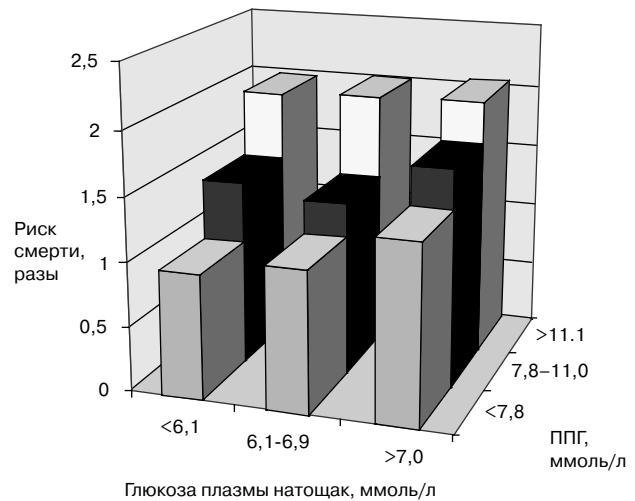
Предупреждение осложнений СД

Начало СД 2 характеризуется не только выраженными нарушениями чувствительности тканей к инсулину (ИР), но и недостаточностью функции β -клеток поджелудочной железы (недостаточной для того, чтобы преодолеть ИР путем повышения секреции инсулина). Эти изменения на стадии клинических проявлений СД, безусловно, необратимы, поэтому даже раннее начало лечения СД 2 не может привести к полному выздоровлению, но применение лекарственных средств, влияющих на ослабление основных патогенетических влияний – в основном ИР, необходимо на любом этапе развития углеводных нарушений. В то же время, если начать профилактические мероприятия до дебюта СД 2 – на этапе предиабета, то можно предотвратить развитие и прогрессирование СД 2 и сопутствующих ему тяжелых осложнений. Идеи профилактики развития СД, как и начальные этапы современной терапии, опираются на одни и те же подходы и препараты, поскольку обусловлены патогенезом заболевания.

Рекомендации немедикаментозного плана включают изменение образа жизни, сочетающее соблюдение диеты и регулярные физические нагрузки, которые должны быть направлены на снижение массы тела, ИР, нормализацию АД, липидных нарушений и восстановление углеводного обмена.

В случае низкой приверженности пациентов изменению образа жизни, а также неэффективности немедикаментозных методов коррекции, оправдано применение препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, т.е. облегчающих поступление глюкозы в го-

Рис. 6. Риск смерти от ССЗ в зависимости от уровня глюкозы.



Примечание. ППГ - постпрандиальная гликемия.

ладающую клетку без дополнительной ГИ и, следовательно, прерывающих патогенетические связи развития и СД, и его осложнений.

Важно помнить, что при СД 2 самым эффективным методом является сочетание медикаментозной профилактики с изменением образа жизни.

Профилактика развития деменции у пациентов с нарушениями углеводного и жирового обменов

Профилактика любого осложнения, связанного с СД, особенно типа 2, – задача не из простых. Она связана с многими факторами: сложный патогенез заболевания и длительное латентное течение СД, не проявляющегося клинически первые 7–8 лет; требующиеся от врача, чаще всего невролога или терапевта, глубокие знания проблемы для проведения дополнительных методов обследования и ранней диагностики заболевания или направления к эндокринологу.

Таким образом, в современной практике чаще всего пациенту устанавливается диагноз СД 2 одновременно с появлением у него 1-го макроваскулярного осложнения – острого инфаркта или инсульта, которое и является поводом для более серьезного дообследования.

Одной из первых при СД происходит поражение ЦНС и ПНС в виде периферической полинейропатии и энцефалопатии смешанного генеза – сосудистого и метаболического, что приводит к прогрессирующему снижению когнитивной функции и развитию деменции. А если учесть, что начавшаяся терапия СД тоже может оказывать неблагоприятный эффект на когнитивные функции пациента, то профилактика развития пораженного головного мозга должна быть более активной.

Поэтому предупреждение развития деменции у таких пациентов прежде всего предполагает раннюю диагностику первых когнитивных нарушений – на стадии умеренных когнитивных расстройств (УКР). УКР – приобретенные объективные нарушения одной или нескольких когнитивных функций в результате органического поражения головного мозга, не приводящие к утрате пациентом независимости и самостоятельности в повседневной жизни. При УКР отсутствует бытовая, социальная и профессиональная дезадаптация, однако могут отмечаться затруднения при осуществлении сложных видов деятельности и обучении [19]. Для своевременной коррекции УКР препаратом выбора может считаться агонист дофаминовых рецепторов с дополнительным норадренергическим действием пирибедил (Проноран), который можно при-

менять в качестве монотерапии или комбинации с другими средствами (нейротрофические, нейрометаболические средства, предшественники ацетилхолина).

Фармакологические особенности и клиническая эффективность

Механизм действия Пронорана связан с активацией D_2/D_3 дофаминовых рецепторов в лимбической системе и лобной коре, а также с блокадой α_2 -адренорецепторов, способствующей усилению норадренергической передачи в лимбической системе и лобной коре. Кроме того, как показывают экспериментальные данные, Проноран, блокируя α_2 -адренорецепторы, приводит к усилению высвобождения ацетилхолина в лобной коре и дорсальном гиппокампе, что также может вносить вклад в усиление когнитивных функций.

При УКР лечение Пронораном сразу же начинают с эффективной дозы 50 мг/сут. У большинства больных клинический эффект препарата становится очевидным к концу 1-го месяца лечения, однако у части пациентов положительная реакция проявляется в более поздние сроки – на 2-м или 3-м месяце. Соответственно, рекомендуемая продолжительность лечения должна быть не менее 3 мес. Однако если к началу 2-го месяца приема препарата эффект отсутствует, дозу препарата рекомендуется повысить до 100 мг/сут. Простая схема применения и хорошая переносимость препарата в используемых дозах является залогом высокой комплаентности пациентов при лечении Пронораном.

В ряде исследований показано, что Проноран в дозе 50–100 мг/сут у больных с УКР способствует уменьшению выраженности когнитивных нарушений, связанных с лобной дисфункцией, параллельно стабилизируя аффективный статус и уменьшая такие субъективные проявления, как головная боль, головокружение, нарушение сна, утомляемость. Так, в 2004–2005 гг. в России было проведено широкое эпидемиологическое исследование ПРОМЕТЕЙ, направленное на выявление частоты когнитивных нарушений среди амбулаторных неврологических пациентов [20]. В рамках этого всероссийского исследования изучался ноотропный эффект Пронорана при его использовании в широкой амбулаторной практике как в виде монотерапии, так и в комбинации с вазоактивными и метаболическими препаратами. В исследовании участвовали 3210 пациентов, из них 1670 женщин и 1540 мужчин в возрасте от 60 до 96 лет, средний возраст составил $68,8 \pm 6,1$ года. Показаниями к назначению Пронорана служили легкие или умеренные когнитивные нарушения возрастного и/или сосудистого характера, диагностика которых базировалась на жалобах пациента и данных объективного клинико-психологического исследования с применением MMSE и теста рисования часов. Проноран назначался в дозе 50 мг/сут в течение 12 нед, как в моно-, так и в комбинированной терапии (в сочетании с сосудистыми и метаболическими препаратами).

На фоне приема данного препарата было отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по данным нейропсихологических методов исследования, по объективному клиническому впечатлению лечащего врача и собственному мнению пациента. Улучшение фиксировалось уже на 6-й неделе приема Пронорана и продолжало нарастать по выраженности к 12-й неделе лечения. По оценке врачей улучшение когнитивных функций имело место в 82% случаев, различий в эффективности моно- и комбинированной терапии отмечено не было. Помимо благоприятного ноотропного эффекта терапия Пронораном, по данным исследования ПРОМЕТЕЙ, оказывала положительное влияние в отношении субъективных симптомов дисциркуляторной энцефалопатии. На фоне терапии пациенты отмечали регресс выраженности таких симптомов, как головная боль, несистемное головокружение, шум в голове, нарушения сна, утомляемость и пониженное настроение. Уменьшение выраженности указанных симпто-

мов отмечалось как на фоне монотерапии Пронораном, так и на фоне комбинированной терапии. Однако следует подчеркнуть, что комбинированная терапия не имела преимуществ перед монотерапией Пронораном.

Включенные в исследование пациенты были старше 60 лет, большинство из них имели одно или несколько сопутствующих заболеваний. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о хорошей переносимости препарата пожилыми людьми. Нежелательные явления отмечались у небольшой части пациентов, не угрожали их жизни, не наносили непоправимого вреда здоровью, крайне редко требовали отмены проводимого лечения.

Таким образом, Проноран оказывает положительный ноотропный эффект при ранних недементных УКН с судисистой этиологии, которые свойственны пациентам с СД. Эффективность в отношении когнитивных расстройств, а также удовлетворительные профили переносимости и безопасности у пациентов пожилого возраста позволяют рекомендовать Проноран для широкого клинического применения при дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с СД.

Литература

1. Калинин АП, Котов СВ. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001.
2. Wild S, Roglic G et al. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
3. Дедов ИИ, Ремизов ОВ, Петеркова ВА. Сахарный диабет второго типа у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2001; 4: 26–31.
4. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Med* 1999; 16 (2): 93–112.
5. Vanbanan M, Koivisto K, Karjalainen L et al. Risk for non-insulin-dependent diabetes in the normoglycaemic elderly is associated with impaired cognitive function. *Neuroreport* 1997; 8 (6): 1527–30.
6. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2005.
7. Бондарева ВМ, Чистякова ОВ. Инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга. *Нейрохимия. Академиздатцентр «Наука» РАН*. 2007; 24: 8–20.
8. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ et al. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia* 1995; 38 (9): 1096–102.
9. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53 (9): 1937–42.
10. Areosa SA, Grimley EV. Effect of treatment of type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrain Database Syst Rev* 2002; 4: CD003804.
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
12. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
13. D'Agostino R, Hamman R, Karter A et al. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (9): 2234–40.
14. American Diabetes Association. Insulin resistance. *Diabetes Care* 1998; 21: 310–14.
15. Balkau B, Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity Metab* 1999; 1 (Suppl. 1): S23–31.
16. Nigro J, Osman N, Dart A et al. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocrine Reviews* 2006; 27 (3): 242–59.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–58.
18. Stern M, Fatehi P, Williams K et al. Predicting future cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2002; 25 (10): 1851–6.
19. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол. журн*. 2006; 11 (1): 4–12.
20. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных нарушений в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврол. журн*. 2006; 11: 27–32.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: эффективность терапии дулоксетином

Г.М.Дюкова, А.П.Погромов, М.Л.Леонова
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В клинической практике врача любой специальности боль является наиболее распространенным симптомом. Пациенты с болевым синдромом составляют до 25% первичного приема общепрактикующего врача и до 35% стационарных больных [1]. В подавляющем большинстве речь идет о хронических болевых синдромах, которые обычно обозначают в соответствии с локализацией болевого синдрома или характером процесса (тазовые боли, головные боли, боли в спине, некоронарные боли, синдром раздраженной кишки, неязвенная диспепсия и т.д.). В медицинской литературе для обозначения этой категории болевых синдромов нередко используют такие термины, как «функциональные», «дисфункциональные», «медикаментозно необъяснимые», соматоформные, соматизированные, психогенные и т.д.

Хроническая боль – ведущий синдром функциональных расстройств

Функциональные симптомы, встречающиеся во врачебной практике [2]:

- Гастроэнтерология – *синдром раздраженной кишки (СРК), 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.*

Как следует из приведенных данных, в 7 из 11 перечисленных синдромов в клинической картине доминируют хронические боли (выделены курсивом).

Что же объединяет этих больных в единую категорию «Функциональные соматические расстройства»?

Характерные черты функциональных соматических синдромов

Пересечение симптомов. Клиницисты достаточно часто наблюдают эффект пересечения симптомов, характерных для разных функциональных заболеваний. Так, на «ощущение постоянной головной боли» жаловались в 8 случаях из 12 функциональных синдромов, на «боль в животе» – в 6, а на

«ощущение постоянной/хронической усталости» – в 6. Это демонстрирует то, что специфика синдромов может перекрываться множеством повторений ее симптомов.

Гендерный фактор. Клинический анализ больших выборок пациентов с функциональными расстройствами показал, что наиболее часто эти состояния встречаются у лиц женского пола.

Хроническое течение. По данным клинических исследований, у 3/4 пациентов симптомы сохранялись в течение 10 лет после их выявления, что приводило к росту затрат на повторные диагностические обследования и лечение.

Отягощенный анамнез. У подавляющего большинства больных с функциональными соматическими симптомами достаточно легко можно выявить анамнестические данные о плохом обращении с ними в детстве, моральном, физическом или сексуальном насилии, драматических ситуациях с насилием в семье.

Психоэмоциональные расстройства. Обнаружена тесная взаимосвязь эмоциональных расстройств и дебюта функционального заболевания. Имеются доказательные данные, свидетельствующие о том, что у этой категории пациентов достоверно чаще выявляются такие клинические синдромы, как хроническая тревога (генерализованное тревожное расстройство, панические расстройства), депрессивные расстройства (депрессивный эпизод, дистимия), соматоформные расстройства (расстройства соматизации, хроническое соматоформное болевое расстройство).

Неэффективность или кратковременные эффекты стандартной терапии. Стандартные схемы терапевтических мероприятий неэффективны для этой категории пациентов. Результаты, как правило, кратковременны и минимальны. Так, больные с синдромом раздраженного кишечника годами соблюдают диету, принимают «препараты по требованию» (спазмолитики, прокинетики, антидиарейные препараты, слабительные средства), однако их эффективность непродолжительна и касается лишь коррекции отдельных симптомов. Больные с головными болями напряжения длительное время принимают стандартные анальгетики (нередко в больших дозах), констатируя при этом, «что они несколько не облегчают головной боли».

Эффективность антидепрессантов. В многочисленных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что базовыми препаратами при лечении функциональных соматических синдромов, в том числе и хронических болей, являются препараты из группы антидепрессантов [3, 4]. Существует большая доказательная база их эффективности в случае разных форм функциональных рас-

Таблица 1. Сроки достижения клинической ремиссии у больных ФЗ ЖКТ при лечении Симбалтой

Длительность курса терапии, мес	Количество больных	
	абс.	%
4	9	16,4
5	6	10,9
6	27	49,1
8	10	18,2
9	3	5,5

стройств: предменструального синдрома, атипичной лицевой боли, фибромиалгии, некардиальных болей и синдрома раздраженного кишечника. Причем, антидепрессанты демонстрируют свои положительные эффекты вне зависимости от того, сочетается хронический болевой синдром с депрессией или нет.

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта

В гастроэнтерологической практике хронические болевые синдромы наиболее часто представлены функциональными расстройствами желудка и кишечника: функциональная желудочная (неязвенная) диспепсия (ФЖД) и СРК. Обе клинические формы относятся к классическим функциональным заболеваниям (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) согласно Римским критериям III функциональных расстройств ЖКТ 2006 г. [5] и являются чрезвычайно распространенными заболеваниями.

Под ФЖД понимают симптомокомплекс, включающий боли или ощущение дискомфорта в подложечной области, тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии после еды, вздутие живота, тошноту, рвоту, отрыжку, изжогу и другие симптомы, при которых, несмотря на тщательное обследование, не удается выявить органическое заболевание.

Диагноз СРК устанавливается при отсутствии органической патологии, в том случае если имеет место «рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт на протяжении 3 мес в течение 1 года, которые ассоциируются с 2 или более из следующих признаков:

- уменьшается после дефекации;
- связана с изменением частоты стула;
- связана с изменением консистенции стула.

В качестве дополнительных признаков выделяют:

- изменение частоты стула;
- изменение формы стула;
- изменение продвижения каловых масс по толстой кишке;
- выделение слизи с калом;
- метеоризм или чувство распирания.

Клиническая картина ФЗ ЖКТ определяется симптомами как со стороны кишечника, так и внекишечными расстройствами. Наличие ФЗ ЖКТ не увеличивает смертность и не увеличивает риск развития органической патологии желудка и кишечника, однако существенно нарушает качество жизни пациента.

Согласно Римским критериям III ФЗ ЖКТ – это клинический результат взаимодействия психосоциальных факторов и физиологии пищеварительного канала через ось «мозг–кишечник». В основе клинической симптоматики лежат многоуровневые нарушения регуляции в центральной и периферической нервной системе [6, 7]. В патогенезе функциональных расстройств ЖКТ ведущее значение имеют следующие факторы:

- Генетическая предрасположенность.
- Тяжелые психогении в детстве.

- Актуальные конфликты и стрессы.
- Инфекционные воспаления ЖКТ в анамнезе.
- Взаимодействие оси «мозг–кишка».

В терапии функциональных расстройств ЖКТ применяются следующие группы лекарственных средств:

- *Антихолинергические препараты* (спазмолитики, ингибирующие на уровне мускариновых рецепторов гладкой мускулатуры).
- *Антидиарейные препараты* (синтетические опиоиды, замедляющие время прохождения пищи по кишечнику, снижающие секрецию и уменьшающие висцеральную ноцицепцию).
- *Прокинетики*.
- *Антагонисты серотониновых (5-HT₃) рецепторов* (ингибируют активацию nonselective cation каналов, которые модулируют кишечную нервную систему).
- *Слабительные*.
- *Антидепрессанты*.

Терапия антидепрессантами

В настоящее время использование психотропных препаратов в лечении ФЗ ЖКТ не вызывает сомнений. Необходимость их применения основана на 3 положениях:

1) у пациентов с ФЗ ЖКТ часто наблюдаются коморбидные психоэмоциональные синдромы – депрессия, тревога, соматизация;

2) препараты данной группы оказывают влияние как на висцеральную гиперчувствительность, так и на измененную моторику;

3) антидепрессанты обладают доказанной эффективностью в отношении хронических болевых синдромов.

До недавнего времени трициклические антидепрессанты (ТЦА) рассматривались как основные в лечении ФЗ ЖКТ. Данные метаанализа показывают, что ТЦА эффективны у каждого 3-го больного. Однако большое количество и выраженность побочных эффектов ТЦА ограничивает использование препаратов данной группы, особенно при длительной терапии [8, 9].

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина широко используются в лечении ФЗ ЖКТ. Однако препараты данной группы незначительно воздействуют на норадреналиновые системы, поэтому в должной мере не купируют болевой синдром.

Препарат последней генерации дулоксетин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина и помимо антидепрессивного действия способен эффективно купировать болевой синдром [10]. В литературе нами обнаружено только 1 исследование, касающееся эффективности дулоксетина при лечении 15 больных с синдромом раздраженного кишечника [11]. Дулоксетин в этом исследовании показал достоверное улучшение в отношении боли, тяжести заболевания, тревоги и качества жизни.

Терапия функциональных расстройств ЖКТ препаратом Симбалта (результаты собственного исследования)

Для оценки эффективности препарата Симбалта нами были изучены 55 больных, из которых 25 (45,5%) страдали ФЖД, у 30 (54,4%) был диагностирован СРК.

Все пациенты были обследованы согласно Римским критериям III:

- клинический анализ;
- эзофагогастродуоденоскопия с проведением теста на *Helicobacter pylori*;
- колоноскопия и/или ирригоскопия;
- изучение частоты и формы кала (Бристольская шкала форм кала).



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. Delke M, 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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Показания к применению: депрессия, болевая форма диабетической нейропатии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО), некомпенсированная закрытоугольная глаукома. **С осторожностью:** при обострении маниакального/гипоманиакального состояния, эпилептических припадках, мириазае, нарушении функции печени или почек, при вероятности суицидальных попыток. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не раздавливая. Нельзя добавлять препарат в пищу или смешивать его с жидкостями, так как это может повредить кишечнорастворимую оболочку пеллет. Рекомендуемая начальная доза дулоксетина составляет 60 мг 1 раз в день вне зависимости от приёма пищи. У некоторых пациентов для достижения хорошего результата необходимо увеличить дозу с 60 мг 1 раз в день до максимальной дозы 120 мг в день в два приёма. **Побочное действие:** Основные побочные эффекты и отклонения в лабораторных показателях. Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, гиперемия (включая приливы крови). Со стороны органов чувств: нечеткость зрения, дисгевзия. Со стороны эндокринной системы – крайне редко: гипотиреоз. Со стороны пищеварительной системы: запор, сухость во рту, тошнота, диарея, рвота, диспепсия (включая дискомфорт в животе), метеоризм. Со стороны организма в целом: повышенная утомляемость, озноб, боль в животе, снижение массы тела, повышенное потоотделение. Со стороны костно-мышечной системы: боль в мышцах. Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, заторможенность, расстройство сна, сонливость, бессонница, тремор, парестезия, зевота, тревога, агитация. Со стороны мочеполовой системы: нарушение оргазма, снижение либидо. Со стороны обмена веществ: снижение аппетита.

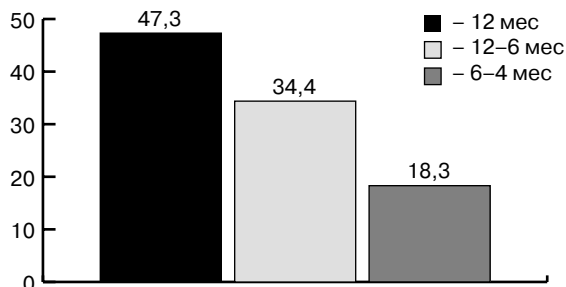


Полную информацию о препарате Вы также можете получить в представительствах компаний "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ" и "Эли Лилли Восток С. А.":
123317, Москва, Краснопресненская набережная, 18
тел.: (495) 258 5001, факс: (495) 258 5005

CNS-PM-664-180809

Результаты катамнестического наблюдения больных.

Отдаленные результаты лечения (длительность эффекта после отмены препарата)



Больные 2 групп получали препарат Симбалта в дозе 60 мг/сут. В течение первых 3 дней приема более чем у 1/2 больных отмечались следующие нежелательные эффекты: тошнота 27 (49,1%), слабость 24 (43,6%), сердцебиение 15 (27,3%), нарушение сна 15 (27,3%), повышенная утомляемость 11 (20%), выраженное снижение трудоспособности 5 (9,1%). В связи с появлением нежелательных эффектов и сохранении их в течение 1 нед приема у 13 (23,6%) больных проведена коррекция режима дозирования: уменьшение дозы до 30 мг/сут и изменение времени приема препарата – перенос на вечернее время. Эта тактика полностью себя оправдала, что привело к улучшению состояния и исчезновению симптомов. После улучшения состояния доза препарата вновь была увеличена до 60 мг/сут у 7 (12,7%) больных (без развития нежелательных симптомов), у 6 (19,9%) – доза 30 мг/сут осталась до окончания курса терапии.

Таким образом, в течение 8 нед препарат Симбалта получали все 55 пациентов.

По истечении 8 нед у многих больных было отмечено клиническое улучшение, однако клинической ремиссии достичь не удалось. С целью ее достижения лечение было продолжено в той же дозе у всех больных. Длительность лечения составила от 4 до 9 мес.

Клиническая ремиссия была отмечена у всех больных в определенные сроки от начала терапии (табл. 1).

Таким образом, у большинства (более 75%) больных клиническая ремиссия наступила в течение 6 мес и менее 1/4 больных достигли ремиссии в течение 6–8 мес лечения.

Оценка клинических и психометрических показателей в процессе лечения проводилась на 3 этапах: 1) при поступлении; 2) через 8 нед терапии; 3) после окончания терапии (от 4 до 9 мес).

Оценивались следующие параметры:

Клинические:

- наличие и выраженность симптомов со стороны желудка и кишечника;
- оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- наличие и выраженность внекишечных проявлений;
- оценка психопатологических синдромов, касающихся приема пищи и отправления кишечника:

1) навязчивые ритуалы (частое и длительное «мытьё рук», контроль свежести и качества продуктов, повторные «утренние» и/или «вечерние» туалеты),

2) навязчивые мысли о наличии туалета,

3) ограничительное поведение (исключительно домашняя еда, ограничение досуга, отказ от привычного образа жизни и карьеры),

4) стрессогенные кишечные реакции (внезапные и резкие позывы на дефекацию с болями в животе и вегетативным сопровождением).

Психометрические:

- уровень депрессии (опросник Бека);
- степень алкситимии (TAS 26);
- уровень актуальной и личностной тревоги (опросник Спилбергера).

Результаты лечения

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 4,8 до 2,5 после 8 нед терапии и до 1,6 после окончания курса (достоверность $p < 0,0001$) (табл. 2).

Как следует из табл. 3, через 8 нед лечения отмечено достоверное снижение симптомов со стороны ЖКТ: уменьшилось чувство кома в горле и пищеводе ($p < 0,03$), боль в эпигастрии ($p < 0,004$) и по ходу толстой кишки ($p < 0,001$), тошнота ($p < 0,002$), связь болей в животе с дефекацией ($p < 0,05$), тенезмы ($p < 0,002$). Такие симптомы, как чувство дискомфорта в эпигастральной области, отрыжка, расстройство стула (запоры, диарея, чередование запоров и диареи), метеоризм, уменьшились незначительно. После окончания курса лечения практически все симптомы существенно уменьшились или полностью исчезли.

Оценивались также наличие сопутствующих или «ассоциированных» симптомов, их динамика на фоне приема дулоксетина (см. табл. 3).

После 8 нед лечения уменьшились некоторые «ассоциированные» симптомы: потливость, головокружение ($p < 0,04$), колебания артериального давления – АД ($p < 0,02$), боли другой локализации (головная боль, кардиалгия, боль в низу живота у женщин) ($p < 0,02$). После окончания курса лечения практически все «ассоциированные» симптомы существенно уменьшились или полностью исчезли.

У всех больных, получавших препарат Симбалта, после полного курса терапии достоверно снизились показатели депрессии ($p < 0,05$), актуальной ($p < 0,001$) и личностной тревоги ($p < 0,001$).

По окончании курса лечения выявлено высокостатистическое снижение большинства психопатологических проявлений: феномен мытья рук ($p < 0,005$), проблема туалета ($p < 0,04$), домашняя еда ($p < 0,001$), отказ от командировок ($p < 0,005$), стрессогенные кишечные реакции ($p < 0,005$), ограничение досуга ($p < 0,001$), ритуал «утреннего» и/или «вечернего» туалета ($p < 0,05$). Положительная динамика этих показателей свидетельствует об улучшении качества жизни больных, самореализации в разных сферах жизни. Однако сохранение у многих больных привычных ритуалов даже на фоне полной клинической ремиссии можно расценивать как основную причину для назначения психологической терапии.

По окончании терапии в течение года проводилось катамнестическое наблюдение больных. Его результаты представлены на рисунке.

У 37 (67,3%) больных ремиссия сохранялась в течение 1 года, у 11 (20%) – в течение 6 мес и у 7 (12,7%) – менее 6 мес.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что Симбалта – высокоэффективный и достаточно безопасный антидепрессант, который, несомненно, займет важное место в практике врача, особенно в ситуациях труднокурабельных хронических болевых синдромов, в частности у больных с функцио-

Таблица 3. Динамика «ассоциированных» симптомов у больных ФЗ ЖКТ на фоне лечения препаратом Симбалта

	До лечения		8 недель		Окончание курса терапии	
	Всего больных					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	55	100	55	100	55	100
Потливость	31	56,4	15	27,3*	–	–
Головокружение	40	72,7	14	25,5*	–	–
Боли другой локализации	43	83,6	23	41,8*	6	10,9
Колебания АД	17	30,9	7	12,7*	1	1,8
Сердцебиения	34	61,8	26	47,3	4	7,3
Снижение аппетита	16	29,1	10	18,2	–	–
Слабость/утомляемость	41	74,5	31	56,4	–	–

*Достоверность $p < 0,05$ в сравнении с фоном (до лечения).

Таблица 2. Динамика клинических симптомов со стороны ЖКТ у больных ФЗ ЖКТ на фоне приема препарата Симбалта

	До лечения		8 недель		Окончание курса	
	Всего больных					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	55	100	55	100	55	100
Чувство кома в горле	24	43,6	10	18,2*	1	1,8
Чувство кома в пищеводе	13	23,6	6	10,9*	–	–
Изжога	8	14,5	5	9,1	–	–
Чувство кислого во рту	5	9	2	3,6	–	–
Боль в эпигастрии	32	58,2	13	23,6**	4	7,3
Тяжесть/дискомфорт в эпигастрии	47	85,5	35	63,6	8	14,5
Отрыжка	40	72,7	37	67,3	2	3,6
Тошнота	33	60	11	20**	–	–
Боль по ходу толстой кишки	37	62,3	21	38,2**	3	5,5
Метеоризм	52	94,5	40	72,7	7	12,7
Расстройства стула	54	98,2	26	47,3*	3	5,5
Связь боли с дефекацией	26	47,3	14	25,5*	–	–
Тенезмы	7	12,7	1	1,2**	–	–

*Достоверность $p < 0,05$ в сравнении с фоном; **достоверность $p < 0,005$ в сравнении с фоном.

нальными расстройствами ЖКТ. Полученные показатели подтверждают рекомендации, сформулированные в Римских критериях III, о том, что продолжительность терапии антидепрессантами должна быть не менее 1 года.

Литература

1. Hamilton J, Campos R, Creed F. Anxiety, depression and management of medically unexplained symptoms in medical clinics. *J R Coll Physicians* 1996; 30: 18–21.
2. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *The Lancet* 1999; 354: 936–9.
3. Egbunike IG, Chaffee BJ. Antidepressants in the management of chronic pain syndromes. *Pharmacotherapy* 1990; 10 (4): 262–70.
4. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000; 32 (5): 305–16.
5. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377–90.

6. Lane RD, Waldstein SR, Critchley HD et al. *The Rebirth of Neuroscience in Psychosomatic Medicine, Part II: Clinical Applications and Implications for Research*. *Psychosomatic Medicine* 2009; 71: 135–51.

7. Wood JD. *Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders*. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (9): 1313–32.

8. Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, Alpers DH. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (4): 409–16.

9. Bixquert-Jiménez M, Bixquert-Pla L. Antidepressant therapy in functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28 (8): 485–92.

10. Воробьева О.В. Симбалта – ключевой представитель класса антидепрессантов двойного действия. *Лечение нервных болезней*. 2005; 16 (2): 33–7.

11. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24 (5): 423–8.

Современная терапия инсомнии: роль зопиклона

К.Н.Стрыгин, Я.И.Левин
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Нарушение сна – важнейшая проблема современной медицины. «Сон – это особое генетически детерминированное состояние организма теплокровных животных, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий» (В.М.Ковальзон, 1993).

Особенности

Одним из наиболее часто встречающихся нарушений сна считается инсомния – повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности разного вида (Международная классификация расстройств сна 2005 г. [1]). Основными ее характеристиками считают: стойкий характер нарушений сна (в течение нескольких ночей); возможность развития разнообразных типов нарушения структуры сна; наличие достаточного времени для обеспечения функции сна у человека; возникновение нарушений дневного функционирования в виде снижения внимания, настроения, дневной сонливости, вегетативных симптомов и т.д.

Распространенность инсомнии – 12–28%. Среди людей старших возрастных групп нарушения сна встречаются чаще, достигая 50%. Наиболее выраженные формы инсомнии, вынуждающие прибегать к постоянному приему снотворных препаратов, встречаются в 4–7% случаев [2].

Виды инсомний:

- Адаптационная инсомния.
- Психофизиологическая инсомния.
- Инсомния, связанная с расстройством психической сферы.
- Неадекватная гигиена сна.
- Инсомния, связанная с приемом лекарств или других веществ.
- Парадоксальная инсомния (агнозия сна).
- Поведенческая инсомния детского возраста (тип ассоциаций засыпания, тип установок сна, комбинированный тип).
- Инсомния на фоне соматической патологии.

Причины

Наиболее часто нарушения сна развиваются на фоне острого эмоционального стресса, повышения общей активности нервной системы, затрудняющей входение в сон при вечернем засыпании или ночных пробуждениях. В дальнейшем могут присоединяться психологические нарушения, наиболее характерным из которых является формирование «боязни сна». При этом активация нервной системы нарастает в вечерние часы, когда пациент пытается «заставить» себя скорее уснуть, что приводит к усугублению нарушений сна и усилению беспокойства на следующий вечер.

При полисомнографических исследованиях показано, что нарушения сна являются обязательными при неврозах, хотя только 80% больных недовольны своим сном. При этом изменения ночного сна имеют тотальный характер, нарушены все его основные по-

казатели, включая циклическую и стадийную организацию.

Особое место среди факторов, вызывающих инсомнию, принадлежит депрессии и тревоге, которые могут быть основными страданиями и вторичными, сопровождающимися другие, чаще хронические, неврологические и соматические заболевания.

Диагностика

Инсомния – существенная клиническая проблема, требующая специальной диагностики и лечения [3]. При диагностике необходимо учитывать индивидуальный хронобиологический стереотип человека (коротко- и долгоспящие), культуральные особенности, особенности профессиональной деятельности, клиническую картину (пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства), результаты психологических исследований, а также оценивать сопровождение инсомнии (соматическая, неврологическая, психиатрическая патология, токсические и лекарственные воздействия).

Наиболее информативным диагностическим методом исследования является полисомнография – объективный метод оценки параметров сна. Оценка стадий и фаз осуществляется на основе общепринятой Международной классификации фаз и стадий сна [4] и позволяет получить объективную картину структуры сна и сопоставить ее с субъективной оценкой пациента (рис. 1).

Терапевтическая тактика

Лечебные мероприятия включают устранение факторов (внешних и внутренних), негативно влияющих на процесс сна, и активное воздействие на способность к засыпанию и структуру самого сна. Применяются как медикаментозный, так и немедикаментозный подходы, при этом современные методики направлены на достижение структуры сна, максимально приближенной к естественной.

Фармакотерапия нарушений сна является сложной проблемой, так как широко применяемые в практике снотворные средства как по механизмам своего действия, так и по конечному результату (влиянию на сон) не всегда способствуют развитию естественного или близкого к физиологическому сна.

Бензодиазепины

Для терапии инсомнии достаточно часто используются препараты группы бензодиазепинов. Их основной эффект – анксиолитический или транквилизирующий, проявляющийся уменьшением выраженности тревоги, страха, эмоциональной напряженности. Это свойство связывают с воздействием препаратов прежде всего на ГАМК-ергические структуры лимбико-ретикулярного комплекса [5]. Бензодиазепинам присущи и другие виды действия: миорелаксирующее, противосудорожное, противоэпилептическое, вегетостабилизирующее. Проблемой применения бензодиазепиновых транквилизаторов является возможность развития привыкания, физической зависимости и нежелательных эффектов: ухудшение двигательных возможностей, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти вплоть до эпизодов амнезии. При ис-

пользовании бензодиазепиновых транквилизаторов для лечения нарушений сна следует обязательно иметь в виду их негативное влияние на функцию дыхания, что может приводить к развитию и утяжелению апноэ во время сна. Противопоказаны эти препараты и при заболеваниях, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, мышечной слабостью, при закрытоугольной глаукоме, а также при беременности и кормлении грудью. Другим фактором, ограничивающим возможность их применения для лечения нарушений сна, служит негативное влияние на структуру сна. При длительном приеме отмечается редукция глубоких (III и IV) стадий фазы медленного сна (ФМС) и фазы быстрого сна (ФБС) и увеличение представленности II стадии сна.

Препараты нового поколения

В настоящее время наиболее популярными снотворными средствами в мире являются препараты группы «три-Z»: зопиклон, золпидем и залеплон.

В связи с избирательностью действия в терапевтических дозах они не проявляют свойственных производным бензодиазепина побочных эффектов, имеют более низкий потенциал развития привыкания и физической зависимости. Эти препараты представляют собой новое поколение гипнотиков с избирательным действием на определенный подтип рецепторов ГАМК-А-рецепторного комплекса.

Наиболее широко распространенный и важный ГАМК-рецептор состоит из $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\gamma 2$ единиц. На его долю приходится более 50% от всех ГАМК-рецепторов в мозге [5].

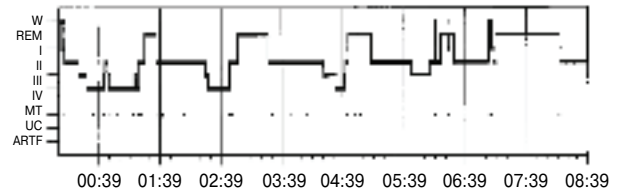
Все современные снотворные препараты взаимодействуют с местами связывания α -субъединицы, поэтому этот протеин может считаться рецептором снотворного. Благодаря связыванию с субъединицей лекарственные средства облегчают открытие хлорных каналов в ответ на связывание ГАМК с β -субъединицей. Отдельные препараты имеют отличную степень сродства к разным субъединицам, что определяет некоторые различия в фармакологическом эффекте/ответе (рис. 2).

Сомнол®

Сомнол® (зопиклон) – Grindex, Латвия – один из самых известных и часто используемых снотворных препаратов. Зопиклон – препарат циклопирролонового ряда, связывающийся в отличие от бензодиазепинов только с центральными рецепторами и не обладающий сродством к периферическим бензодиазепиновым рецепторам, что обуславливает отсутствие характерных побочных эффектов. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, его пиковая концентрация в плазме крови достигается через 100 мин, порог снотворного действия находится в пределах 15–30 мин после приема 7,5 мг. Период полувыведения препарата у взрослых составляет 3,5–6 ч, поэтому Сомнол® обеспечивает 8–9-часовой сон, что является физиологической нормой и не создает постсомнических проблем, не вызывает вялости и сонливости в течение последующего бодрствования, не оказывает негативного влияния на моторные функции человека. Резкое прекращение применения препарата не вызывает синдрома отмены. В пожилом возрасте накопление препарата в организме при длительном применении минимально. В сравнительных исследованиях зопиклон давал лучший снотворный эффект и меньше побочных реакций, чем нитразепам, триазолам, темазепам (традиционные бензодиазепиновые снотворные препараты).

С целью подтверждения и оценки эффективности и безопасности препарата Сомнол® (зопиклон) компании Grindex был проведен ряд исследований у больных с инсомнией и разными сопутствующими заболеваниями.

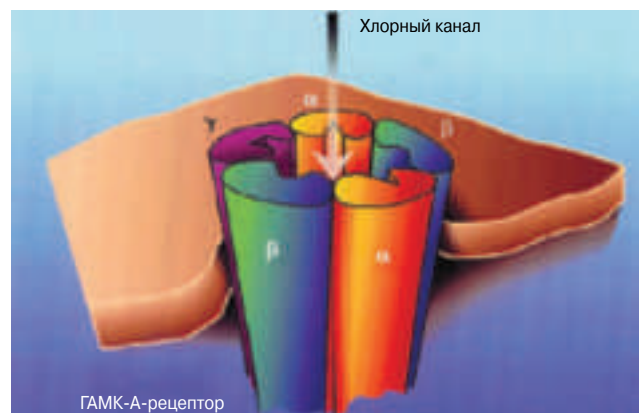
Рис. 1. Гипнограмма здорового человека.



Примечание. W – бодрствование; REM – ФБС; MT – время движения; UC – неклассифицируемые эпохи; ARTF – артефакты; I, II, III, IV – стадии ФМС; по оси ординат – время регистрации сна.

Рис. 2. Схематическое изображение ГАМК-А-рецептора.

Хлорный канал формируется 5 субъединицами. Зопиклон и другие снотворные седативные средства связываются с α -субъединицами, облегчая тем самым связывание ГАМК с β -субъединицами (иллюстрация из источника [7]).



Клинические исследования

В Научно-исследовательском институте психического здоровья Томского научного центра СО РАМН проведено клиническое испытание оценки безопасности и эффективности применения снотворного препарата Сомнол® (зопиклон) при лечении больных с агрипническими нарушениями в структуре пограничных нервно-психических расстройств (М.Ф.Белокрылова). В исследование были включены 50 пациентов с инсомнией, проходивших лечение в отделении пограничных состояний и амбулаторном отделе клиники НИИ, с нервно-психическими расстройствами (невротическими, связанными со стрессом, органическими психическими расстройствами), лечение которых не требовало одновременного назначения антидепрессантов, транквилизаторов и других психотропных препаратов (в том числе имеющих седативный эффект).

Препарат назначался в дозе 7,5 мг перед сном (за 30 мин). Лицам пожилого возраста и пациентам с нарушениями функции почек и печени – в дозе 3,75 мг. Максимальная продолжительность лечения составила 3 нед.

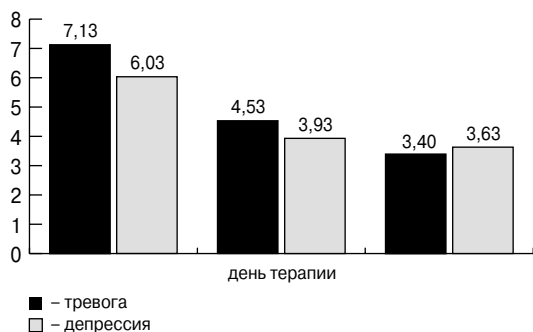
Контроль терапевтического действия препарата предусматривал заполнение на каждого пациента в динамике следующих форм:

- Карта оценки текущего психического расстройства.
- Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна.
- Лист контрольного наблюдения за переносимостью препарата.

Клиническая оценка выраженности инсомнии до и после лечения препаратом Сомнол® осуществлялась по следующим признакам: «время засыпания», «про-

Таблица 1. Выраженность инсомнии у пациентов до и после лечения препаратом Сомнол® в зависимости от текущего психического расстройства

Вид психического расстройства	Субъективная оценка качества сна, баллы	
	до лечения	после лечения
Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (F4)	12,3±2,97	24,4±5,34
Органические психические расстройства (F06)	10,53±2,98	24,65±3,69

Рис. 3. Динамика показателей тревоги и депрессии (шкала HADS) за 14 дней терапии препаратом Сомнол® у кардиологических больных.

должительность сна», «количество ночных пробуждений», «качество сна», «количество сновидений», «качество утреннего пробуждения», ранжированным от 1 до 5 баллов. Диапазон выраженности инсомнии на момент начала лечения варьировал от 7 до 17 баллов [согласно шкале, чем ниже показатели (в частности ниже 19 баллов), тем более выражены нарушения сна].

В числе возможных побочных явлений учитывались: дневная сонливость, ощущение вялости, атаксия, нарушения координации движений, головная боль, головокружение, тошнота, тахикардия, сухость, горький или металлический вкус во рту, кожно-аллергические реакции, субъективная фиксация на плохом самочувствии и другие симптомы. В табл. 1 представлены показатели выраженности инсомнии до и после лечения в зависимости от текущего психического расстройства.

Анализ полученных данных показал, что результаты, достигнутые после завершения курса лечения инсомнии у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (рубрики F4; F06), достоверно различаются по выраженности инсомнии до и после терапии (Spearman Rank Order Correlations: $r=0,330$, $n=50$, $p=0,019309$).

Незначительные (по выраженности) побочные реакции были представлены сухостью во рту, дневной сонливостью и ощущением вялости (что сопоставимо с проявлениями имеющегося у пациентов астенического синдрома). У 1/3 пациентов были жалобы на горький, иногда металлический вкус во рту: у 2 человек – на 1-й неделе лечения, что стало препятствием продолжению лечения, а у 4 – в начале 3-й недели с последующим преждевременным прекращением терапии.

Исследование показало, что при лечении нарушений сна у больных с пограничными психическими расстройствами в 56% случаев наблюдалась высокая эффективность препарата (выше 27 баллов по Шкале клинической оценки выраженности инсомнии) при отсутствующих или кратковременных, переходящих, незначительных побочных явлениях. В 20% случаев был достигнут хороший уровень качества

сна к 10-му дню (22 балла и выше), однако курс лечения был сокращен из-за возникших побочных симптомов, что отчасти ограничило степень возможного эффекта. У 2 мужчин и 10 женщин индивидуально проявившиеся побочные симптомы, возникшие в самом начале лечения отразились на продолжительности курса и, соответственно, качестве сна, улучшение которого стало возможным, но не выше зоны пограничных значений (19 баллов).

Таким образом, препарат Сомнол® может быть использован не только при ситуационной бессоннице (согласно показаниям к применению), но и при лечении пациентов с пограничными психическими расстройствами (невротическими и невротоподобными), в клиническом состоянии которых отмечаются инсомнии в структуре астенического, тревожного, астенодепрессивного синдромов.

В другом исследовании проводилась оценка эффективности препарата Сомнол® у пациентов с инсомнией и патологией сердечно-сосудистой системы, включая больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), и у пациентов с патологией органов пищеварения (П.А.Бакумов, М.Е.Стаценко, Волгоградский государственный медицинский университет).

В стационарных условиях, на базе кардиологических, гастроэнтерологических и терапевтических отделений г. Волгограда были обследованы 140 пациентов. Пациентам назначался Сомнол® – по 7,5 мг внутрь за 30–40 мин до отхода ко сну. Пациентам старше 65 лет лечение начинали с дозы 3,75 мг и в случае необходимости повышали ее до 7,5 мг. Продолжительность приема составила в среднем 13,8±2,7 дня. Средняя суточная доза в ходе исследования – 6,54 мг.

Для оценки эффективности препарата использовалась Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, Вопросник по оценке сна (рекомендован Всемирной организацией здравоохранения, 1998). Проводилось тестирование больных с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), Анкеты для скрининга синдрома «апноэ во сне».

Оценка эффективности терапии основной патологии и безопасности лечения препаратом Сомнол® производилась с помощью общеклинических методов исследования (включая суточное мониторирование артериального давления, электрокардиограмму, лабораторные исследования). Пациенты, у которых наблюдалась отрицательная динамика по основной нозологии, из исследования исключались.

Исследование показало, что у больных, перенесших инфаркт миокарда (ОИМ, ранний постинфарктный кардиосклероз), инсомнии встречаются более чем у 75% пациентов, а синдром обструктивного «апноэ во сне» – более чем у 30%. Инсомнии у данной категории пациентов достоверно часто сочетаются с высоким уровнем личностной тревожности (у 90%) и субклинической депрессией (у 80%).

Применение препарата Сомнол® способствует быстрой редукции инсомнии (на 8–10-й день от начала приема) у 85% больных гастроэнтерологического и у 73% больных кардиологического профиля. По дан-

ным Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, субъективная оценка сна больных возросла с $15,8 \pm 1,9$ до $22,5 \pm 3,3$ балла ($p < 0,05$).

Коррекция нарушений сна препаратом Сомнол® сопровождалась снижением показателей тревоги и депрессии (по данным шкалы HADS) как у пациентов гастроэнтерологических отделений, так и у больных кардиологического профиля (рис. 3).

В ходе лечения не было отмечено нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата. Наиболее часто отмечалась жалоба на горький или металлический привкус во рту (11 пациентов – 7,8%). У 7 больных была отмечена дневная сонливость в течение первых 5 дней приема.

По окончании курса самооценка собственного здоровья пациентами увеличилась в 2 раза (от $3,6 \pm 0,3$ балла в 1-й день приема до $7,2 \pm 0,1$ балла в 14-й, максимум – 10 баллов, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования в целом свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения препарата Сомнол® в терапии нарушений сна у больных кардиологического и гастроэнтерологического профиля.

Как уже говорилось ранее, наиболее информативным методом исследования при диагностике нарушений сна и эффективности терапии инсомнии является полисомнография.

На базе Московского городского сомнологического центра проведено открытое несравнительное исследование препарата Сомнол® с целью оценки его эффективности и безопасности у больных с инсомнией с применением полисомнографии. До и после 10-дневного курса лечения обследованы 22 пациента с инсомнией, обусловленной хроническим эмоциональным стрессом. Все пациенты принимали Сомнол® перед сном в течение 10 дней в дозе 7,5 мг. Общая характеристика исследованных пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов

Возраст, лет	51,2
Рост, см	168,3
Масса тела, кг	73,5
Частота инсомнии, в нед	5
Длительность инсомнии, годы	5,6

Для тестирования больных использовались Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, Анкета для скрининга синдрома «апноэ во сне» (СОАС), Шкала сонливости Epworth, Госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Полиграфическая регистрация ночного сна проводилась с помощью одновременной непрерывной регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы, электромиограммы подбородочных мышц. Оценка стадий и фаз сна осуществлялась на основе общепринятой Международной классификации фаз и стадий сна [4].

Оценивали стандартные параметры сна и рассчитывали следующие характеристики сна:

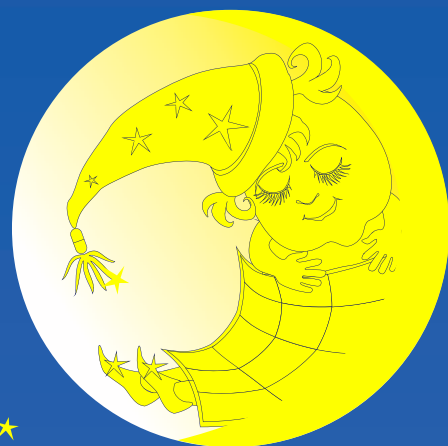
- активационный индекс движений (отношение общего количества движений к количеству движений, сопровождающихся активацией на ЭЭГ);
- суммарный показатель активационных реакций (общее количество спонтанных и связанных с предшествующим движением активационных реакций за единицу времени);
- интегративный индекс качества сна (ИКС), полученный с помощью математического анализа, основанного на вычислении доверительного интервала 37 параметров полисомнограммы.

Проведенные исследования показали, что нормальный физиологический сон характеризуется значениями ИКС от 1 до 9.

СОМНОЛ®

Zopiclonum

Полноценный сон и бодрость с утра!



СОМНОЛ® БЫСТРО И ЭФФЕКТИВНО УСТРАНЯЕТ

- ★ Проблемы с засыпанием
- ★ Частые ночные пробуждения
- ★ Раннее пробуждение утром



Таблица 3. Результаты анкетных исследований

Показатель, баллы	Фон	После терапии
Анкета для скрининга СОАС	3,0	2,9
Уровень сонливости по шкале Epworth	4,4	4
Госпитальная шкала тревоги	8,6	7,4
Госпитальная шкала депрессии	7,8	7,0

Таблица 4. Динамика субъективных характеристик сна в процессе лечения

Показатель, баллы	Фон	После 10-го дня приема
Длительность засыпания	2,6	3,6*
Продолжительность сна	2,8	3,2
Количество ночных пробуждений	2,8	3,5*
Качество сна	2,7	3,2
Количество сновидений	4,1	4,1
Качество утреннего пробуждения	2,9	3,2
Суммарная оценка	17,8	21,0*

*Достоверные отличия, $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика показателей структуры сна у больных с инсомнией до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения	Здоровые испытуемые**
Длительность сна, мин	418,2	499,2	438
Длительность засыпания, мин	53,4	18,7*	16,9
Латентный период II стадии, мин	7,5	3,1	9,7
Латентный период дельта-сна, мин	36,2	43,2	15,5
Латентный период ФБС, мин	87,5	105,2	74,4
I стадия, мин	14,1	11,5	9,4
Процент I стадии	3,3	2,8	2,2
II стадия, мин	209,9	257,8*	190,5
Процент II стадии	49,1	58,6	43,6
III стадия	38,4	53,3*	55,4
Процент III стадии, дельта-сон	8,8	11,9*	12,5
IV стадия, мин	15,7	20,7	64,5
Процент IV стадии	3,4	4,5	14,9
Дельта-сон, мин	54,0	73,9	119,9
Процент дельта-сна	12,3	16,2	27,4
ФБС, мин	76,0	79,1	102,9
Процент ФБС	17,5	16,7	23,4
Время бодрствования внутри сна, мин	60,1	21,8*	4
Процент времени бодрствования	17,0	4,9*	1,0
Общее количество пробуждений	7,9	5	2,6
Количество циклов сна	3,4	3,8	4,2
Активационный индекс движений	55,1	49,0	38,3
Количество активаций	1,94	1,5	2,1
ИКС	31,9	9,3*	7,1

*Достоверные ($p < 0,05$) различия между фоном и показателями после лечения.

**По данным Московского городского сомнологического центра.

Результаты исследования

После проведенной терапии отмечено некоторое снижение уровня тревоги и депрессии, но, что наиболее важно, не увеличились значения Анкеты для скрининга синдрома «апноэ во сне» и Шкалы сонливости (табл. 3), что свидетельствует об отсутствии эффекта последствие препарата.

На фоне приема препарата Сомнол® улучшились субъективные характеристики сна: длительность засыпания и количество ночных пробуждений. Это привело к увеличению суммарной балльной оценки на 18% (табл. 4), причем, показатель достиг уровня здоровых людей.

Объективные полисомнографические исследования подтвердили «субъективную» эффективность препарата Сомнол®, о чем свидетельствуют: снижение длительности засыпания, времени бодрствования внутри сна, увеличение длительности и представленности II стадии сна и III стадии дельта-сна, а также снижение значения ИКС, который практически достиг показателей здоровых людей (табл. 5).

Переносимость лечения была хорошей, все пациенты полностью прошли планируемый курс лечения. В 100% случаев и врачи, и пациенты оценивали эффективность и безопасность препарата на «5» и «4» (по 5-балльной шкале).

Результаты проведенных исследований препарата Сомнол® в терапии инсомнии показали его высокую эффективность у пациентов с нарушениями сна. Субъективные ощущения положительного эффекта подтверждаются объективными исследованиями сна – полисомнографией. Применение препарата Сомнол® приводило к положительным изменениям структуры сна больных с инсомнией, которые затрагивают такие важнейшие показатели структуры сна, как длительность II стадии сна и дельта-сна, процесс засыпания, время бодрствования внутри сна.

Большое значение имеют результаты анкетных данных, касающихся сонливости и синдрома «апноэ во сне», которые свидетельствуют об отсутствии эффекта последствие препарата.

Лечение инсомнии с помощью препарата Сомнол® не сопровождалось какими-либо выраженными побочными эффектами, в том числе и у больных с сопутствующей соматической патологией, отмечалась хорошая переносимость препарата, что подтверждают данные о безопасности его применения.

Таким образом, с учетом высокой безопасности препарат Сомнол® можно оценить как эффективное снотворное средство для терапии нарушений сна при различных инсомниях, в том числе и при пограничных психических расстройствах, а также выраженной соматической патологии. Наличие высокой терапевтической активности и хорошей индивидуальной переносимости позволяет рекомендовать Сомнол® для широкого использования в клинической практике.

Литература

1. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of sleep disorders*. 2005.
2. Partinen M, Hublin C. *Epidemiology of sleep disorders (In Principles and practice of sleep medicine Eds. M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement – 4-th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2005)*.
3. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. и др. *Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы*. М.: Медпрактика-М, 2005.
4. Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects*. Bethesda, Washington D.C. U.S. Government Printing office, 1968.
5. *Регистр лекарственных средств России*. <http://www.rlsnet.ru>.
6. Whiting PJ, McKernan RM, Wafford KA. *Structure and pharmacology of vertebrate GABA_A receptor subtypes*. *Int Rev Neurobiol* 1995; 38: 95–138.
7. George CF. *Pyrazolopyrimidines*. *Lancet* 2001; 358 (9293): 1623–6.

Реабилитация больных с острым нарушением мозгового кровообращения

С.П.Маркин
Воронежская государственная медицинская академия

Инсульт – одна из наиболее тяжелых форм сосудистых поражений головного мозга. По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, в России ежегодно регистрируется 450 тыс. инсультов. При этом заболеваемость инсультом в Российской Федерации составляет 2,5–3 случая на 1 тыс. населения в год [1].

В настоящее время инсульт рассматривают как клинический синдром острого сосудистого поражения головного мозга. Он является исходом разных патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови (гетерогенность инсульта). Соотношение геморрагических и ишемических инсультов составляет 1:4–1:5. Среди ишемических инсультов выделяют следующие подтипы:

- атеротромботический (34%);
- кардиоэмболический (22%);
- лакунарный (22%);
- гемодинамический (15%);
- гемореологический (7%) [2].

Смертность вследствие инсульта в России занимает 2-е место (21,4%) в структуре общей смертности. Так, ранняя 30-дневная летальность после инсульта достигает 34,6%, а в течение года умирают около 1/2 больных (или 200 тыс. смертей в год). Смерть в ранние сроки после инсульта обычно бывает вызвана осложнением самого поражения головного мозга (повреждение жизненно важных центров). Позже наиболее вероятной причиной смерти становятся соматические осложнения (58%), при этом наиболее часто – пневмония.

Причины инвалидизации

В нашей стране инвалидизация вследствие инсульта (3,2 на 10 тыс. населения в год) занимает 1-е место (40–50%) среди патологии, являющейся причиной инвалидности. На данный момент в России насчитывается около 1 млн инвалидов, лишь не более 20% лиц, перенесших инсульт, возвращаются к труду. При этом потери государства от 1 больного, получившего инвалидность, составляют 1 247 000 руб. в год [3].

Наиболее частым последствием, приводящим к инвалидности, является нарушение двигательных функций [4]. По данным регистра мозгового инсульта НИИ неврологии РАМН, к концу острого периода (3 нед от начала инсульта) двигательные нарушения наблюдаются у 81,2% из 100 выживших больных.

Однако тяжесть постинсультных двигательных нарушений определяется не только степенью пареза, но и в значительной мере выраженностью тонических расстройств (спастичностью). Спастичность (феномен «складного ножа Шерингтона») формируется у 72,3% больных к 3–4-й неделе инсульта. Для «пирамидной» гипертензии при инсульте характерно повышение тонуса преимущественно в определенных мышечных группах. На верхних конечностях это пронаторы и сгибатели предплечья, кисти, пальцев, на нижних – разгибатели голени, сгибатели стопы. Вследствие повышения тонуса мышц при одностороннем параличе конечностей возникает типичная поза с характерным внешним видом – поза Вернике–Манна (рис. 1) [5].

Вторым по значимости и распространенности последствием инсульта является нарушение речи (способность выражать свои мысли словами):

- афазия развивается у 39,5% больных (наиболее часто сочетается с двигательными нарушениями);
- дизартрия развивается в 13,4% случаев (чаще встречается одновременно с нарушением глотания).

По данным И.В.Дамулина (2002 г.), нарушения глотания отмечаются почти у 30% больных в остром периоде инсульта (в течение 1-й недели инсульта). Однако эти нарушения в большинстве случаев неплохо восстанавливаются в течение нескольких недель (например, дисфагия через 1 нед отмечается лишь у 16%, а через 1 мес – у 2% больных). Тем не менее даже легкая дисфагия может приводить к нарушениям питания, пневмонии и т.п.

Инсульт нередко приводит к нарушениям со стороны психических функций (в частности развитие депрессии, когнитивных расстройств и др.), которые находятся в «тени» основного (двигательного) дефекта, но иногда в большей степени влияют на качество жизни постинсультных больных. Нарушения высших психических функций также оказывают существенное влияние на ход восстановительного лечения и могут являться серьезным препятствием в реабилитации лиц, перенесших мозговую инсульт. Поэтому состояние этих функций нередко служит прогностическим критерием восстановления больных [6].

Депрессия после инсульта развивается в 40–60% случаев. При этом больные с постинсультной депрессией в отделении интенсивной терапии составляют 25–47%, в то время как в отделении реабилитации – 35–72% (по мере осознания пациентами потери своего социального статуса). Однако лишь в 10% случаев диагностируется постинсультная депрессия и назначается соответствующая коррекция. Длительность постинсультной депрессии варьирует в широких пределах от 2–3 мес до 1–2 лет (в среднем 9 мес). На рис. 2 приведены записи больных, страдающих депрессией.

Нарушения когнитивных функций при мозговом инсульте отличаются большой вариабельностью. Так, по данным В.А.Парфенова и соавт. (2008 г.), через 6 мес после инсульта умеренные когнитивные нарушения встречаются в 62%, а деменция – в 21% случаев. Однако, как показали наблюдения, не всегда инсульт является причиной расстройств когнитивных функций. Нередко деменция (наиболее часто альцгейме-

Рис. 1. Поза Вернике–Манна.

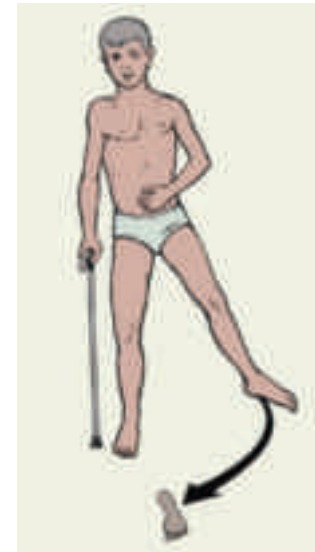


Рис. 2. Записи больных с депрессией.

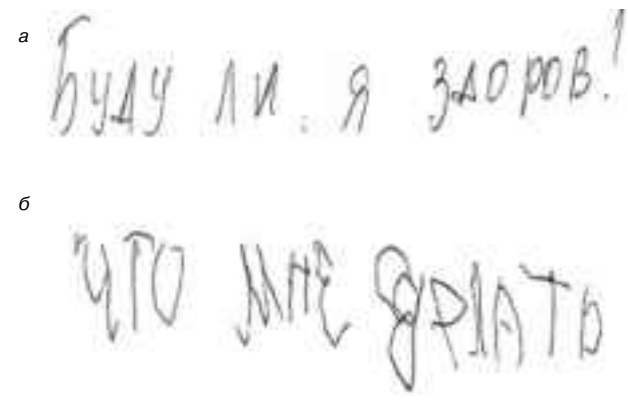


Рис. 3. Карл Хорн. Прогрессирование деменции.



ровского типа) имела до инсульта, а инсульт лишь «обратил внимание».

В 1998 г. Reisberg и соавт. предложили концепцию (теорию) ретрогенеза, согласно которой пациент с деменцией проходит как бы «обратное развитие».

Данная теория весьма показательна на анализе работ художников, страдавших болезнью Альцгеймера. Наиболее известным является немецкий художник Карл Хорн (1921–1992). В середине 1980-х годов мастер работает в стиле «наивного искусства», что совпадает с началом его болезни. Его картины как будто рисовал ребенок (рис. 3).

Задачи медицинской реабилитации

Содействие в преодолении последствий инсульта является одной из главных задач медицинской реабилитации. Термин «реабилитация» происходит от латинских слов «habilis» – способность, «rehabilis» – восстановление способности. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет реабилитацию как «комбинированное применение медицинских, психологических, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий с целью подготовки и переподготовки (переквалификации) индивидуума на оптимум его трудоспособности».

В России затраты государства, связанные с инсультом (включая восстановительное лечение), должны составлять от 16,5 до 22 млрд дол. США в год.

По данным НИИ неврологии (2005 г.), выделяют:

- ранний восстановительный период (до 6 мес от начала инсульта);
- поздний восстановительный период (после 6 мес и до 1 года);
- резидуальный период инсульта (после 1 года).

В настоящее время существует система этапной реабилитации постинсультных больных на основе интеграции стационарного, поликлинического и санаторно-курортного этапов, соответствующие 3 уровня реабилитации (восстановление, компенсация и реадаптация) (Л.Г.Стоярова и соавт., 1987).

Задачи 1-го этапа (стационарный)

В числе задач 1-го этапа – подготовка больного к началу активного восстановительного лечения и осуществление мероприятий по восстановлению элементарных двигательных функций. При этом доказано преимущество специализированных отделений для лечения больных инсультом (SU-Stroke unit) перед неврологическими отделениями общего типа. Так, по данным В.И.Скворцовой (2007 г.), создание первичных отделений для лечения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) позволяет снизить летальность и необходимость в длительном лечении на 6%, повысить число полностью восстановившихся больных (с учетом ранней реабилитации) на 8% (с 8 до 16%) [7].

На этом этапе реабилитационные мероприятия начинаются уже в блоке интенсивной терапии и включают:

- лечение положением;
- дыхательную гимнастику;
- коррекцию расстройств дыхания;
- раннюю вертикализацию;
- кинезотерапию.

Лечение положением (корректирующие позы) состоит в придании парализованным конечностям правильного положения в течение того времени, когда больной находится в постели или в положении сидя. В настоящее время полагают (А.Н.Белова, 2000), что развитие гемиплегической контрактуры с формированием позы Вернике–Манна может быть связано с длительным пребыванием паретичных конечностей в одном и том же положении в раннем периоде болезни. Вследствие этого очень важно предотвращение длительной фиксации конечностей в одном и том же положении.

Лечение положением включает:

- укладку парализованных конечностей при положении пациента на здоровом боку (рис. 4);
- положение на парализованной стороне (рис. 5);
- ограничение времени пребывания на спине (рис. 6).

Отрицательные факторы положения больного на спине:

- недостаточная респираторная функция легких;
- плохой дренаж бронхов;
- снижение легочного объема из-за высокого стояния диафрагмы;
- высокий риск аспирации слюны;
- усиление патологической рефлекторной активности шейно-тонических и лабиринтных рефлексов (ведет к увеличению тонуса сгибателей руки и разгибателей ноги);
- боли в позвоночнике из-за длительного пребывания в одной позе.

Основные (пассивные) приемы дыхательной гимнастики:

- контактное дыхание (сопровождение и стимулирование дыхательных движений прикосновением рук к грудной клетке);
- вибрация с помощью рук на выдохе;
- встряхивание;
- терапевтические положения тела (дренажные положения);
- межреберные поглаживания (кожная и мышечная техника) [8].

Ранняя вертикализация предусматривает поднятие головного конца кровати, начиная с первых дней пребывания больного в блоке интенсивной терапии, возвышенное положение туловища при приеме пищи. Пациент может быть уложен на приподнятое изголовье на 15–30 мин 3 раза в день (угол изголовья не более 30°).

При этом очень важно провести оценку и коррекцию расстройств глотания, профилактику пролеж-

ней, тромбоза глубоких вен нижних конечностей и пневмонии.

Оценка и коррекция расстройств функции глотания:

- выбор системы питания и консистенции пищи (пюре, кисель, йогурт);
- добавление во все жидкости загустителей (например крахмал);
- поднимание и придерживание головы во время еды;
- исключение продуктов, вызывающих аспирацию (жидкость обычной консистенции, хлеб, печенье, орехи и т.п.);
- использование поильника с длинным носиком (для стимуляции глотания);
- тщательная обработка полости рта после кормления;
- использование зондового и парентерального питания при выраженных расстройствах глотания.

Профилактика пролежней:

- регулярное переворачивание;
- использование валиков, помещаемых под области тела, наиболее плотно прилегающие к постели;
- противопролежневые матрасы;
- гигиенические мероприятия;
- воздушные ванны.

Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей:

- бинтование голеней эластичными бинтами;
- ношение компрессионных чулок;
- приподнимание ног на 6–10°.

Профилактика пневмонии:

- регулярное проветривание палаты;
- избегание длительного пребывания на спине;
- кормление больного только в приподнятом положении.

На 5–7-е сутки заболевания больные переводятся в палату ранней реабилитации. Для успешной работы палат ранней реабилитации необходим штат специально подготовленных специалистов (мультидисциплинарный принцип организации работы): невролог, кинезотерапевт, логопед, эрготерапевт, психотерапевт, психолог, специально обученные медицинские сестры. При необходимости могут привлекаться консультанты (кардиолог, эндокринолог, диетолог и другие специалисты). В РФ мультидисциплинарный принцип организации реабилитационной помощи больным с инсультом впервые начал применяться в Москве (НИИ инсульта) и Санкт-Петербурге (Неврологическая клиника СПбГМУ им. академика И.П.Павлова), что позволило:

- снизить 30-дневную летальность при ишемическом инсульте до 11,5%, при геморрагическом – до 24,1%;
- увеличить долю хорошо восстановившихся больных до 80%.

Основные критерии перевода больных из блока интенсивной терапии в палаты ранней реабилитации:

- ясное сознание;

Рис. 4. Вариант укладки больного на здоровой стороне.



Рис. 5. Вариант укладки больного на парализованной стороне.



Рис. 6. Вариант укладки больного на спине.



Рис. 7. Оснащение палаты ранней реабилитации.



- отсутствие тяжелой соматической патологии (инфаркт миокарда, нарушение сердечного ритма, одышка, флеботромбоз, тромбофлебит и др.);
- отсутствие грубых когнитивных расстройств, препятствующих активному вовлечению больных в реабилитационные мероприятия.

Палаты ранней реабилитации должны быть оснащены:

- функциональными кроватями;
- прикроватными креслами;
- прикроватными столиками;
- переносными креслами-туалетами;
- ширмами;
- приспособлениями для укладки (рис. 7).

Сроки расширения двигательного режима:

- при ишемическом инсульте основным критерием для начала ранней реабилитации является нормализация системной гемодинамики (стабилизация показателей приходится на 5–7–14-й день в зависимости от тяжести поражения);
- при геморрагическом инсульте обязательным дополнительным критерием является обратное развитие деструктивных изменений мозга: отека, дислокации ствола или срединных структур, окклюзионной гидроцефалии (период развития деструктивных процессов составляет от 1,5–2 до 4–6 нед). Пассивная гимнастика при ишемическом инсульте начинается на 2–4-й день (еще в блоке интенсивной терапии), при геморрагическом – на 6–8-й день.

Рис. 8. Пассивная имитация ходьбы.



Рис. 9. Выполнение идеомоторных упражнений.



Основные правила проведения пассивной гимнастики:

- следует начинать с крупных суставов конечностей, постепенно переходя к мелким;
- пассивные движения выполняют как на больной, так и здоровой стороне;
- число повторов по каждой из суставных осей составляет 5–10;

- пассивная имитация ходьбы;
- сочетать с дыхательной гимнастикой и обучением активному расслаблению мышц;
- 3–4 раза в день с участием родных, которые обучаются правильному выполнению пассивных движений (рис. 8).

Активную гимнастику при отсутствии противопоказаний начинают при ишемическом инсульте через 7–10 дней, при геморрагическом – через 15–20 дней от начала болезни.

Основные правила выполнения активной гимнастики:

- начинать с тех движений, которые раньше всего восстановились;
- при грубых парезах начинать с упражнений статического характера (в удержании сегментов конечности в приданном им положении);
- упражнения динамического характера (сопровождающиеся выполнением движения);
- при выраженных парезах начинать с идеомоторных упражнений (больной вначале должен мысленно представить себе заданное движение, а затем попытаться его выполнить) (рис. 9).

Восстановление движений

Обучение сидению (при ишемическом инсульте – с 8–10-го дня, при геморрагическом – с 3–4-й недели):

- вначале 1–2 раза в день на 3–5 мин придание полусидячего положения с углом посадки около 30°;
- через 3–6 дней угол подъема доводят до 90°, а время сидения – до 15 мин;
- обучение сидению со спущенными ногами.

Обучение стоянию и ходьбе:

- обучение стоянию около кровати на 2 ногах (попеременно на паретичной и здоровой);
- ходьба на месте;
- ходьба по палате и коридору с помощью методиста;
- по мере улучшения походки – с помощью специальных приспособлений;
- использование следовых дорожек (для выработки правильного стереотипа ходьбы);
- тренировка ходьбы по лестнице.

Для подготовки пациента к стоянию в вертикальном положении необходима нейросенсорная стабильность.

От редакции

Внимание: опечатка!

Редакция журнала приносит извинения авторам статьи «Результаты сравнительного клинического исследования безопасности, переносимости и эффективности препаратов Ронбетал и Бетаферон», опубликованной в журнале «Consilium Medicum» №2, 2010, за неточность, выразившуюся в порядке указания авторов статьи.

Е.В.Байдина¹, А.Н.Бойко^{2,3}, В.В.Брюхов¹, Е.И.Гусев^{2,3}, Л.В.Дубчак⁴, И.А.Завалишин¹, Р.А.Иванов⁵, С.В.Котов⁶, М.В.Кротенкова¹, В.И.Пар⁵, Т.Е.Шмидт⁴, С.Г.Щур³, Н.Н.Яхно⁴.

¹ГУ Научный центр неврологии РАМН, Москва;

²ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава», Москва;

³Московский городской центр рассеянного склероза на базе ГКБ №11;

⁴Клиника нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова Росздрава;

⁵Биотехнологическая компания ЗАО «БИОКАД»;

⁶ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского.

лизация на электроприводном вертикализаторе (позволяет «приучать» сердечно-сосудистую систему к вертикальным нагрузкам) (рис. 10).

В качестве перспективного способа интенсификации кинезотерапии можно рассматривать использование бегущих дорожек с поддерживающими вес тела системами. В последнее время данные системы были дополнены компьютеризированными роботами-ортезами для нижних конечностей, которые обеспечивают пассивные движения в ногах, имитирующие шаг (рис. 11).

Массаж назначают при неосложненном ишемическом инсульте на 2–4-й день болезни, при геморрагическом – на 6–8-й. Массаж проводят в положении больного на спине и здоровому боку ежедневно, начиная с 10 мин и постепенно увеличивая продолжительность процедуры до 20 мин. Массаж начинают с проксимальных отделов конечности и продолжают по направлению к дистальным отделам (плечелопаточный пояс – плечо – предплечье – кисть; тазовый пояс – бедро – голень – стопа). Используют также вибромассаж с применением свинг-массажера [9].

Физиотерапевтические методы лечения назначают через 2–3 нед: «...для физиотерапии имеются первые результаты контролируемых исследований, демонстрирующие благоприятный эффект данного вида лечения (В.Х.Оргель и др., 2008). При этом рекомендовано применение лазеро-, магнитотерапии, электростимуляции паретичных мышц с помощью импульсных токов [10, 11].

С целью восстановления бытовых навыков широко используется эрготерапия (обучение больных одеванию, приему пищи, пользованию туалетом, телефоном, ручкой или карандашом для письменного вербального общения при выраженных нарушениях устной речи и т.п.).

При выраженных парезах (отсутствие полного схвата кисти) очень важно использовать специальные приспособления, например поролоновые валики, надетые на ложку или вилку.

Основным методом коррекции постинсультных речевых нарушений являются занятия с логопедом. В остром периоде инсульта занятия с логопедом проводят по 15–20 мин несколько раз в день (в связи с повышенной утомляемостью). Занятия дополняются приемами логопедического массажа [12].

В остром периоде инсульта в психологической коррекции нуждаются как больные, так и их родственники. Беседа с родственниками – важная часть работы психолога. Психолог в момент выписки пациента из стационара выявляет нарушения когнитивных функций с помощью теста «5 слов», пробы Шульце и теста «Рисование часов», наличие психопатологических расстройств – с помощью теста Люшера. Результаты выполнения теста «Рисование часов» больными, перенесшими инсульт, показаны на рис. 12.

Для определения функционального статуса больных в момент выписки из стационара рекомендуется использовать шкалу мобильности Ривермид.

Задачи 2-го этапа (специализированное отделение больницы восстановительного лечения)

По окончании острого периода в первые 3–4 нед целесообразны мероприятия по подготовке и приспособлению больного к жизни и трудовой деятельности во внебольничных условиях.

В раннем восстановительном периоде применяется кинезотерапия (индивидуальные занятия или занятия малогрупповым методом) в соответствии с поставленными задачами.

Задачи кинезотерапии при наличии парезов:

- уменьшение степени пареза (т.е. увеличение мышечной силы в паретичных конечностях);
- улучшение реципрокных отношений мышц-антагонистов;

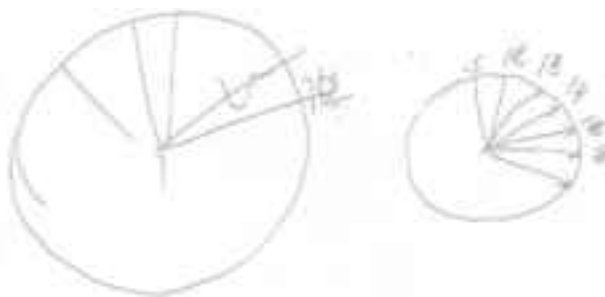
Рис. 10. Вертикализатор.



Рис. 11. Роботы-ортезы.



Рис. 12. Выполнение теста «Рисование часов».



- снижение спастичности;
- профилактика контрактур (рис. 13).

Восстановление движений в паретичных конечностях может начаться уже в первые дни после инсульта, чаще через 1–2 нед, но если оно не началось до конца 1-го месяца, то в целом перспектива восстановления двигательных функций плохая.

Задачи кинезотерапии при атактических расстройствах:

- улучшение координации движений;
- тренировка равновесия;

Рис. 13. Форсированная тренировка паретичной руки.

- изменение характера афферентной импульсации (мышечно-суставное чувство).

С целью оптимизации восстановления функции равновесия можно использовать баланс-тренинг.

Кинезотерапия должна сочетаться с повторными курсами массажа и физиотерапевтических процедур. В последнее время с целью повышения пластичности мозга используется метод мезодизэнцефальной модуляции.

При нарушении речи продолжают занятия с логопедом. В раннем восстановительном периоде используются приемы растормаживания речи путем втягивания больных в речевое общение с помощью сопряженной (осуществляется одновременно с логопедом), отраженной (вслед за логопедом) и элементарной диалогической речи. Показана «опора» на привычные речевые стереотипы, эмоционально значимые слова, песни, стихи. Особенно эффективным может быть пение, поскольку при этом активизируются неповрежденные нервные пути недоминантного полушария, осуществляющие перенос музыкальной информации [13]. На стационарном этапе реабилитации занятия с логопедом проводят по 30–45 мин 1–2 раза в день ежедневно.

Целью эрготерапии на данном этапе является повышение самостоятельности пациента и возвращение его в семью, на работу, в привычное окружение. Эрготерапия осуществляется посредством художественного творчества, работы в специальных кабинетах (мастерских) трудотерапии (работа с глиной, деревом, макраме, вязание, работа на ручных ткацких мини-станках).

Задачи 3-го этапа (амбулаторный)

Цель – восстановление социального положения больного.

В отделении (кабинете) восстановительного лечения больных с последствиями ОНМК на базе районных поликлиник формируется программа реабилитации больного на 1 год врачом-неврологом (осмотр 1 раз в месяц), решаются вопросы о трудоспособности пациента (при необходимости направление на медико-социальную экспертизу комиссию). При получении группы инвалидности участие в социальных программах для инвалидов (получение средств для перемещения, переобучение с последующим трудоустройством и т.д.).

Формы работы амбулаторного этапа:

- дневной стационар;
- стационар на дому;
- школа для больных и их родственников.

Очень важно создать дома больному условия для разных занятий (терапия занятостью). В настоящее

время проводятся многочисленные исследования возможностей применения у больных, перенесших инсульт, так называемой форсированной тренировки паретичных конечностей (прежде всего руки). Сущность предложенного метода заключается в том, что здоровая рука фиксируется так, что больной не может ее использовать (в течение 5 ч в день). Тем самым создаются условия, при которых все внимание пациента направлено на использование паретичной руки.

Исследование Exite выявило позитивные результаты «принудительно индуцированной двигательной терапии» через 3–9 мес после инсульта у группы пациентов со стабильными показателями, с сохранением позитивных результатов для руки в течение 1 года.

Одновременно рекомендовано проводить эрготерапию в специально оборудованных комнатах.

С целью повышения эффективности восстановительных мероприятий в рамках Общероссийского общественного объединения родственников больных с инсультом организуются школы для пациентов и их родственников.

Основные задачи школы:

- разъяснение больным и их родственникам основных особенностей восстановительного периода после инсульта;
- разъяснение больным особенностей их поведения в повседневной жизни;
- обеспечение взаимопонимания и взаимодействия больного, его родственников с лечащим врачом.

Таким образом, проблема реабилитации постинсультных больных является весьма актуальной. В связи с этим, согласно программному документу ВОЗ (Европейское согласованное заявление по инсульту) основной целью ближайшего 10-летия является достижение функциональной независимости в «деятельности повседневной жизни» через 3 мес более чем у 70% больных, перенесших острую фазу.

Литература

1. Маркин С.П. Восстановительное лечение больных, перенесших инсульт. М., 2009.
2. Сулина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М., 2009.
3. Борисов В.А., Маркин С.П. Восстановительное лечение больных в санаторно-курортных условиях. Воронеж, 2007.
4. Селихова М.В. Диагностика и лечение двигательных нарушений у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1993.
5. Скоромец А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Л., 1989.
6. Балунин О.А. Банк данных постинсультных больных: факторы, влияющие на эффективность реабилитационного процесса. Журн. невропатол. и психиат. М., 1994; 3: 60–5.
7. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Сборник методических рекомендаций, программ, алгоритмов. М., 2007.
8. Белова А.Н. Нейрореабилитация. Руководство для врачей. М., 2000.
9. Маркин С.П., Борисов В.А. Реабилитация больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Воронеж, 2003.
10. Гурленя А.М., Багель Г.Е. Физиотерапия и курортология нервных болезней. М., 1989.
11. Стрелкова Н.И. Физические методы лечения в неврологии. М., 1991.
12. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М., 2009.
13. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006.

Диагностика и лечение вертеброгенной шейной радикулопатии

О.С. Левин

Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

В течение года боль в шее отмечают примерно 20–40% взрослых лиц, при этом в течение жизни хотя бы однократный эпизод боли в шее возникает у 2/3 взрослых лиц. Боль в шее, служащая поводом для обращения к врачу, периодически возникает у 10–12% пожилых лиц, а примерно у 5% в популяции наблюдается более или менее длительная утрата трудоспособности. В большинстве случаев стойкая интенсивная боль в шее и руке связана с вертеброгенной шейной радикулопатией.

Хотя частота всех вариантов боли в шее у женщин в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин, заболеваемость шейной радикулопатией у мужчин выше, чем у женщин [1–4].

Этиология

Наиболее частыми причинами вертеброгенной шейной радикулопатии являются грыжа межпозвонковых дисков и шейный спондилез. В целом роль грыжи дисков при поражении шейных корешков менее значительна, чем при поражении пояснично-крестцовых корешков. Как на поясничном уровне, выделяют медиальные грыжи, которые могут быть причиной компрессии спинного мозга, но сравнительно редко вызывают болевой синдром, и латеральные грыжи, направленные в сторону межпозвонкового отверстия и способные компримировать спинно-мозговой корешок, приводя к интенсивному болевому синдрому. Чаше грыжи диска выявляются на уровнях C5–C6 и C6–C7, приводя к поражению соответственно корешков C6 и C7. Шейный спондилез включает артроз и гипертрофию межпозвонковых суставов, формирование «унковертебральных суставов», равномерное выпячивание межпозвонковых дисков, гипертрофию связок, формирование остеофитов, воспалительное поражение перипартикулярных тканей. Все эти изменения не только могут быть источником боли, но и способны вызвать сужение межпозвонковых отверстий или позвоночного канала, приводя к компрессии спинно-мозгового корешка, спинального ганглия или спинного мозга [5–7].

Патогенез болевого синдрома при радикулопатии

В развитии боли при вертеброгенной радикулопатии ключевую роль могут играть: механическая компрессия корешка и/или спинно-мозгового ганглия и воспалительные изменения в периневральной ткани, которые запускаются внедрением диска в эпидуральное пространство и воздействием материала, высвобождаемого из пульпозного ядра [8, 9]. Развитие воспалительных изменений в компримированном корешке могут быть опосредованы выделением фосфолипиды A2, оксида азота, простагландина E2, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов и т.д. Нельзя исключить, что воспалительные процессы запускает иммунная реакция, которая в свою очередь инициирована контактом двух чужеродных тканей (диск, периневральная ткань), которые в норме не контактируют друг с другом. Итогом являются раздражение нервных волокон, нарушение микроциркуляции, интра- и экстраневральный отек, изменение нейрофизиологических характеристик ко-

решка или блокада проведения по нему, аксональная дегенерация и повреждение шванновских клеток. Именно в результате воспаления нервные волокна корешков могут становиться чувствительными к механическому воздействию [5, 10].

Корешковый синдром часто сопровождается формированием на периферии (в мышцах шеи, плечевого пояса, руки) болезненных и триггерных точек, которые могут играть самостоятельную роль в поддержании болевого синдрома [6]. Болевой синдром при вертеброгенной радикулопатии носит смешанный характер. Ноцицептивный механизм связан с раздражением ноцицепторов в наружных слоях поврежденного диска и окружающих его тканях, в том числе твердой мозговой оболочке, а также в спазмированных мышцах. Невропатический компонент болевого синдрома связан повреждением и раздражением нервных волокон корешка вследствие его компрессии, воспаления, отека, ишемии, демиелинизации и аксональной дегенерации [11–13].

Клиническая картина

Корешковый синдром прежде всего характеризуется иррадиацией боли в дистальную зону дерматома, иннервируемого пораженным корешком, нередко она также распространяется в лопатку, затылок, межлопаточную область, плечевой пояс, по передней поверхности грудной клетки. При радикулопатии корешковая боль сопровождается другими признаками дисфункции корешка в виде нарушений чувствительности в соответствующем дерматоме, выпадении глубоких рефлексов, мышечной слабости [2, 5, 13].

Вертеброгенная шейная радикулопатия чаще всего начинается без четких провоцирующих причин с возникающей в утреннее время боли в шее с иррадиацией в руку. Боль может развиваться как остро, так и постепенно. Характерным симптомом является также ощущение скованности в мышцах шеи. Зона иррадиации боли и выявления симптомов корешковой дисфункции зависят от локализации поражения. В целом ощущение онемения выявляется в 50–80% случаев, слабость мышц – примерно в 1/3 случаев, изменение рефлексов – в 70%. При осмотре выявляется ограничение подвижности шейного отдела и напряжение шейных мышц [4, 5, 7].

Поражение корешка C7 наблюдается примерно в 60% случаев шейной радикулопатии, чаще в связи с грыжей диска C6–C7. Поражение этого корешка вызывает боль по задней поверхности предплечья. Нарушения чувствительности локализуются в области III и IV пальцев кисти. Парез в первую очередь захватывает трехглавую мышцу, но могут страдать передняя зубчатая, большая грудная, широчайшая мышца спины, круглый пронатор, лучевой сгибатель кисти, длинный и короткий лучевые разгибатели кисти и разгибатель пальцев. Один из наиболее надежных признаков поражения корешка – снижение рефлекса с трехглавой мышцы плеча.

Поражение корешка C6 наблюдается примерно в 20–25% случаев шейной радикулопатии и чаще бывает следствием грыжи диска C5–C6. Радикулопатия C6 проявляется болью по наружному краю плеча и задне-

Таблица 1. Признаки поражения нижних шейных и верхнего грудного спинно-мозговых корешков

Корешки/Признаки	C5	C6	C7	C8	T1
Локализация боли	Наружная поверхность плеча, медиальная часть лопатки	Боковая поверхность предплечья и кисти, I–II пальцы	Задняя поверхность плеча и предплечья до II–III пальцев	Внутренняя поверхность предплечья, кисти до IV–V пальцев	Внутренняя поверхность плеча и предплечья, подмышечная область
Снижение чувствительности	Верхняя часть наружной поверхности плеча (над дельтовидной мышцей)	I–II пальцы, боковая поверхность кисти и предплечья	II–III пальцы, задняя поверхность кисти и предплечья	IV–V пальцы, внутренняя поверхность кисти и предплечья	Внутренняя поверхность плеча и верхней части предплечья, подмышечная впадина
Сниженный рефлекс	Рефлекс с двуглавой мышцы	Рефлекс с двуглавой мышцы	Рефлекс с трехглавой мышцы	Нет	Нет
Парез	Отведение и наружная ротация плеча, частично – сгибание предплечья	Сгибание и внутренняя ротация предплечья, частично – разгибание кисти	разгибание плеча, разгибание кисти и пальцев, частично – сгибание кисти	Сгибание и разведение пальцев	Разведение пальцев
Возможная локализация грыжи диска	C4–C5	C5–C6	C6–C7	C7–T1	T1–T2

Таблица 2. Клинические признаки шейной радикулопатии (по A.Adams, 2000, с изменениями)

Признаки	Диагноз шейной радикулопатии			
	достоверный	вероятный	возможный	неопределенный
Локализация боли				
Шея			+	
Лопатка			+	
Надплечье			+	
Плечо		+		
Предплечье				
Кисть	+			
Локализация парестезий				
Надплечье	+ (C5)			
I–II пальцы	+ (C6)*			
III палец	+ (C7)			
IV–V пальцы	+ (C8)**			
Характер боли				
Глубинная боль, напоминающая зубную		+		
Ощущение прохождения электрического тока				+
Иррадиация боли при натуживании				
Плечо–предплечье	+			
Надплечье		+		
Шея			+	
Локализация боли при движении шей				
Надплечье		+		
Плечо		+		
Отдельные пальцы	+			
Вся рука				+

*Необходимо исключить поражение срединного нерва; **необходимо исключить поражение локтевого нерва.

латеральной поверхности предплечья до I–II пальцев. Нарушения чувствительности выявляются по латеральной поверхности кисти особенно в области I и II пальцев. Парез в первую очередь может затронуть двуглавую мышцу плеча, значительно реже страдают передняя зубчатая мышца, круглый пронатор, лучевой сгибатель кисти, плечелучевая мышца, длинный лучевой разгибатель кисти, супинатор и короткий лучевой разгибатель кисти. Надежный признак поражения ко-

решка – снижение рефлексов с двуглавой мышцей плеча и плечелучевой мышцы.

Поражение корешка C8 отмечается примерно в 10% случаев шейной радикулопатии и чаще вызвано грыжей диска C7–T1. Оно проявляется болью по медиальной поверхности плеча и предплечья. Расстройства чувствительности в этом случае в основном выявляются по медиальной поверхности кисти и ми-

зинца. Парез может захватить поверхностный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца, глубокий сгибатель I–IV пальцев, квадратный пронатор, короткую мышцу, отводящую большой палец, мышцу, противопоставляющую большой палец, все червеобразные мышцы, локтевой сгибатель кисти, мышцу, отводящую мизинец, мышцу, противопоставляющую мизинец, сгибатель мизинца, межкостные мышцы, мышцу, приводящую большой палец, разгибатель мизинца, локтевой разгибатель кисти, длинную мышцу, отводящую большой палец, короткий и длинный разгибатели большого пальца и разгибатель указательного пальца. В целом слабость мышц наблюдается только при поражении корешка С8. Может снижаться рефлекс со сгибателей пальцев. Из-за поражения симпатических волокон, следующих к верхнему шейному ганглию, возможен ипсилатеральный синдром Горнера.

Поражение корешка С5 отмечается примерно в 5% случаев шейной радикулопатии и как правило вызвано грыжей диска С4–С5. Оно проявляется болью в шее, надплечье и по передней поверхности верхней части плеча. Нарушения чувствительности выявляются по наружной поверхности плеча. Парез может затронуть мышцу, поднимающую лопатку, ромбовидные мышцы, переднюю зубчатую, надостную, подостную, дельтовидную, двуглавую и плечелучевую мышцы, которые могут вовлекаться в разных комбинациях. Возможно ослабление рефлексов с двуглавой мышцы плеча и плечелучевой мышцы. Признаки поражения шейных корешков представлены в табл. 1.

Следует учитывать, что слабость разгибателей и сгибателей кисти не позволяет дифференцировать поражение корешков С6, С7 и С8. Задние корешки соседних шейных сегментов часто соединяются интрадуральными коммуникативными волокнами. Особенно постоянны связи между задним корешком и вышележащим шейным сегментом [14]. В связи с этим возможна ошибочная локализация уровня поражения на 1 сегмент выше, чем это есть на самом деле. Типичные клинические признаки, облегчающие установление диагноза шейной радикулопатии, суммированы в табл. 2.

Боль при грыже диска усиливается при повышении давления в эпидуральном пространстве (при кашле, чихании, натуживании, сдавлении яремных вен). Боль в шее и руке с типичной иррадиацией (а иногда и с появлением парестезий) возникает или усиливается при вращении головы в сторону с ее запрокидыванием и осевой нагрузкой на нее (симптом Шпурлинга), иногда при сгибании шеи и наклоне головы в сторону, но облегчается при тракции головы или помещении руки за голову (за счет расширения межпозвонкового отверстия). Чувствительность теста Шпурлинга, тракции и приема с заведением руки за голову составляет 40–50%, а их специфичность для шейной радикулопатии достигает 90–100%.

В отличие от грыжи диска при спондилезе чаще страдают верхнешейные (С2–С4), преимущественно задние, а не передние корешки (поэтому реже отмечаются двигательные нарушения), боль обычно усиливается при разгибании, а не при сгибании, прогноз менее благоприятен. Поражение верхних шейных корешков возможно также при ревматоидном артрите, патологии атлантоаксиального сочленения.

Боль при поражении верхних шейных корешков может иррадиировать в затылочную, височную и периорбитальную область, в шею и надплечье. При поражении корешка С2 боль локализуется в затылочной области от большого затылочного отверстия до макушки, при поражении корешка С3 – в области ушной раковины, сосцевидного отростка, угла нижней челюсти, наружной части затылка. Боль при поражении корешка С4 иррадиирует преимущественно в шею и надпле-

чь, при поражении этого корешка нарушения чувствительности могут отмечаться на боковой поверхности шеи.

При радикулопатии С7 описан феномен псевдомиотонии, характеризующийся невозможностью быстро разжать кулак. В отличие от истинной миотонии сам процесс расслабления мышц не страдает, но при попытке разжать пальцы возникает их парадоксальное сгибание, вероятно связанное с аномальной регенерацией волокон корешка [14].

Дополнительные методы исследования

Рентгенография шейного отдела может выявить снижение высоты межпозвонковых дисков, склероз замыкальных пластин, гипертрофию суставных отростков, остеофиты, неравномерное сужение позвоночного канала. На косых снимках может быть обнаружено сужение межпозвонковых отверстий. Однако выявление рентгенологических признаков дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника чаще всего не имеет клинического значения, так как их можно обнаружить у подавляющего большинства лиц зрелого и пожилого возраста. В то же время у молодых лиц с грыжей диска рентгенологических изменений может не быть. Основная цель рентгенографии шейного отдела – исключить такие причины боли, как опухоль, спондилит или остеопороз.

Верифицировать грыжу диска можно с помощью компьютерной томографии (КТ) и особенно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). В то же время КТ лучше выявляет стеноз межпозвонкового отверстия, остеофиты, оссификацию задней продольной связки. Однако при интерпретации данных визуализации важно учитывать, что примерно у 2/3 лиц, никогда не испытывавших боли, эти методы исследования выявляют те или иные изменения в позвоночнике, нередко на нескольких уровнях. У 57% обследованных, не имеющих боли в шее, обнаруживаются грыжа диска, в 26% случаев – стеноз позвоночного канала, у 7% – нейровизуализационные признаки сдавления спинного мозга. В связи с этим важно оценивать соотношения клинических и нейровизуализационных данных [11, 15]. МРТ шейного отдела абсолютно показана лишь при планировании оперативного вмешательства (обычно не ранее 6 нед), наличии признаков сдавления спинного мозга, а также при подозрении на инфекционное, опухолевое, воспалительное поражение позвоночника.

Данные электронейромиографии (ЭНМГ) редко имеют практическую значимость при вертеброгенной радикулопатии, но иногда важны в дифференциальной диагностике с поражением периферического нерва или сплетения. Скорость проведения возбуждения по двигательным волокнам у пациентов с радикулопатией обычно остается нормальной даже при выявлении слабости в пораженном миотоме, так как только часть волокон в пределах нерва оказывается поврежденной. Если поражено более 50% двигательных аксонов, отмечается снижение амплитуды М-ответа в мышцах, иннервируемых пораженным корешком. Для вертеброгенной радикулопатии особенно характерно отсутствие F-волн при нормальной амплитуде М-ответа с соответствующей мышцей. Скорость проведения по чувствительным волокнам при радикулопатии также остается нормальной, поскольку поражение корешка (в отличие от поражения нерва или сплетения) происходит проксимальнее спинно-мозгового ганглия. Некоторую ценность в дифференциации радикулопатии и поражения периферических нервов имеют данные игольчатой электромиографии. Например, для радикулопатии С7 характерны признаки денервации в трехглавой мышце плеча, тогда как соседние мышцы, иннервирующиеся из приле-

жащих сегментов (например, двуглавая мышца плеча, иннервируемая корешком С6, и разгибатель указательного пальца, иннервируемый корешком С8) остаются интактными. Поражение корешка С8 в отличие от поражения локтевого нерва характеризуется вовлечением длинного сгибателя большого пальца кисти и разгибателя указательного пальца [15].

Дифференциальный диагноз

Требуется ответ на 4 ключевых вопроса:

1. Имеет ли боль скелетно-мышечный характер или связана с вовлечением невралгических структур (т.е. имеет ли невропатический компонент)?

2. Если боль носит невропатический характер, связана ли она с поражением корешка, сплетения или периферического нерва?

3. Если боль связана с поражением корешка, являются ли ее причиной дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника или иной патологический процесс?

4. Имеются ли у пациентов в дополнение к признакам поражения корешка симптомы вовлечения спинного мозга?

Боль в шее и руке, связанная с поражением спинномозгового корешка или других невралгических структур, прежде всего характеризуется особыми дескрипторами боли, указывающими на ее возможный невропатический характер (боль может быть острой пароксизмальной пронизывающей либо стойкой жгучей, зудящей, холодящей, иногда глубинной и ноющей, может сопровождаться ощущением прохождения тока и парестезиями). Кроме того, она локализуется в зоне иннервации соответствующей структуры (при поражении корешка – в зоне дерматома) и сопровождается изменением чувствительности (по типу гипестезии, гипералгезии, аллодинии, гиперпатии) в этой же зоне. Боль шее, не иррадирующая в руку, а также боль в плечевом поясе и проксимальном отделе руки не характерна для шейной радикулопатии. Боль в руке, не сопровождающаяся изменением чувствительности и другими неврологическими симптомами, чаще бывает обусловлена поражением суставных и мягких тканей, сосудов верхних конечностей, а также соматическими заболеваниями, вызывающими отраженные боли.

Боль при поражении межпозвоночных суставов преимущественно ощущается в проекции вовлеченного сустава, но может распространяться диффузно вследствие мультисегментарной иннервации. Нередко она усиливается при разгибании, но главным критерием ее связи с патологией сустава служит исчезновение боли после его блокады. Следует учитывать, что боль, связанная с патологией межпозвоночных суставов, а также с формированием миофасциальных зон в некоторых мышцах (например лестничных или лопаточных), может имитировать корешковую (псевдордикулярная боль).

Боль в руке, сочетающаяся с нарушением чувствительности, парезом, амиотрофией и/или вегетативно-трофическими нарушениями, может быть связана с поражением плечевого сплетения, компрессионными невропатиями, рефлекторной симпатической дистрофией. Нередкими причинами поражения плечевого сплетения, например, могут быть синдром верхней апертуры грудной клетки и невралгическая амиотрофия, которые могут имитировать проявления шейной радикулопатии. Тем не менее во всех этих случаях наблюдаются иная локализация болевого синдрома, иной паттерн вовлеченных мышц (что может быть объективизировано с помощью ЭНМГ), дополнительные симптомы (в частности симптом Фалена при патологии запястного канала или локальный остеопороз при рефлекторной симпатической дистрофии).

Более редкими причинами шейной радикулопатии бывают опоясывающий герпес, сахарный диабет, экстрара- и интраспинальные опухоли, васкулиты, саркоидоз, которые могут быть исключены при тщательном общем и неврологическом осмотре, но иногда лишь с помощью дополнительных методов исследования. Например, первичная опухоль спинно-мозгового нерва может проявляться корешковой болью, однако она обычно возникает на фоне выраженной утраты чувствительности в соответствующем дерматома. Корешки С8 и Т1 редко вовлекаются при дегенеративно-дистрофическом поражении позвоночника, поэтому при выявлении их поражения следует в первую очередь исключить рак верхушки легкого (особенно при наличии на стороне поражения синдрома Горнера).

О сдавлении спинного мозга и развитии спондилогенной шейной миелопатии могут свидетельствовать парезы и нарушения чувствительности по проводниковому типу в руках и ногах, оживление сухожильных рефлексов и спастичность в нижних конечностях, патологические кистевые и стопные рефлексы, тазовые нарушения, симптом Лермитта (ощущение прохождения тока по позвоночнику и ногам при сгибании шеи).

Течение и прогноз

Прогноз в целом благоприятный – в большинстве случаев происходит полное восстановление, которое, однако, может затягиваться на несколько месяцев. Неблагоприятными факторами служат пожилой возраст, длительная статическая или фазическая нагрузка или хлыстовая травма, курение, аномалия развития (узкий позвоночный канал, аномалия Клиппеля–Фейля), соматоформные расстройства. Рецидив в течение первых 2 лет наблюдается у 32% пациентов. При 5-летнем наблюдении у 90% пациентов развивается стойкая или почти стойкая ремиссия [4].

Принципы лечения

У подавляющего большинства пациентов с дискогенной шейной радикулопатией на фоне консервативной терапии удастся достичь существенного ослабления и регресса болевого синдрома [15]. Основой консервативной терапии радикулопатии, как и других вариантов боли в спине, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые оказывают как анальгезирующее, так и важное с точки зрения механизмов развития болевого синдрома противовоспалительное действие. НПВП должны применяться с первых часов развития заболевания, при интенсивной боли предпочтительнее парентеральное введение. Выбор препарата определяется соотношением его эффективности и безопасности. «Золотым стандартом» НПВП является диклофенак (Вольтарен), относительно которого принято определять эффективность других препаратов [16]. Хотя в контролируемых сравнительных исследованиях обычно не удается обнаружить существенного различия в средней по группе анальгетической активности разных НПВП, практический опыт показывает, что применение неселективных НПВП приводит к более гарантированному клиническому эффекту при вертеброгенных болевых синдромах.

Для НПВП характерен относительно высокий риск таких побочных эффектов, как диспепсия, желудочно-кишечные кровотечения, нарушение функции печени, головная боль, дисфункция почек и т.д. Еще недавно представлялось, что недостатки традиционных НПВП могут устраняться путем создания препаратов с более селективным действием, в частности селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа, однако при применении существующих препаратов этой группы риск желудочно-кишечных осложнений не устраняется полностью, а риск поражения почек

остается тем же, что и у неселективных ингибиторов ЦОГ. Более того, для селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался свойствен более высокий риск кардиоваскулярных осложнений, а согласно некоторым экспериментальным данным, противоболевой эффект у препаратов данной группы может быть ниже, чем у неселективных ингибиторов ЦОГ, так как для получения максимальной анальгезии необходима блокада обоих типов ЦОГ. С этой точки зрения диклофенак, сбалансированно действующий на 2 типа ЦОГ, представляется препаратом выбора для лечения вертеброгенных болевых синдромов, учитывая также приемлемую частоту побочных эффектов. Эффективная доза может колебаться от 75 до 200 мг/сут. Применение оригинального препарата Вольгарен может давать более гарантированный результат, так как биоэквивалентность многих генериков не доказана, между тем различия в составе вспомогательных соединений нередко оказывают критическое влияние на анальгетическую активность лекарственного средства [16, 17].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 рекомендуют назначать лишь при плохой переносимости традиционных НПВП или наличии в анамнезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Следует отметить индивидуальную чувствительность больных к НПВП, в связи с этим при неэффективности оптимальных терапевтических доз одного из препаратов в течение нескольких дней может быть испробован другой препарат. В целом длительность применения 1 препарата не должна превышать 10–14 дней. При назначении неселективных НПВП (независимо от пути введения) целесообразно назначение ингибитора протонной помпы.

При интенсивных болях возможно добавление к НПВП трамадола в дозе до 300 мг/сут или комбинации трамадола и парацетамола. Обязательным компонентом лечения должен быть также короткий (7–10 дней) курс миорелаксантов.

Кортикостероиды – наиболее эффективное средство подавления воспалительной реакции, которая может участвовать в развитии болевого синдрома. Как и при пояснично-крестцовой радикулопатии, предпочтительнее их эпидуральное введение, особенно трансфораминальное, создающее наиболее высокую локальную концентрацию препарата. Эпидурально предпочтительно вводить кортикостероиды, образующие депо в месте введения, как правило, в 1 шприце с местным анестетиком (например 0,5% раствором новокаина) [18, 19]. Однако, учитывая техническую сложность этой манипуляции, которая обязательно должна проводиться под флуороскопическим контролем, представляется целесообразным проведение короткого курса кортикостероидов, вводимых внутрь или парентерально (например 60–100 мг/сут преднизолона в течение 7–10 дней с последующей быстрой отменой препарата).

Учитывая важность невропатического компонента боли, представляется целесообразным введение в лечебный комплекс препаратов, ослабляющих невропатическую боль: антидепрессантов, антиконвульсантов, лидокаина, опиоидов. Эмпирически в качестве вспомогательных средств могут применяться комбинированные препараты витаминов В, сульфат магния, пентоксифиллин.

В остром периоде показана иммобилизация шеи с помощью мягкого или полужесткого воротника (прежде всего в ночное время), срок которой должен быть ограничен несколькими днями. По данным некоторых исследований, тракция способствует регрессу болевого синдрома, однако уровень доказательности в отношении эффективности данного метода остается недостаточным [20]. Рефлексотерапия может применяться как в острой фазе, так и на более поздних этапах ведения больного.

В последующем проводятся постепенная мобилизация шеи, постизометрическая релаксация, физиотерапевтические процедуры, лечебная гимнастика [21].

Хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство показано при симптомах сдавления спинного мозга (спондилогенная шейная миелопатия) и резко выраженном болевом синдроме (четкие признаки радикулопатии, подтверждение сдавления корешка с помощью МРТ или КТ-миелографии и неэффективность в течение 8 нед всего арсенала консервативного лечения). По данным разных исследований, потребность в оперативном лечении возникает в 10–30% случаев шейной радикулопатии [22].

Литература

1. Веселовский В.П. *Практическая вертеброневрология и мануальная терапия*. Рига, 1991; с. 30–145.
2. Левин О.С. *Диагностика и лечение боли в шее и верхних конечностях*. Рус. мед. журн. 2006; 9: 713–9.
3. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. *Боли в шее, спине и конечностях. Болезни нервной системы*. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульман. М.: Медицина, 2001; с. 293–316.
4. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM et al. *Epidemiology of cervical radiculopathy*. Brain 1994; 117: 325–35.
5. Попелянский Я.Ю. *Ортопедическая неврология*. Т. 1, 2. Казань, 1997.
6. Maigne R. *Diagnosis and treatment of pain of vertebral origin*. Baltimore. Williams & Wilkins, 1996.
7. Polston DW. *Cervical radiculopathy*. Neurol Clin 2007; 25: 373–85.
8. Левин О.С. *Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника*. Cons. Med. 2004; 6: 547–54.
9. Осна А.И., Путинцева Л.С., Атучина С.И. *Аутоиммунные реакции в патогенезе остеохондроза позвоночника*. Журн. невропатол. и психиатр. 1970; 11: 1621–5.
10. Rhee JM, Yoon T, Riew KD. *Cervical radiculopathy*. J Am Acad Orthop Surg 2007; 15: 486–94.
11. Левин О.С. *Современные подходы к диагностике и лечению боли в спине*. М., 2006.
12. Adams AC. *Neurology in Primary Care*. FA Davis, Philadelphia, 2000.
13. Levine MJ, Albert TJ, Smith MD. *Cervical radiculopathy: diagnosis and nonoperative management*. J Am Acad Orthop Surg 1996; 4: 305–16.
14. Бразис П.У., Мэсдю Д.К., Биллер Х. *Топическая диагностика в клинической неврологии*. Пер. с англ. М.: Медпресс-информ, 2009.
15. Eubank JD. *Cervical Radiculopathy: Nonoperative Management of Neck Pain and Radicular Symptoms*. Am Fam Physician 2010; 81: 33–40.
16. Ананьева Л.П., Подчуфарова Е.В. *Современные противоболевые средства*. М.: 2005.
17. Saal JS, Saal JA, Yurth EF. *Nonoperative management of herniated cervical intervertebral disc with radiculopathy*. Spine 1996; 21: 1877–83.
18. Anderberg L, Annertz M, Persson L et al. *Transforaminal steroid injections for the treatment of cervical radiculopathy: a prospective and randomized study*. Eur Spine J 2007; 16 (3): 321–8.
19. Ma DJ, Gilula LA, Riew KD. *Complications of fluoroscopically guided extraforaminal cervical nerve blocks. An analysis of 1036 injections*. J Bone Joint Surg Am 2005; 87 (5): 1025–30.
20. Grabam N, Gross A, Goldsmith CH et al. *Mechanical traction for neck pain with or without radiculopathy*. Cochrane Database Sys Rev 2008; 3: CD006408.
21. Hurwitz EL, Aker PD, Adams AH et al. *Manipulation and mobilization of the cervical spine. A systematic review of the literature*. Spine 1996; 21 (15): 1746–59.
22. Albert TJ, Murrell SE. *Surgical management of cervical radiculopathy*. J Am Acad Orthop Surg 1999; 7 (6): 368–76.



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Российский государственный медицинский университет
Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства России



24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е. М. Тареева

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, в/я 1

НП -Дирекция

«Национального конгресса терапевтов»

телефон (495) 518-26-70

электронная почта congress@nc-i.ru

www.nc-i.ru

Выставка:

НП -Дирекция

«Национального конгресса терапевтов»

телефон (495) 786-25-57

электронная почта congress@nc-i.ru

Дмитрий Смирнов,


Дмитрий Альперович

В рамках Конгресса:

Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

11-й ежегодный Форум

Скорая помощь  2010

Генеральные
информационные партнеры:

ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:



Периартрит плечевого сустава – современные пути лечения

Н.А.Хитров

ФГУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Больной с длительно протекающим болевым синдромом в области плеча обходит всех специалистов и в итоге становится... «беспризорным».
П.А.Бадюл, 1951 г.

«Боль в плече трудная для диагностики, трудная для лечения и трудная для объяснения места возникновения патологии», – писал E.Codman в 1934 г. Наиболее часто боль в плече является проявлением периартрита плечевого сустава (ППС). Под ППС подразумевают группу заболеваний околосуставного аппарата плечевого сустава, разных по этиопатогенетической и клинической картине. ППС развивается как самостоятельно, так и на фоне других болезней. Встречается более чем у 20% больных, посещающих артролога или ревматолога. В основном это работающие люди в возрасте 40–65 лет. Заболевание одинаково поражает как мужчин, так и женщин [1, 2].

ППС описан в 1872 г. S.Duplay. «Меткое во времена Duplay наименование «периартрит» в дальнейшем стало тормозом в изучении болевого синдрома в области плечевого сустава. Врач, вынося диагноз «плечелопаточный периартрит», освобождает себя от поисков клинических симптомов, позволяющих углубить и детализировать те или иные проявления заболевания в этой области. Под этим названием начали скрывать незнание причин боли, и диагноз «периартрит плечевого сустава» стал, по образному выражению J.Pender (1959 г.), waste-basket¹ для многих врачей», – писал Р.А.Зулкарнеев в 1979 г. [3].

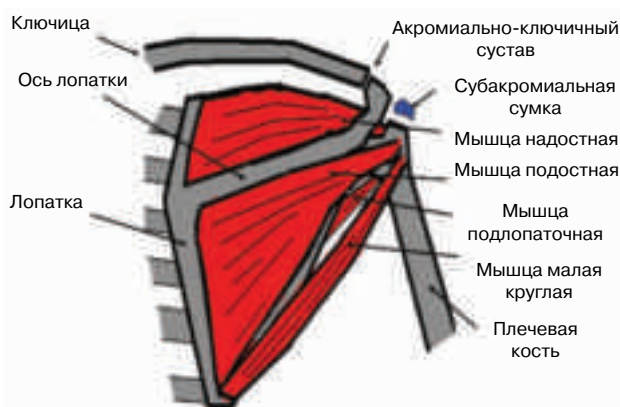
Разнообразие форм ППС связано с особенностями развитого параартикулярного аппарата плечевого сустава, осуществляющего в нем движения: сгибание, разгибание, отведение, приведение, вращение и круговое движение. Движения в плечевом суставе обеспечивают мобильные функции руки и являются максимальными в сравнении с другими суставами человека.

Анатомия

Большая подвижность достигается за счет развитого вспомогательного параартикулярного связочно-мышечного аппарата. Суставная впадина лопатки (cavitas glenoidalis), с которой сочленяется суставная поверхность головки плечевой кости (caput humeri), не повторяет форму головки плеча, является мелкой, хотя и расширена за счет фиброзно-хрящевой суставной губы. Плечевой сустав обделен сильными укрепляющими внутрисуставными связками, в отличие, например, от тазобедренного и коленного суставов, которые помимо прочного наружного связочного аппарата обладают внутрисуставными связками – связкой головки бедренной кости, крестообразными связками. Капсула плечевого сустава тонкая, имеет глубокую нижнюю складку и 2 отверстия. Первое позволяет сухожилию длинной головки бицепса пройти по межбугорковой бороздке плечевой кости, где синовиальная оболочка сустава создает сухожилию влагалище. Через второе

отверстие оболочка выпячивается, образуя слизистую сумку для подлопаточной мышцы. Субакромиальная сумка (bursa subacromialis), находящаяся в норме в спавшемся состоянии, при отведении руки способствует гладкому скольжению большого бугорка плечевой кости по нижней поверхности акромиального отростка. Боковое продолжение этой сумки называется поддельтовидной сумкой (bursa subdeltoidae), так как она лежит под дельтовидной мышцей. Стабильность сустава, в основном, зависит от мышц-вращателей плеча, четыре из которых объединяются в манжету коротких ротаторов. Надостная (m. supraspinatus), подостная (m. infraspinatus) и малая круглая (m. teres minor) мышцы начинаются на задней поверхности лопатки и прикрепляются к большому бугорку плечевой кости. Надостная мышца отводит руку в сторону. Подостная и малая круглая вращают плечевую кость кнаружи и отводят ее назад. Подлопаточная мышца (m. subscapularis) начинается на передней поверхности лопатки и прикрепляется к малому бугорку. Она вращает плечевую кость внутрь. Ряд авторов отдельно выделяют манжету длинных ротаторов, которую формируют такие мышцы, как дельтовидная, большая круглая, широчайшая мышца спины и др.

Рис. 1. Схематическое строение параартикулярного аппарата правого плечевого сустава (вид сзади).



Сверху плечевой сустав защищен сводом, образованным клювовидным отростком лопатки (processus coracoideus), акромионом (acromion) и клювовидно-акромиальной связкой (lig. coracoacromiale). Укрепляет плечевой пояс плоский синовиальный акромиально-ключичный сустав (articulatio acromioclavicularis), позволяющий ключице совершать движения по акромиальному отростку. Стабильность акромиально-ключичного сустава обеспечивается акромио-ключичной (lig. acromioclaviculare) и клювовидно-ключичной (lig. coracoclaviculare) связками (рис. 1) [4].

¹ Корзина для ненужных бумаг.

Рис. 2. Ультразвуковая картина бурсита плеча: скопление анэхогенной гомогенной жидкости (длинная стрелка) в области большого бугорка (короткая стрелка) головки плечевой кости.

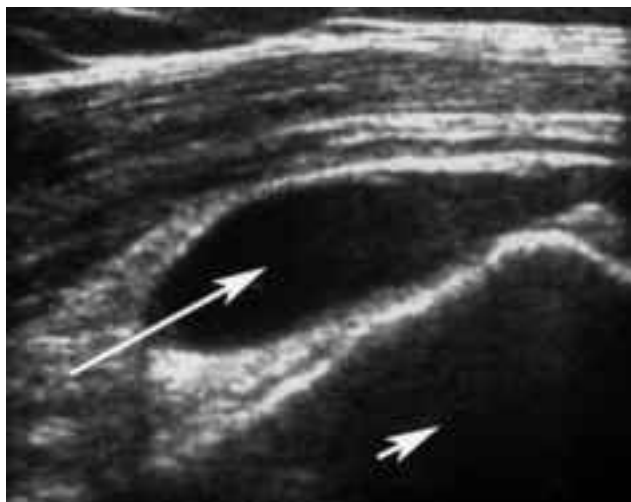


Рис. 3. Точки инъекций в области прикрепления надостной и подлопаточной мышц к бугоркам головки плечевой кости.

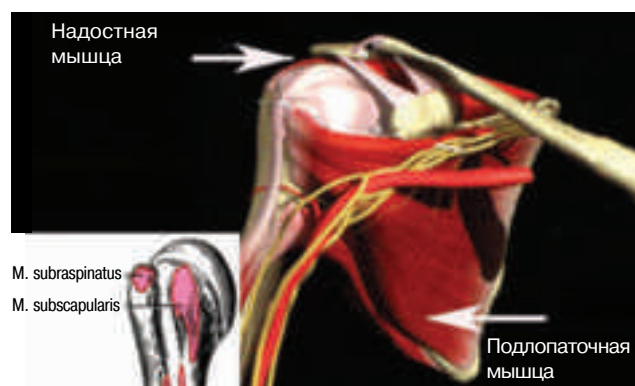


Рис. 4. Процедура параартикулярных инъекций в область плечевого сустава.



Причины ППС

Причины развития разных вариантов ППС до конца не ясны. Факторами риска могут быть прямая и непрямая травма, хроническая микротравматизация структур плечевого сустава. Нередко заболевание возникает после физических нагруз-

зок, связанных с профессиональной работой или спортом, когда пациент длительно выполняет стереотипные движения в плечевом суставе. Причиной ППС могут служить врожденные особенности строения сустава и связочно-мышечного аппарата, такие как слабость коротких ротаторов плеча и нарушение центровки головки плечевой кости в суставе. В патогенезе ППС имеют значение как дегенеративно-дистрофические процессы, так и воспалительные. Инфекционные процессы, нарушение метаболических, нейротрофических и до конца еще не изученных иммунных механизмов лежат в основе ППС. Отмечена связь между поражением внутренних органов и ППС. В основе ППС могут играть определенную роль острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, поражения легких и плевры, патология желчного пузыря и другие заболевания внутренних органов [2, 3, 5].

Клинико-диагностические особенности

Для уточнения характера поражений при ППС прежде всего необходимо оценить локализацию и характер боли, особенно ее проявление при разных движениях в плече (см. рис. 1). Наиболее часто при ППС встречается болезненное заведение кисти за спину. В этом случае особенно важна пальпация области малого бугорка плечевой кости с прикрепленным к нему сухожилием подлопаточной мышцы. Наличие болезненности в данной области не только уточняет диагноз **поражения передних отделов подлопаточной мышцы**, но и способствует нахождению точек для локальной инъекционной терапии с хорошими результатами [6, 7].

Для топической диагностики поражения мышц манжеты коротких ротаторов плеча наиболее показательны резистивные активные движения, т.е. движения через сопротивление. При данном обследовании рука больного опущена вдоль туловища и согнута в локтевом суставе вперед под углом 90°. В этот момент врач фиксирует руку пациента, не давая ей совершать движения. Болезненность, появляющаяся в плече при попытке больного привести кисть медиально к животу, свидетельствует о **поражении подлопаточной мышцы**. Боль при попытке отведения кисти в латеральную сторону указывает на поражение надостной и малой круглой мышц. Возникновение болевого синдрома при стремлении отвести руку через сторону вверх заставляет предположить **патологию надостной мышцы**, повреждения которой в большей части случаев определяют клинику ППС. Боль в плече при попытке супинировать предплечье указывает на **поражение сухожилия длинной головки бицепса** – симптом Эргазона (Jergason) – симптом «поворота ключа в дверном замке» [2, 7].

Для поражения манжеты ротаторов иногда достаточно незначительной на первый взгляд травмы. Резкий взмах рукой или встряхивание белья после стирки на фоне имеющихся дегенеративных изменений мышц и их сухожилий может привести к разрывам манжеты с резким болевым синдромом. Умеренные боли, которые возникают по прошествии некоторого времени после травмы, при сохранении движений говорят в пользу частичного надрыва. При движениях отмечается диссоциация между ограничением активных движений и сохранением пассивных. На частичный разрыв надостной мышцы указывает также симптом Леклерка – «недоуменного плеча», когда больной вначале поднимает лопатку и только потом пытается отвести руку в сторону.

Алфлутоп®

Эффективность, доказанная опытом

Более 1 500 000 пролеченных пациентов
10 лет применения в России

**АЛФЛУТОП – ИНЪЕКЦИОННЫЙ
ХОНДРОПРОТЕКТОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ДЕГЕНЕРАТИВНО - ДИСТРОФИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ И
ПОЗВОНОЧНИКА С КОМПЛЕКСНЫМ
ХОНДРОПРОТЕКТИВНЫМ,
АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ,
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ**

- Уникальный механизм действия, основанный на подавлении синтеза гиалуронидазы и активации синтеза гиалуроновой кислоты
- Состав, сходный с матриксом гиалинового хряща
- Быстрое (1-2 неделя от начала терапии) наступление анальгетического эффекта
- Дополнительный гастропротективный и антиоксидантный эффект.



ROMPHARM COMPANY

117639, г. Москва, Варшавское шоссе,
д. 95, корп. 1, офис 446
Тел./факс: +7 (495) 787-78-44

Чаще поражаются дистальные отделы надостной и подлопаточной мышц в местах их прикрепления соответственно к большому и малому бугоркам плечевой кости. Места соединения сухожилий мышц, а также связок с поверхностью кости являются особыми анатомическими образованиями – **энтезисами**. Энтезисы делятся на фиброзные и фиброзно-хрящевые, причем последние составляют большинство. Энтезопатии – повреждения с реактивным воспалительным компонентом энтезисов надостной и подлопаточной мышц являются часто встречаемыми формами ППС, имеющими четкую клиническую картину, включающую в себя затруднения движений, за которые отвечает данная мышца, и болезненность, усиливающуюся при пальпации энтезиса.

При энтезопатии надостной мышцы больному трудно отводить и поднимать руку вверх во фронтальной плоскости. При пальпации плеча отмечается боль в верхнелатеральной части большого бугорка.

При энтезопатии подлопаточной мышцы пациенту трудно завести руку за спину, при этом отмечается боль и локальная болезненность при пальпации в области малого бугорка плечевой кости.

Субакромиальный бурсит – нередкий вариант ППС. Больные жалуются на боли при abduction и сгибании в плече, просыпаются, когда лежат на больной стороне. Одевание, причесывание, наложение косметики затруднительно и болезненно. Боль может иррадиировать вниз по руке. Иногда больные могут вспомнить о перенапряжении, предшествующем появлению симптоматики, но чаще никакой явной причины выявить не удастся. Объем движений в плечевом суставе может быть резко ограничен из-за боли. Пальпация переднебоковой поверхности сустава выявляет либо незначительную болезненность, либо резкую боль [8].

Некоторые авторы относят к ППС альгодистрофический **синдром «плечо-кисть»**, описанный в 1947 г. O.Steinbrocker. Заболевание характеризуется резкой каузалгией и выраженными вазомоторными и нейродистрофическими изменениями в кисти (диффузный холодный отек, цианоз, атрофия мышц, остеопороз). Необходимо помнить о синдроме Зудека, при котором отмечаются отек, напряженность мягких тканей руки, изменение температуры и цвета кожных покровов. Кожа кисти истончена, глянцевита, впадины и складки ее сглажены. Движения ограничены и болезненны. Заболевание характеризуется гипер- или гипалгезией и трофическими нарушениями в виде гипергидроза, гипертрихоза, гиперкератоза, уплотнения ладонного апоневроза, регионального пятнистого остеопороза.

Сложен в диагностическом плане, а также в лечении и прогнозе **капсулит**. Он характеризуется изолированным поражением фиброзной части суставной капсулы, сопровождается ее избыточным утолщением, натяжением, стягиванием (ретракцией) и уменьшением объема полости сустава. Синовиальная оболочка при этом не изменена, воспалительный компонент не выражен. Уменьшение внутрисуставного пространства, потеря растяжимости капсулы и за счет этого сглаживание ее физиологических заворотов устанавливаются при магнитно-резонансной томографии (МРТ), контрастной артрографии и артроскопии плечевого сустава. Заболевание, как правило, одностороннее, возникает чаще у женщин среднего возраста после перенесенных травм, переломов, альгодистрофий, периартритов, инфарктов миокарда. Боль сопровожда-



Рис. 5. Изменение болевого синдрома в плечевом суставе (по ВАШ) на фоне лечения.

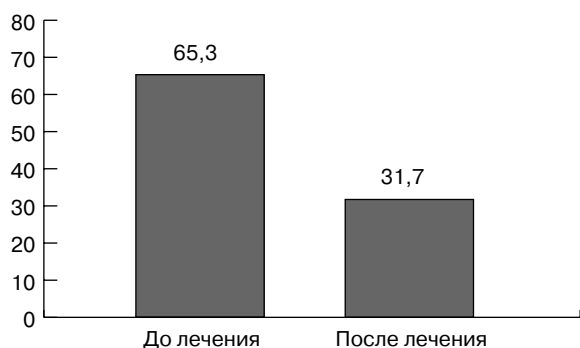


Рис. 6. Изменение объема движений в плечевом суставе (в угловых градусах) на фоне лечения.

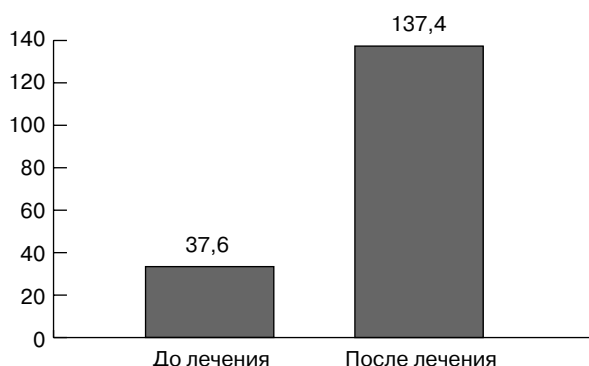
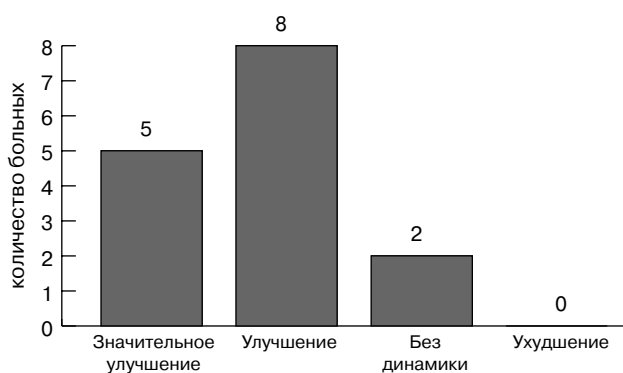


Рис. 7. Оценка больными эффективности терапии.



ется ограничением как активных, так и пассивных движений в суставе во всех направлениях. Данное состояние укладывается в понятие «замороженное плечо». Прогноз заболевания достаточно серьезный, однако возможно уменьшение и исчезновение симптомов на фоне терапии умеренными дозами преднизолона (30–40 мг со снижением в течение 1 мес) [1, 2, 9].

В диагностике ППС эффективна и широко применяется проба D'Arborelius, называемая также «симптом болезненной дуги», или «симптом столкновения» – impingement shoulder syndrome. При дугообразном отведении и подъеме руки вверх через сторону во фронтальной плоскости возникает боль в пораженных параартикулярных структурах, которые ущемляются между акромионом и большим бугорком плечевой кости. Чаще всего появление боли при

данной пробе объясняется повреждением дистальной части надостной мышцы. При возникновении боли в положении руки 60–120° возможно сделать заключение о воспалении **субакромияльной сумки**. Появление же боли при подъеме руки вверх до 160–180° объясняется давлением плечевой кости на **акромиально-ключичный сустав** и предполагает его артроз. Поражение акромиально-ключичного сустава легко подтверждается рентгенологическим исследованием [2, 4, 10, 11].

Рентгенологические находки при ППС обычно скудны и малоинформативны. На рентгенограммах плечевого сустава определяют остеопороз головки плечевой кости, кистовидную перестройку костной ткани большого бугорка, периостит, кальцификаты в мягких тканях. Тем не менее проведение рентгенологического исследования необходимо для исключения патологии самого плечевого сустава (артроз, артрит, травма) и поражения акромиально-ключичного сустава [12].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) тканей плечевой области дает возможность дифференцировать перечисленные патологические состояния. Метод позволяет оценить особенности формы головки плечевой кости, капсулы сустава, состояние и структуру суставного хряща, наличие жидкости в полости сустава и в параартикулярных сумках, наличие и характер остеофитов. С помощью УЗИ возможна оценка состояния связочно-мышечного аппарата плечевого сустава. Метод позволяет выявить воспалительные и дегенеративные изменения сухожилий и мышц вращающей манжеты плеча, в том числе и в местах энтезисов, проявляющихся при сонографии нарушением их эхопрозрачности, отеком или, наоборот, истончением структур, полной или частичной прерывистостью их контуров, наличием включений, в том числе фиброзов и кальцинатов в них (рис. 2) [13–16].

В сложных случаях дифференциальной диагностики МРТ и артроскопия помогают уточнению диагноза. Перечисленные методы обследования наравне с сонографией особенно важны для точной оценки местоположения кальцинатов при дифференциальной диагностике **кальцифицирующего бурсита** с кальцифицирующими и оссифицирующими миозитами, тендинозами и энтезопатиями мышц, составляющих вращательную манжету плеча [17].

Течение ППС

Длительность ППС зависит от клинических вариантов. Заболевание протекает от нескольких недель с возможным самопроизвольным выздоровлением до хронического на протяжении нескольких лет перманентного или рецидивирующего течения с сомнительным прогнозом. ППС может начинаться медленно и постепенно прогрессировать с годами. С другой стороны, заболевание может быть быстропрогрессирующим с ранними нарушениями функции сустава, дистрофией сухожильно-связочного аппарата и гипотрофией мышц. Более длительное течение процесса является причиной и следствием частого двустороннего поражения плечевых суставов. Одной из причин поражения II сустава является его механическая перегрузка при компенсаторном выполнении функций за оба сустава.

Для больных пожилого возраста характерны сглаженность клинических проявлений, атипичность, ареактивность. Нарушение кровоснабжения периферических тканей при сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца при атеросклеротическом кардиосклерозе, пороках сердца, нейротро-

фические и двигательные расстройства на фоне атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии, старческая слабость, мышечная дистрофия, нарушения психики затрудняют распознавание суставной патологии. Прогрессирующий характер дегенеративно-дистрофических изменений суставов и параартикулярных тканей связан как со снижением и извращением процессов метаболизма, так и с недостаточностью кровоснабжения тканей из-за органического поражения сосудов (атеросклеротический, диабетический и др.) [5].

Дифференциальная диагностика

Дифференцируется ППС с тромбозом ключичной артерии. Заболевание характеризуется сильными болями, вегетотрофическими расстройствами в руке и требует срочной консультации сосудистого хирурга.

Остеоартроз редко поражает собственно плечевой сустав, который, как правило, является «суставом исключения». Тем не менее акромиально-ключичные и грудино-ключичные суставы часто подвержены артрозу. Остеоартроз плечевого сустава характеризуется рентгенологическими находками преимущественно в виде остеофитов по краям головки плечевой кости и суставной впадины лопатки.

Двусторонним ППС может дебютировать ревматоидный артрит, которому сопутствуют слабость, потеря массы тела, лихорадка, утренняя скованность, множественное симметричное поражение суставов и характерная картина крови с воспалительными изменениями в ней.

У пожилых пациентов симптоматика, сходная с ППС, отмечается при ревматической полимиалгии и нередко ее сочетании с гигантоклеточным височным артериитом (болезнь Хортона). Для ревматической полимиалгии характерны слабость, лихорадка, похудание, болезненность при пальпации мышц плечевого и тазового пояса, возможные периферические артриты, ускоренная СОЭ. На болезнь Хортона указывают головная боль, слабость, лихорадка, боль при пальпации височных областей, особенно контурируемых височных артерий, ускоренная СОЭ. При отсутствии лечения височного артериита адекватными дозами глюкокортикоидов (ГК) поражение сосудов глаз может привести к потере зрения.

Обращает на себя внимание описание с 80-х годов прошлого века плеча Милуоки (Milwaukee) – хондрокальциноза плечевого сустава, в основе которого лежит отложение в суставной полости с последующим фагоцитозом кристаллов пирофосфата кальция. Данному процессу сопутствует кальцинация мягких тканей. Заболевание отмечено у лиц пожилого возраста и характеризуется постепенным развитием в течение нескольких лет ограничением движений в суставе.

Опасен синдром Пенкоста, когда боли в плечевом суставе возникают на фоне опухолевого поражения верхних долей легких и купола диафрагмы. ППС при этом рассматривается как «симптом на отдалении» основного заболевания и требует от врача особой настороженности и тщательного исследования внутренних органов.

Важно отличать ППС от поражения шейного отдела позвоночника. При вертеброгенных болевых синдромах шейного отдела в отличие от ППС отмечается локальная боль в шейном отделе позвоночника, которая усиливается при движении и/или перкуссии шейного отдела. Боль часто распространяется по всей руке, включая кисть, и сопровождается сенсорными проявлениями в виде онемения, парестезий кисти, а также, возможно, моторными и гипотрофическими нарушениями верхней конечности.

В диагностике помогает рентгенологическое обследование, компьютерная томография и МРТ шейного отдела позвоночника. Найденные с их помощью изменения: неравномерная толщина межпозвонковых хрящей, артроз дугоотростчатых суставов, остеофиты, оссификация связок, межпозвонковые грыжи – позволяют врачу в сочетании с клинической картиной сделать выбор в пользу того или иного заболевания.

Акценты лечения

Ведущими методами лечения ППС являются щадящий ограничительный двигательный режим, вплоть до иммобилизации плечевого сустава в течение нескольких недель, и локальная инъекционная терапия, прежде всего ГК. Но пожилой возраст, системный остеопороз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, локальные нарушения гемодинамики и другие ограничивают инъекции ГК, особенно повторные, из-за высокой степени риска развития асептического некроза головки плеча [18, 19]. Местные анестетики: новокаин, лидокаин и тому подобные часто применяются при ППС, но действие их непродолжительное и не несет патогенетических основ лечения [20, 21].

В качестве альтернативного метода локальной терапии предлагается курсовое местное шприцевое введение алфлутопа – препарата с хондропротективными и противовоспалительными свойствами, что было показано при его внутримышечном и внутрисуставном введении [22–24]. В состав алфлутопа входят экстракт из 4 видов морских рыб; гликозаминогликаны: хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат; гиалуроновая кислота; полипептиды, свободные аминокислоты; микроэлементы: Na, K, Fe, Ca, Mg, Cu, Zn. Помимо лечения остеоартроза терапия алфлутопом хорошо зарекомендовала себя в лечении сухожильно-связочного параартикулярного и паравертбрального аппарата [25, 26]. Хондропротективные и противовоспалительные свойства алфлутопа побудили использовать его локально для лечения энтезопатий плечевого сустава.

Клиническое исследование

Было проведено открытое исследование по эффективности и переносимости терапии алфлутопом у 15 больных ППС. Под критериями включения подразумевалось наличие у взрослых больных ППС в форме энтезопатий надостной и/или подлопаточной мышц, подтвержденных клинически и УЗИ мягких параартикулярных тканей плеча. У всех больных оценивался общий анализ крови и важнейшие биохимические показатели. Всем больным проводилось рентгенологическое обследование пораженного сустава.

Критерии исключения составили:

- беременность;
- наличие инфекционных заболеваний: системных, локальных, кожных;
- лихорадочные реакции;
- системные заболевания, меняющие метаболизм заживления рань: сахарный диабет, особенно типа 1, кахексия и т.п.;
- изменения в анализах крови воспалительного и/или метаболического характера;
- нарушения свертываемости крови;
- непереносимость новокаина;
- возможность амбулаторного наблюдения больного на период инъекций;
- понимание больным необходимости контакта с лечащим врачом и выполнения его предписаний.

В группу вошли 4 мужчины, 11 женщин среднего возраста 53,4±8,6 года и длительностью заболевания от 2 до 12 мес. Энтезопатией надостной мышцы страдали 8 пациентов и 7 пациентов – энтезопатией подлопаточной мышцы. У больных до начала лечения использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), инъекции ГК, аппликационная терапия, физиолечение без положительного эффекта.

Больному ППС за 1 процедуру по болевым точкам, соответствующим энтезисам пораженных мышц, в стерильных условиях вводилось 2 мл алфлутопа с 15 мл 0,25% раствора новокаина (рис. 3). Параартикулярное введение алфлутопа расценивалось как предпочтительное ввиду локальности терапии (прицельность, высокая локальная концентрация, минимум системных побочных действий), отсутствовало механическое повреждение сустава, риск инъекционных инфекций сводился к минимуму, отсутствовала проблема развития вторичного синовита сустава.

Процедуру повторяли 2 раза в неделю общим числом 5 инъекций (рис. 4). За период проведения инъекций другая терапия включала только рекомендации по режиму и прием НПВП тех же лекарственных форм и в тех же дозировках, что и до лечения алфлутопом.

Результаты

На фоне курсового лечения алфлутопом у большинства пациентов улучшилось самочувствие, что выражалось в повышении настроения, уменьшении раздражительности и нормализации сна, прежде всего за счет уменьшения приступов ночных болей.

По окончании лечения алфлутопом боли в плечевом суставе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) достоверно ($p < 0,05$) уменьшились с 65,3±8,4 до 31,7±5,6 мм (рис. 5). Объем движений в угловых градусах увеличился с 37,6±6,2 до 137,4±12,7 (рис. 6). На фоне лечения инъекциями алфлутопа пациенты снизили дозы принимаемых НПВП на 30–70%.

По окончании лечения алфлутопом значительное улучшение состояния отмечено у 5 больных (оценка врача совпадала с оценкой пациентом), улучшение у 8, отсутствие динамики у 2. Отрицательной динамики от лечения не выявлено (рис. 7).

При лечении алфлутопом единичные пациенты отмечали страх перед инъекцией. Отмечались местные реакции на инъекции (кратковременная кровоточивость, подкожные мелкие гематомы, боли в месте укола в течение 1–2 дней), аллергические реакции на новокаин, на бактерицидный пластырь. У 1 больной отмечалось повышение артериального давления (пациентка не связывала с проводимым лечением). Показатели общего анализа и биохимических констант крови существенно не менялись в процессе лечения. Также не отмечено существенных изменений показателей общего анализа мочи. Значимых отклонений по электрокардиограмме в процессе лечения выявлено не было.

Перифокальное лечение ППС алфлутопом:

- легко выполнимо;
- хорошо переносится пациентом;
- имеет мало побочных действий;
- обладает выраженным клиническим эффектом.

Таким образом, алфлутоп – комплексный натуральный препарат, по составу сходный с матриксом хряща, показал себя высокоэффективным и безопасным в лечении вариантов периартрита плечевого сустава.

Литература

1. Smith DL, Campbell SM. Painful shoulder syndromes Diagnosis and management. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 328–39.
2. Бельский А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином: от при-

близительности – к конкретным нозологическим формам. *Cons. Med.* 2004; 6 (2): 15–20.

3. Зулкарнеев Р.А. «Болезненное плечо», плечелопаточный периартрит и синдром «плечо-кисть». Казань: Изд-во Казанского унив., 1979.

4. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. М.: Медицина, 1997; с. 411–28.

5. Заболотных И.И., Заболотных В.А. Болезни суставов в пожилом возрасте. СПб.: Петрополис, 2000.

6. Поцелуйко С.В., Миронов С.П., Ломтатидзе Е.Ш., Соломин М.Ю. Патогенетические и биомеханические аспекты в диагностике и лечении плечелопаточного болевого синдрома. Материалы 3-й Международной конф. по восстановительной медицине (реабилитологии). М.: Златограф, 2000; с. 124.

7. Доэрти М., Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов. Пер. с англ. А.Г.Матвейкова. Мн.: Тивали, 1993; с. 63–74.

8. Федорова Н.Е. Бурсит. *Медицинская помощь*. 1995; 1: 19–21.

9. Hulstyn MJ, Weiss APC. Adhesive capsulitis of the shoulder. *Orthop Rev* 1993; p. 425–33.

10. Neer CS. Impingement lesions. *Clin Orth* 1983; 173: 70–7.

11. Бельский А.Г. Субакромиальный (impingement) синдром. *Рус. мед. журн.* 2005; 13, 8 (232): 545–7.

12. Priolo F. Bone and joint imaging in rheumatic and orthopedic diseases. Milan.: GPAnet S.r.l., 2002.

13. Musculoskeletal ultrasound. Anatomy and technique Ed. by J. O'Neill. Springer. 2004; p. 117–32.

14. Practical musculoskeletal ultrasound. Ed. by E.G.McNally. Oxford.: Churchill livingstone. 2005; p. 43–84.

15. McGonagle D. Imaging the joint and enthesis: insights into pathogenesis of psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64 (Suppl. II): 58–60.

16. Волкова Э.Р., Салихов И.Г., Хабаров Р.А. Ультразвуковая оценка энтезопатий коленного сустава у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Тезисы IV Съезда ревматологов России, Казань, 23–26 мая 2005 г. *Научно-практ. ревматол.* 2005; 3: 18.

17. Diagnostic imaging, orthopedics. Edit. by D.W.Stoller 1st ed. Salt Lake City: AMIRSYS Inc, 2004; p. 203–23.

18. Principles of Physical Medicine and Rehabilitation in the Musculoskeletal Diseases. Edit. by J.C.Leek, M.E.Gershuin, W.M.Fowler. New York: Grune & Stratton, 1989; p. 335–68.

19. Бельский А.Г. Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов при ревматических заболеваниях. М.: Российская мед. академия последипломного образования, 2001.

20. Фишер Ю. Локальное лечение боли. Пер. с нем. под ред. О.С.Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2005.

21. Куценко С.Н., Войно-Ясенецкая Т.В., Полищук Л.Л., Милютин Д.А. Блокады в травматологии и ортопедии. М.: Книга плюс, 2006; с. 79–87.

22. Коришонов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *Рус. мед. журн.* 2003; 11 (2): 13–20.

23. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике. *Научно-практ. ревматол.* 2005; 5: 64–6.

24. Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения. *Фарматека*. 2006; 19: 102–9.

25. Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеоартрозе позвоночника (12-месячное исследование). *Научно-практ. ревматол.* 2005; 2: 33–6.

26. Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гоноартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. *Cons. Med.* 2006; 8 (2): 59–61.

Помощь пациенту с острой болью в спине – проблемы эффективности и безопасности лечения

П.Р.Камчатнов¹, А.В.Чугунов¹, Х.Я.Умарова²

¹ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова, Москва;

²ГОУ ВПО ЧГМУ, Грозный

Одним из наиболее распространенных клинических синдромов является боль в нижней части спины (БНС), возникновение которой связано с высокой временной нетрудоспособностью и значительными материальными потерями. Несмотря на некоторые отличия распространенности БНС, обусловленные рядом факторов (возраст пациентов, масса тела, характер, регулярность и интенсивность физических нагрузок, комплекс культуральных представлений о болезни и пр.), частота ее в популяции исключительно высока. Считается, что БНС возникает у 70–90% взрослого населения, являясь одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [18].

Причины возникновения БНС

В зависимости от причин возникновения болевого синдрома выделяют БНС неспецифическую; сопровождающуюся компрессией спинального корешка грыжей межпозвонкового диска или стенозом спинального канала; носящую вторичный характер, вызываемую некоторыми специфическими патологическими состояниями [7]. Наиболее часто встречается неспецифическая БНС, наблюдающаяся у 85% пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу боли в спине [23]. В этой ситуации БНС представляет собой доброкачественное состояние, обусловленное остеоартрозом фасеточных суставов, спондилезом, остеохондрозом межпозвонковых дисков, оссификацией связок, а также дегенеративными изменениями в периартикулярных тканях (мышечно-тонические расстройства). В практических условиях зачастую трудно (или невозможно) установить единственную причину возникновения БНС вследствие сочетания нескольких факторов.

Предрасполагающими факторами являются избыточные физические нагрузки, пребывание в нефизиологическом, неудобном положении, избыточная масса тела, переохлаждение. Определенное значение имеют конституциональные особенности строения организма (люмбализация или сакрализация крестцовых и поясничных позвонков, расщепление дужек позвонков и пр.), приводящие к выраженным нарушениям осанки. Результаты проведенных за последние годы исследований продемонстрировали отсутствие связи между слабовыраженными аномалиями строения скелета и вероятностью возникновения БНС [7].

Развитие корешкового болевого синдрома (радикулопатия) обусловлено компрессией спинального корешка грыжей межпозвонкового диска, реже – стенозом спинального канала (соответственно в 3 и 4% случаев). В данной ситуации имеются основания говорить о симптомной грыже диска, сопровождающейся развитием неврологических проявлений, в отличие от грыжи асимптомной, являющейся по сути радиологической находкой, не приводящей к компрессии нервных структур и не сопровождающейся развитием клинической картины радикулопатии. Нередко грыжи дисков, не вызывая компрессии корешков, являются

только маркерами дегенеративных изменений в позвоночнике. Намного реже (примерно в 0,04%) у пациентов с БНС имеет место компрессия конского хвоста, обусловленная крупной медиальной грыжей [15].

Значительно реже возникновение БНС обусловлено специфическими, потенциально курательными заболеваниями. Их выявление требует проведения соответствующих диагностических мероприятий. В их числе компрессионные переломы позвонков, обусловленные остеопорозом (около 4%), реже – травмой позвоночника, анкилозирующий спондилит и другие воспалительные заболевания позвоночника (0,3–5%), первичные и метастатические опухоли позвонков, оболочек спинного мозга (0,7%), локальные инфекционные заболевания: спондилит, остеомиелит, эпидуральный абсцесс и др. (0,01%) [3, 20].

Клиническая картина и диагностика БНС

Как правило, БНС имеет доброкачественное течение, болевой синдром регрессирует или значительно уменьшается на протяжении 4–6 нед [2]. Целесообразно выделение острой (длительностью менее 4 нед), подострой (от 4 до 12 нед) и хронической (более 12 нед) БНС. Такое деление обеспечивает верный выбор терапевтической тактики и определение прогноза заболевания. У значительной части пациентов имеется повышенный риск возобновления болевого синдрома или его превращение в хроническую форму. Это в значительной степени связано с необратимыми дегенеративными изменениями суставных поверхностей, межпозвонковых дисков, вовлечением в патологический процесс периартикулярных тканей. Рецидив болевого синдрома, возникающий на протяжении 1 года с момента возникновения БНС, наблюдается у 1/3 пациентов.

Клиническая картина характеризуется локальным болевым синдромом, его интенсивность четко связана с движением в поясничном отделе позвоночника. Как правило, существуют движения, провоцирующие болевые ощущения, и положения тела, устраняющие боль (анталгическая поза). При осмотре выявляются нарушения осанки в виде сглаженности поясничного физиологического лордоза, сколиоз, напряжение, болезненность мышц спины. При выявлении корешкового синдрома обязательным является тщательный неврологический осмотр, позволяющий выявить неврологический дефицит (вялые и центральные парезы, сегментарные расстройства чувствительности, тазовые нарушения) [4].

Особенности подхода

Распознаванию причин помогает выяснение факторов, вызывающих усиление и уменьшение болей, уточнение развития заболевания с течением времени. Сбор анамнеза должен быть направлен на выявление соматических заболеваний, способных привести к вторичному поражению позвоночника, оболочек спинного мозга, нервных структур – самого спинного мозга и нервных корешков. В этой связи следует определить

круг заболеваний, наличие которых следует исключить у конкретного пациента с БНС.

Большое удобство представляет система «красных флажков» – комплекса симптомов, заставляющих усомниться в доброкачественном или первичном характере БНС, их наличие требует дальнейшего обследования пациента. К ним относятся: возникновение боли в возрасте менее 20 или более 55 лет; перенесенная в недавнем прошлом травма спины; нарастающий с течением времени характер боли; отсутствие облегчения боли или ее усиление после пребывания в лежачем положении; локализация боли в грудном отделе позвоночника; перенесенные онкологические заболевания; длительный прием кортикостероидов (в том числе в виде ингаляций); внутривенное употребление наркотических препаратов; иммунодефицит; длительное недомогание, лихорадка, необъяснимая потеря массы тела; наличие очагового неврологического дефицита; выраженная деформация позвоночника [23]. Необходимо исключить связь болевого синдрома с соматическими заболеваниями, в частности с поражением органов малого таза, почек, толстого кишечника.

Проведение визуализационного обследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография) оказывает неоценимую помощь в распознавании причин БНС. Задачей обследования является исключение специфических причин болевого синдрома, требующих соответствующего лечения. Такое обследование показано пациентам при наличии «красных флажков» – с нарастающим характером болевого синдрома, при наличии неврологического дефицита, в том случае если имеются клинические или анамнестические указания на соматические заболевания, способные привести к вторичному поражению позвоночника, спинного мозга, спинальных корешков и вызвать БНС (онкологические, воспалительные заболевания).

Необходимо отметить, что рутинное применение визуализационного обследования у пациентов с БНС, в особенности со стабильным характером болевого синдрома, при отсутствии неврологического дефицита (не имеющих «красных флажков»), не приводит к повышению эффективности лечения, не влияет на тактику лечения, не вызывает сокращения сроков лечения, но повышает его стоимость. Более того, неверная трактовка результатов обследования, рассматривание результатов вне связи с клинической картиной заболевания, преувеличение значимости полученных данных нередко оказывают на больного психотравмирующее воздействие, создавая у него впечатление о неизлечимом характере имеющегося заболевания. Зачастую выявляемые структурные изменения позвонков и межпозвоночных дисков, суставно-связочного аппарата не связаны с характером и интенсивностью болевого синдрома и не могут объяснить механизмы его возникновения [10].

Рентгенография

Значительно меньшей диагностической ценностью обладает широко применяемая для обследования пациентов с БНС рентгенография позвоночника. Ее использование не позволяет получить достоверную информацию о наличии и размерах грыжи межпозвоночного диска, истинных размерах позвоночного канала. Тем более рентгенография малоэффективна для своевременного выявления опухолей позвоночника и мягких тканей [1, 31]. Систематическое применение рентгенографии позвоночника у пациентов с доброкачественной БНС не представляется целесообразным, ее использование не связано с повышением качества терапии, не влияет на тактику лечения и исход заболевания, не позволяет получить ответы на поставленные клиницистом вопросы. Определенную ценность имеет проведение рентгенографии с функциональными пробами, позволяющей выявить патологические изменения

объема движений (например гипермобильность), наличие спондилолистеза.

В случае наличия показаний используются радиоизотопная сцинтиграфия, позволяющая выявить локальное накопление радиофармпрепарата в очагах поражения костной ткани при воспалительном процессе, метастазах. Для диагностики остеопороза следует применять денситометрию. Исключение соматических заболеваний, способных клинически проявляться болевыми синдромами, сходными с БНС, может потребовать детального обследования пациента совместно с хирургом, гинекологом, урологом.

Лечение

Важным фактором предупреждения хронического болевого синдрома является максимально полное и раннее купирование боли. Установлено, что длительное (7 и более суток) пребывание на постельном режиме связано с неблагоприятным течением заболевания, причем избыточная иммобилизация нежелательна не только у пациентов с изолированной БНС, но и с корешковым синдромом [12]. В связи с этим больной должен быть ориентирован на максимально раннее возвращение к привычному уровню повседневной физической активности, однако использование лечебной гимнастики при обострении заболевания у подавляющего большинства пациентов нецелесообразно [4]. Необходимо поддержание возможного уровня повседневной физической активности пациента (ходьба на небольшие расстояния, перемещение по квартире).

Ранняя активизация больного эффективна не только в отношении его реабилитации, но ценна и как средство предупреждения формирования депрессивного расстройства и развития болевого поведения [30]. У некоторых пациентов с выраженным болевым синдромом, с признаками компрессии корешков или непосредственно спинного мозга (конского хвоста) существует необходимость пребывания на постельном режиме.

Для устранения неспецифической БНС наиболее часто применяются ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В ряде стран ацетаминофен (парацетамол) является препаратом 1-го ряда для купирования болевого синдрома [30]. При отсутствии эффекта от его применения/непереносимости незначаются НПВП. Широко используются препараты из группы неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), обладающие высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью. Несмотря на хороший обезболивающий эффект, их применение существенным образом не снижает вероятность формирования хронического болевого синдрома и оказывает влияние на характер дальнейшего течения заболевания. Более выраженный эффект наблюдается у пациентов с локальной БНС, меньший – при корешковом синдроме [29].

Систематическое применение и назначение неселективных ингибиторов ЦОГ связано с высокой вероятностью желудочных кровотечений, хотя, как показывают результаты законченных недавно популяционных исследований, риск сохраняется и при использовании селективных препаратов [14]. Вероятность возрастает при перенесенных ранее заболеваниях желудочно-кишечного тракта, одновременном приеме нескольких НПВП и/или ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикоидов, антикоагулянтов. Менее убедительна связь с женским полом, курением, злоупотреблением алкоголя, инфекцией *Helicobacter pylori* [2]. Доказано, что снижению риска гастроинтестинальных кровотечений способствует одновременный прием ингибиторов протонной помпы [29].

Мелоксикам

Широко используются производные оксикамов, одним из них является препарат Мовалис. Препарат обладает



МОВАЛИС

МЕЛОКСИКАМ

15



таблетки 15 мг



суппозитории 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ
ДЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ**



Движение



без боли

способностью ингибировать ЦОГ-2 и в значительно меньшей степени ЦОГ-1, вследствие чего характеризуется достаточной обезболивающей и противовоспалительной активностью при относительно невысоком риске гастроинтестинальных осложнений. Имеется значительный опыт применения препарата Мовалис у пациентов с артрозом коленных [11, 19], тазобедренных [17] суставов, мелких суставов кисти [21].

Результаты сравнительных исследований свидетельствуют о том, что эффективность препарата, назначавшегося однократно в сутки по 7,5–15,0 мг, была сопоставима с эффективностью диклофенака, пироксикама, напроксена. Обезболивающий эффект имел дозозависимый характер и оказался максимальным при приеме 15 мг препарата в сутки, при этом частота побочных эффектов существенным образом не изменялась. Положительный эффект регистрировался относительно рано – после применения препарата на протяжении 3 нед имело место значительное снижение интенсивности боли или ее полное устранение.

Оказалось, что применение препарата Мовалис эффективно и при БНС. Так, назначение его в дозе 7,5 мг/сут по эффективности полностью сопоставимо с диклофенаком (100 мг/сут), притом что переносимость Мовалиса оказалась достоверно лучшей [26]. Результаты недавно законченных 2 рандомизированных двойных слепых исследований, в которые были включены больные с БНС и радикулоишиалгией, свидетельствуют о том, что эффективность препарата Мовалис оказалась достоверно большей по сравнению с препаратами группы сравнения [9]. Интересно, что результаты экспериментального исследования продемонстрировали способность Мовалиса устранять алодинию у животных с нейропатическим долевым синдромом, обусловленным диабетической нейропатией [16]. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, результаты которых, возможно, позволят обсуждать применение препарата Мовалис у пациентов с нейропатическим компонентом болевого синдрома.

Препарат Мовалис характеризуется хорошей переносимостью – эффективность длительного применения (по 7,5 мг/сут на протяжении 6 мес) у больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом оказалась сопоставимой с таковой у напроксена (750 мг/сут), а переносимость Мовалиса оказалась достоверно лучшей [6, 31]. Гастроинтестинальные осложнения развились в процессе лечения соответственно в 30,3 и 44,7%. В ходе сходного по своему дизайну исследования было установлено, что препарат Мовалис (7,5 мг/сут) переносился лучше, чем пироксикам (20 мг/сут), и в меньшей степени вызывал осложнения. Исследование MELISSA продемонстрировало лучшую переносимость длительного применения Мовалиса по сравнению с диклофенаком [13].

Помимо длительности лечения на частоту желудочно-кишечных осложнений при приеме препарата Мовалис оказывает его доза – риск увеличивается при повышении дозы более 15 мг/сут. С другой стороны, результаты 12-месячного наблюдения за группой больных с анкилозирующим спондилитом, получавших мелоксикам по 15 и 22,5 мг/сут, не выявили частоты гастроинтестинальных осложнений (20 и 18% соответственно) [33]. Сходным образом при 12-недельном наблюдении за группой больных с люмбаго не было выявлено связи частоты гастроинтестинальных осложнений и применяемой дозы препарата (7,5, 15 и 22,5 мг/сут) [8].

Благодаря хорошей переносимости Мовалис может применяться даже у больных с непереносимостью других НПВП и повышенным риском аллергических реакций [25].

Вследствие повышенного риска тромботических осложнений при длительном применении ингибиторов ЦОГ-2 [5] изучалась возможность таких осложнений при приеме Мовалиса. Результаты рандомизированно-

го клинического исследования позволили установить практически идентичный риск тромботических осложнений при их применении [13]. Применение Мовалиса не повышает риск атеротромботических осложнений.

Оценка фармакоэкономических показателей лечения Мовалисом было проведено в ходе 2 рандомизированных исследований возможности купирования болевых суставных синдромов в течение 4-недельного курса лечения [32]. По своим экономическим параметрам терапия Мовалисом (7,5 мг/сут) была эффективнее применения ряда других НПВП – стоимость лечения данным препаратом оказалась существенно ниже.

Вследствие низкой аллергенности Мовалиса возможно его одновременное применение с другими лекарственными препаратами. Важно, что пациенты, нуждающиеся в проведении антитромбоцитарной терапии, могут одновременно принимать ацетилсалициловую кислоту, антиагрегантное действие которой препаратом Мовалис не угнетается [27].

Немедикаментозное лечение

При лечении пациентов с БНС обязательно применение нелекарственных методов – лечебной гимнастики, мануальной терапии, рефлексотерапии, физиотерапии. Также необходимо поддержание достаточной двигательной активности и вовлечение самого пациента в процесс лечения, что значительно повышает его эффективность. Больного следует убедить в доброкачественном характере имеющегося заболевания, необходимо объяснить отсутствие реально существующей угрозы для состояния его здоровья, поддерживать уверенность в выздоровлении. Отсутствие у пациента объективной информации о причинах возникновения болей создает ложное впечатление о наличии недиагностированного заболевания, о его неизлечимом характере, что способствует формированию тревожных, депрессивных расстройств. Возможно применение методов поведенческой терапии, посещения специализированных школ для пациентов с БНС, применение указанных способов профилактики обострения [29].

Таким образом, существующий широкий спектр препаратов для купирования болевого синдрома при БНС, включая препарат Мовалис, обеспечивает возможность для проведения эффективного лечения.

Литература

1. Крылов В.В., Гринь А.А. О грыжах межпозвоночных дисков и методах лечения больных с этой патологией. *Cons. Med.* 2009; 11 (9): 5–10.
2. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити, 1996.
3. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 т. М.: Медицина, 2002.
4. Acute low back pain: a new paradigm for management. *Editorials. BMJ* 1996; 313: 1343–4.
5. Caldwell B, Aldington S, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006; 99: 132–40.
6. Carrabba M, Paresce E, Angelini M et al. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam and piroxicam suppositories in patients with osteoarthritis: a single-blind, randomized, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1995; 13 (6): 343–55.
7. Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478–91.
8. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degner F. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *German Meloxicam Ampoule Study Group. Curr Med Res Opin* 1996; 13 (7): 363–77.
9. Dreiser R, Le Parc J, Véllicitat P, Lléu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001; 50 (Suppl. 1): S17–23.

10. Gilbert F, Grant A, Gillan M et al. Scottish Back Trial Group. Low back pain: influence of early MR imaging or CT on treatment and outcome-multicenter randomized trial. *Radiology* 2004; 231: 343–51.
11. Goei Thé H, Lund B, Distel M, Blubmki E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5 (4): 283–8.
12. Hagen K, Jamtvedt G, Hilde G, Winnem M. Bed rest bad for back pain, ineffective for sciatica. The updated Cochrane Review of bed rest for low back pain and sciatica. *Spine* 2005; 30: 542–46.
13. Hawkey C, Kaban A, Steinbruck K et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. *Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (8): 793–945.
14. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Gro Nroos J et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 923–32.
15. Jellema P, van Tulder M, van Poppel M, Nachemson A. Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Back Review Group. *Spine* 2001; 26: 377–86.
16. Kimura S, Kontani H. Demonstration of Antiallodynamic Effects of the Cyclooxygenase-2 Inhibitor Meloxicam on Established Diabetic Neuropathic Pain in Mice. *J Pharm Sci* 2009; 110 (2): 213–7.
17. Lindén B, Distel M, Blubmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl. 1): 35–8.
18. Low Back pain initiative, WHO, 1999.
19. Lund B, Distel M, Blubmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1998; 27 (1): 32–37.
20. Luo X, Pietrobon R, Sun S et al. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine* 2004; 29: 79–86.
21. Reginster J, Distel M, Blubmki E. A double-blind, three-week study to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and meloxicam 15 mg in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl. 1): 17–21.
22. Roumie C, Mitchel E, Kaltenbach L et al. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. *Stroke* 2008; 39 (7): 2037–45.
23. Royal College of General Practitioners. *Clinical Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain*. London, Royal College of General Practitioners, 1996 and 1999.
24. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov E et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (2): 563–72.
25. Senna G, Biló M, Antonicelli L et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Allerg Immunol (Paris)* 2004; 36 (6): 215–8.
26. Valat J, Accardo S, Reginster J et al. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res* 2001; 50 (Suppl. 1): S30–34.
27. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44 (7): 777–84.
28. van Tulder M. Low back pain (chronic). *Clin Evid* 2004; 12: 1657–82. Waddell G. *The Back Pain Revolution* ed. by G. Waddell. 2nd ed. Elsevier Edinburgh 2004; 221–39.
29. van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S169–91.
30. Weinstein J, Lurie J, Tosteson T et al. Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2257–70.
31. Wojtulewski J, Schattenkirchner M, Barceló P et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl. 1): 22–8.
32. Tavakoli M. Modelling therapeutic strategies in the treatment of osteoarthritis: an economic evaluation of meloxicam versus diclofenac and piroxicam. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (6): 443–54.
33. Furst D, Kolba K, Fleischmann R et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002; 29 (3): 436–46.

Болевой синдром в шее: взгляд ревматолога

Н.А.Шостаков, Н.Г.Правдюк

Кафедра факультетской терапии им. А.И.Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Боль в шее (цервикалгия) присутствует в клинической картине целого спектра неврологических, ревматологических, терапевтических, травматологических и других заболеваний (табл. 1).

К наиболее распространенным причинам болей в шее относят *дисфункцию дугоотростчатых суставов* и *связочного аппарата* (функциональные блоки), *миофасциальный синдром*, объединенные в группу неспецифических цервикалгий, а также дегенеративное поражение позвоночника – спондилез, артроз фасеточных суставов.

Дисфункция дугоотростчатых суставов

Клинические проявления:

- тупая (реже острая) боль в шее, чаще по утрам, после сна в неудобном положении (больные нередко говорят, что их «продуло»). Боль усиливается при движениях и уменьшается в покое;
- иррадиация боли в затылок, ухо, лицо и висок (при поражении верхнешейного отдела позвоночника) или в плечо, особенно в надлопаточную область (при поражении нижнешейного отдела), иррадиация боли в руку нехарактерна;

Таблица 1. Наиболее частые причины болевого синдрома в шее

Неспецифические причины

- дисфункция дугоотростчатых суставов
- миофасциальный синдром

Травма

- межпозвоночных суставов, межпозвоночных дисков, мышц и связок, переломы и вывихи позвонков (в том числе «хлыстовая» травма)

Ревматические заболевания

- спондилез (в том числе протрузии и грыжи МПД) и артроз фасеточных суставов
- ревматоидный артрит
- ювенильный хронический артрит
- серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, артриты при воспалительных заболеваниях кишечника, синдром Рейтера)
- ревматическая полимиалгия
- фибромиалгия
- идиопатический диффузный гиперостоз скелета

Инфекционные заболевания

- *костей: остеомиелит, туберкулез (в том числе дисцит)*
- иной локализации: шейный лимфаденит, полиомиелит, столбняк, опоясывающий герпес, менингит, менингизм, малярия, абсцесс глотки или заглоточного пространства

Новообразования

- первичные
- метастатические (15%)
- рак Панкоста (сдавление плечевого сплетения при раке верхней доли легкого)
- миелома
- опухоль глотки или заглоточного пространства

Эндокринные заболевания

- острый тиреоидит
- болезнь Педжета

Психогенная боль

Отраженная боль

- при заболеваниях внутренних органов
- сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца)
- болезни пищевода (в том числе инородное тело в пищеводе)
- рак легкого
- при внутричерепных объемных образованиях
- субарахноидальное кровоизлияние
- опухоль
- абсцесс
- другие
- кривошея
- синдром подъязычной кости

- усиление боли при движениях и ослабление ее в покое;

При осмотре:

- напряжение мышц шеи, односторонняя болезненность в проекции пораженного сустава;
- изменения на рентенограммах отсутствуют [1].

Миофасциальный синдром

Мышцы шеи и плечевого пояса (грудиноключично-сосцевидной мышцы, трапециевидной, мышцы, поднимающей лопатку, многораздельной и мышцы, выпрямляющей позвоночник и др.) играют немаловажную роль в происхождении цервикалгий. Например, миофасциальный синдром грудиноключично-сосцевидной мышцы развивается при охлаждении, длительном позном напряжении (сон в неудобном положении). Триггерные точки в верхней порции мышцы имеют характерный паттерн боли с возникновением цервикоцефалгии.

Спондилез

Спондилез объединяет весь комплекс поражений позвоночно-двигательного сегмента (снижение высоты межпозвоночного диска – МПД, остеофитоз, протрузии и грыжи МПД) дегенеративного характера, который чаще всего затрагивает верхнешейные и нижнешейные позвонки. Клиническое значение при спондилезе имеют задние остеофиты, которые могут выступать источником радикулопатии, миелопатии и компрессии позвоночных артерий.

Симптоматическая грыжа МПД

Наиболее часто развивается у лиц молодого и среднего возраста, локализуется на уровне С5–С6 и С6–С7. Болевой синдром при грыжевом выпячивании шейного МПД имеет следующие особенности [2]:

- острое начало после физической нагрузки, неловкого движения или травмы;
- усиление боли в шее и руке при кашле, чиханье, натуживании, сдавлении яремных вен (за счет повышения давления в эпидуральном пространстве);
- усиление боли в шее и руке при наклоне головы, при вращении головы в большую сторону с ее запрокидыванием;
- «вынужденное» положение головы с легким наклоном вперед и сторону, противоположную локализации боли;
- нарушение чувствительности (парестезии) в руке, а иногда и мышечная слабость свидетельствуют о

Таблица 2. Клинико-диагностические тесты радикулопатии на уровне шейного отдела позвоночника [3]

Тест	Методика проведения
Компрессия шеи	Пациент в положении сидя, врач осуществляет латеральное сгибание в шейном отделе позвоночника с давлением на голову, усугубление боли на стороне поражения или парестезии свидетельствуют о положительном тесте
Тест отведения плеча	Пациент в положении сидя, врач отводит руку пациента к голове, тест считается положительным при исчезновении симптомов

Таблица 3. Симптомы и признаки, требующие безотлагательного обследования и лечения пациентов с цервикалгией

Клинические признаки	Возможные причины
Лихорадка	Септический дисцит, эпидуральный абсцесс
Снижение массы тела, онкологические заболевания в анамнезе	Метастатическое поражение (10% среди всех случаев метастатического поражения позвоночника): рак молочной железы, предстательной железы, легкого, несколько реже – меланомы, рак почки и щитовидной железы
Синдром Горнера (птоз, миоз, энтофтальм) и атрофия мышц кисти на стороне поражения	Рак Панкоста (сдавление плечевого сплетения при раке верхней доли легкого)

присоединении радикулопатии (диагностические тесты на определение радикулопатии представлены в табл. 2).

Артроз фасеточных суставов

Его вклад в происхождение болей в шее увеличивается с возрастом. Особенности болевого синдрома при спондилоартрозе шейного отдела [4]:

- боль в шее провоцируется легкой травмой, неудачным движением, переохлаждением, длительным пребыванием в неудобной позе (в том числе во время сна). У части больных отмечается постоянный характер цервикалгий;
- боль усиливается при разгибании шеи и/или наклоне в сторону более пораженного сустава;
- при вовлечении верхнешейных суставов боль иррадирует в область затылка и лба, среднешейных суставов – в область надплечья и плеча, нижнешейных – в лопатку и межлопаточную область;
- ограничение подвижности шейного отдела, особенно при разгибании. Сгибание и ротация, как правило, сохранены. Пальпация фасеточных суставов болезненна (обычно с 2 сторон);
- выявляются рентгенологические признаки спондилеза (снижение высоты МПД, остеофиты), артроз фасеточных суставов.

Другие причины

В рамках дегенеративного поражения позвоночника выделяют *диффузный идиопатический гиперостоз скелета*. При интенсивной оссификации передней продольной связки могут появиться выраженные ограничения подвижности в шейном отделе позвоночника и дисфагия со сдавлением пищевода, а оссификация задней продольной связки на шейном уровне может осложниться миелопатией с квадруплегией [5].

При *ревматоидном артрите* цервикалгии могут возникать вследствие вовлечения в патологический процесс атлантоаксиального комплекса (C1–C2) с передним или задним подвывихом с или без эрозивно-деструктивного процесса в зубовидном отростке, артритов латерального фасеточного сустава на уровне C1–C2 и/или атлантозатылочного сустава с латеральным подвывихом, а также вследствие ревматоидного поражения диска – спондилодисцита на уровне C2–C7. Симптомы поражения шейного отдела позвоночника варьируют от локальной боли в области шеи, затылка до неврологических проявлений в виде парестезий, иррадирующих в руку, усиливающихся при сгибании, разгибании и ротации головы. Тяжелые неврологические осложнения, проявляющиеся симптомами «длинного пути»: недержание мочи, кала, слабость нижних конечностей – при ревматоидном артрите встречаются достаточно редко. Диагностика смещения позвонков проводится при рентгенографии шейного отдела позвоночника в положении максимального сгибания и разгибания.

Среди других причин атлантоаксиального подвывиха следует назвать травму, псориатический и идиопатический спондилит, заглоточный абсцесс.

При *анкилозирующем спондилите* в 5–10% случаев боль в шее развивается в отсутствие болей в нижней части спины. Дебют заболевания с поражения шейного отдела позвоночника наиболее характерен для лиц женского пола, в связи с чем в клинической практике выделен «женский» вариант этой болезни [6]. Цервикалгия, обусловленная спондилодисцитом, у пациентов с анкилозирующим спондилитом может развиваться в первые 10 лет болезни, при этом рентгенологические признаки поражения диска выявляются у 1–28% пациентов. Среди редких осложнений спондилита выделяют перелом позвоночника, развивающийся у

Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения (селективный ингибитор ЦОГ-2)



упаковок препарата с 2002 года

Доверие, основанное на опыте



★ Данные продаж бренда Найз за период 1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках. Источник: ЦМЛ «Фармиспектр» — Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Представительство в России:
Д-р Редди's Лабораторис Пвт.
115035, Москва, Очтиничевская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3938, 783 2901.
Факс: (495) 795 3906.
www.drreddys.ru
E-mail: info@drreddys.com

Таблица 4. Рекомендации по ведению пациентов с болью в шее (Neck Pain Task Force, 2008 г.)

Градации	Признаки
I	Нет симптомов и признаков, свидетельствующих о серьезной структурной патологии, нет и/или незначительное ограничение повседневной активности, не требуется дополнительных исследований и лечения, вероятность ответа на минимальные вмешательства
II	Нет симптомов и признаков, свидетельствующих о серьезной структурной патологии, повседневная активность ограничена, необходимы применение противоболевой терапии и ранняя активация для предотвращения длительной недееспособности
III	Нет симптомов и признаков, свидетельствующих о серьезной структурной патологии, однако присутствуют неврологические симптомы, требуются дополнительные методы обследования и комплексная терапия
IV	Признаки органического поражения (травма, миелопатия, опухолевое поражение, системные заболевания), показаны безотлагательное обследование и специализированная терапия

Таблица 5. Рекомендации по лечению больных с 1 и 2-м типами цервикалгии, кроме «хлыстовой» травмы (Neck Pain Task Force, 2008)

Рекомендовано использовать	Сомнительный эффект от применения
Образовательные программы	Воротник (корсет)
Кратковременное ограничение двигательной активности	Ультразвуковая терапия, электростимуляция мышц, чрескожная нервная стимуляция (TENS)
Физические упражнения	Введение глюкокортикоидов в область фасеточных суставов
Мануальные методики	Радиочастотная денервация (термоденервация)
Акупунктура	Хирургические вмешательства не показаны при 1 и 2-м типах болей в шее
Анальгетики (парацетамол, НПВП)	
Массаж	
Низковольтная лазерная терапия	

Примечание. Проведение рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии показано только пациентам с болью в шее III и IV градаций. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

мужчин старше 55 лет при продолжительности болезни в среднем 25 лет [4].

Микрокристаллические артриты также могут сопровождаться цервикалгиями. При подагре депозиты мочевой кислоты определяются в межпозвонковом диске, интрадурально. При пирофосфатной артропатии кристаллы гидроксиапатита определяются в продольной связке, синовиальной оболочке дугоотростчатых суставов, в желтой связке [4].

Особенности врачебной тактики

При клиническом обследовании больного с цервикалгией предложено использовать набор симптомов и признаков, отражающих патологию, требующую безотлагательного обследования и лечения (табл. 3) [1].

Специальной комиссией по изучению проблемы болей в шее (Neck Pain Task Force, 2008) предложены рекомендации по ведению и лечению пациентов с цервикалгиями (табл. 4, 5) [7].

Необходимо помнить, что цервикалгия – это синдромальный диагноз, поэтому в каждом конкретном случае врач должен следовать алгоритму обследования больных, стремиться к нозологической идентификации, чтобы с позиций мультидисциплинарного подхода к

данной проблеме составить индивидуальную программу лечения и реабилитации пациента, основанную на принципах доказательной медицины.

Литература

1. Murphy DR. *Clinical Model for the Diagnosis and Management of Patients with Cervical Spine Syndromes. ACO 2004; 12 (2): 57–71.*
2. Левин О.С. *Диагностика и лечение боли в шее и верхних конечностях. Рус. мед. журн. 2006; 14 (9): 713–8.*
3. Hardin JG, Halla JT. *Cervical spine syndromes. Arthritis and Allied conditions: a textbook of rheumatology, 13th ed. Ed. by William J. Koopman. Williams & Wilkins. 1997; 2: 1803–11.*
4. Мерта Дж. *Боль в шее. Справочник общей практики. М.: Практика, 1998.*
5. Kritzer RO, Rose JE. *Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis presenting with thoracic outlet syndrom and dysphagia. Neurosurgery 1988; 22: 1072–4.*
6. John B, Imboden, David B. Hellmann, John Henry Stone. *Current Rheumatology. Diagnosis & Treatment. Medical 2004.*
7. Haldeman S, Carroll L, Cassidy JD, Schubert J. *The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Executive Summary. Spine 2008; 33 (4S): S5–7.*

— * —

Возможности выбора лекарственной терапии при нейропатических болевых синдромах

П.Р.Камчатнов
ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Нейропатический болевой синдром характеризуется целым рядом особенностей патогенеза, клинических проявлений и течения. Результаты проведенных экспериментальных и клинических исследований дают основания полагать, что в основе нейропатической боли лежит повреждение разных отделов центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системы, при этом отличительной особенностью является появление болевых ощущений, не связанных с раздражением специфических болевых рецепторов [1, 3, 20].

Особенности

Формирование нейропатического болевого синдрома сопровождается инициацией сложного каскада структурных и функциональных изменений нервной системы, рассматриваемых в рамках концепции нейропластичности [2]. Процессы реорганизации разных отделов как ПНС, так и ЦНС лежат в основе нейропатической боли. В соответствии с современными представлениями о функции нервной системы в норме и при патологии различают ноцицептивную и нейропатическую боль [4, 23]. Ноцицептивная боль вызывается воздействием повреждающего фактора (механического, термического) на болевые рецепторы или является следствием развития местного воспалительного процесса. Важно, что вышележащие отделы нервной системы остаются интактными и по мере наступления процесса заживления болевой синдром регрессирует. Нейропатическая боль развивается вследствие органического поражения ПНС или ЦНС, при этом болевые ощущения возникают вне связи с раздражением рецепторного аппарата.

Нейропатические болевые синдромы формируются при поражении нервной системы на разных уровнях: при вовлечении в патологический процесс периферических нервов, корешков и сплетений, спинного (задний рог, задние столбы) и головного (ствол, таламус, большие полушария) мозга [1, 2, 4].

Причины

Основными причинами нейропатической боли являются диабетическая, алкогольная, травматическая полинейропатии, инфекционно-воспалительные поражения (постгерпетическая невралгия), поражение периферической нервной системы при СПИДе). Тяжелый болевой синдром возникает при поражении спинного мозга у больных с сирингомиелией, первичными или метастатическими опухолями, рассеянным склерозом, у пациентов с поражением задних столбов при нейросифилисе (спинная сухотка), дефиците витамина В₁₂. Нейропатическая боль может возникать у пациентов с поражением головного мозга (инфаркт или кровоизлияние в ствол мозга или таламус, рассеянный склероз, сирингобульбия, новообразования). Нередко наблюдается сочетание ноци-

цептивного и нейропатического болевых синдромов, например у больных с компрессионной радикулопатией.

Проявления

В отличие от ноцицептивной нейропатическая боль, как правило, плохо локализована, нередко иррадирует вне зон распределения чувствительности в соответствии с невралжной или сегментарной иннервацией. Сам страдающий описывает боль как жгучую, стреляющую, сопровождающуюся тяжелыми, мучительными ощущениями. Боль возникает спонтанно или в ответ на стимул, в нормальных условиях боли не вызывающий (прикосновение одежды, дуновение ветра), что расценивается как аллодиния. Аллодинию вызывают контактные (тактильные, термические) или воздействующие дистантно (звуковое, световое воздействие) раздражители. Соответственно, можно выделить статическую аллодинию (при которой боль возникает при надавливании на фиксированную точку) и динамическую (появляется в области нарушенной иннервации при нанесении движущихся раздражителей кусочком ваты, волоском).

Характерно появление гипералгезии в виде выраженного болевого ощущения, не соответствующего интенсивности раздражителя, при нанесении легкого ноцицептивного раздражения, не вызвавшего боль в нормальных условиях. Обычно гипералгезию удается выявить путем нанесения раздражения в зоне первичного повреждения или на отдалении от него. Нанесение повторных ноцицептивных стимулов высокой интенсивности способно вызывать аллодинию – резкое, интенсивное болевое ощущение, обычно разлитое, плохо локализованное, боль при этом может иметь жгучий оттенок, сохраняясь после прекращения раздражения. Аллодиния и гипералгезия могут сочетаться со снижением чувствительности в пораженной области (болевая анестезия), т.е. возникать на фоне гипералгезии в зоне поражения соответствующих невралжных структур. Нейропатическая боль может быть спонтанной или индуцированной, хотя возможно сочетание указанных форм.

Неврологический осмотр позволяет выявить не только чувствительные и двигательные нарушения, но и вегетативные расстройства в соответствующих зонах в виде изменения окраски и потоотделения кожных покровов (гиперемия, цианоз, гипергидроз), отечность, редко – выраженные трофические нарушения. Сочетание этих проявлений с интенсивными, жгучими болями позволяет говорить о каузалгии, в патогенезе которой большое значение имеет нарушение функции симпатической нервной системы.

Возможности лекарственной терапии

Важной особенностью нейропатического болевого синдрома является отсутствие эффекта или его незначительная выраженность в отношении интенсив-

ности боли при приеме анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов. Возможно сочетание ноцицептивной боли (например при поражении суставных и периартикулярных тканей) и сопутствующего нейропатического компонента, что в значительной степени затрудняет проведение эффективного лечения.

Учитывая высокую интенсивность нейропатической боли, длительное время персистирующей ее характер с высоким риском рецидивирования, отсутствие положительного эффекта от многих традиционно широко применяемых противоболевых и противовоспалительных препаратов, понятен интерес, который вызывает поиск лекарственных средств для устранения нейропатической боли.

Для лечения пациентов с нейропатическими болями синдромами широко используются препараты-антидепрессанты (в первую очередь – трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), а также противосеиптические средства (карбамазепин, габапентин, прегабалин), в ряде случаев достижение положительного эффекта требует применения опиоидов [11, 16]. Указанные препараты подтвердили свою эффективность в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований, вследствие чего они включены в большинство региональных рекомендаций по ведению больных с нейропатическими болями синдромами [6, 14]. Несмотря на сходство терапевтического профиля представителей этих препаратов, имеются существенные различия в механизмах их действия, переносимости, особенностях вызываемых клинических эффектов и побочного действия. Нередко наблюдающаяся высокая частота возникающих в процессе лечения нежелательных побочных эффектов, не всегда удовлетворительная переносимость этих лекарственных препаратов снижают приверженность больных лечению, снижают его эффективность, что диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов купирования нейропатического болевого синдрома.

Прегабалин

Одним из перспективных в этой ситуации лекарственных препаратов является прегабалин. Его фармакологические свойства в значительной степени обусловлены присущими прегабалину свойствами лиганда для альфа-2-дельта-субъединицы – белка, структурно и функционально связанного с потенциалзависимым кальциевым каналом [9, 24]. Наблюдающаяся под влиянием введенного прегабалина модуляция кальциевого тока, направленного вовнутрь нейрона, вызывает уменьшение выброса возбуждающих нейротрансмиттеров из пресинаптической щели.

Как свидетельствуют результаты проведенных экспериментальных и клинических исследований, прегабалин продемонстрировал несомненно значительную эффективность при лечении больных с нейропатическими болями синдромами различного происхождения. На сегодняшний день накоплен значительный опыт применения препарата у пациентов с болями синдромами, причем целый ряд исследований имел многоцентровой плацебо-контролируемый дизайн и был выполнен двойным слепым методом.

Диабетическая нейропатия

Одно из первых масштабных клинических исследований прегабалина было посвящено изучению эффективности его применения у больных с диабетической полинейропатией [17]. Исследование

имело характер двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого, длительность его составила 8 нед, под наблюдением находились 146 больных (70 получали плацебо). Оказалось, что применение прегабалина по 300 мг/сут сопровождалось достоверно более выраженным (по сравнению с группой больных, получавших плацебо) уменьшением интенсивности болевого синдрома, а также существенным улучшением показателей качества жизни (использовался стандартный опросник SF-36), в частности, характеризующих болевые ощущения, общее состояние, выраженность тревоги. Положительный эффект в виде купирования болевого синдрома и связанной с ним нормализации ночного сна авторы отмечали с 1-й недели приема препарата. В данном исследовании прегабалин характеризовался хорошей переносимостью, при этом наиболее частыми побочными эффектами оказались ощущение общей слабости и несистемное головокружение, наличие которых, однако, не потребовало отмены препарата. Полученные результаты дали авторам основание констатировать достаточную эффективность прегабалина у больных с болевой диабетической нейропатией, которая заключалась в быстром и эффективном купировании болевого синдрома, нормализации ночного сна и настроения, повышении качества жизни.

Постгерпетическая невралгия

Вскоре было проведено изучение эффективности прегабалина у больных с постгерпетической невралгией [7]. Данное исследование носило характер двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого. Длительность исследования составила 8 нед, в него были включены 173 пациента с болевым синдромом длительностью не менее 3 мес с момента заживления герпетических высыпаний. Особенностью работы явился учет состояния функции почек при выборе дозы препарата. Так, в зависимости от клиренса креатинина больные получали 600 мг (клиренс более 60 мл/мин) или 300 мг препарата в сутки (клиренс от 30 до 60 мл/мин). Как и в других проведенных исследованиях, посвященных изучению применения прегабалина у больных с нейропатической болью различного генеза, препарат оказывал выраженное противоболевое действие. Число больных с уменьшением интенсивности болевого синдрома на фоне применения прегабалина на 30 и 50% в 2,5 раза превышало таковое в группе, получавшей плацебо (отличия носили достоверный характер). Устранение (или уменьшение) интенсивности боли сопровождалось восстановлением ночного сна и улучшением показателей, характеризующих качество жизни больных.

Поражения ПНС

Близкие результаты эффективности применения прегабалина у больных с поражениями ПНС различного генеза, сопровождающимися нейропатическим болевым синдромом [13]. Исследование носило характер многоцентрового открытого несравнительного, включены в него были 111 больных при относительно коротком (3-недельном) курсе лечения. Было установлено, что при применении прегабалина в дозах как по 75, так и по 300 мг 2 раза в сутки наблюдалось достоверное уменьшение болевого синдрома.

Дозозависимый эффект

Целью следующего исследования явилось изучение зависимости эффективности прегабалина от используемой суточной дозы препарата [8]. Наблюда-

НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ

ЛИРИКА® – препарат выбора для пациентов с ГТР¹



- Быстрый и стойкий эффект²
- Значительно снижает психические и соматические симптомы тревоги²
- Улучшает нарушенный сон²
- Хорошо переносится и не вызывает зависимости^{2,3}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИРИКА® (ПРЕГАБАЛИН)

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство. **Код АТХ:** N03AX16
Лирика® (прегабалин) – аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов.

Показания к применению: Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых.

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.

Фибромиалгия. 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. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели.

Побочное действие. По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более 12000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головноекружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Другие наиболее частые явления включали: повышение аппетита, спутанность сознания, дезориентацию, раздражительность, бессонницу, нарушение равновесия, седацию, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, снижение либидо, утомляемость, периферические отеки, увеличение массы тела.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Не обнаружено признаков клинически значимого фар-

макокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенотарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

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.

Список литературы: 1. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Journal of Biological Psychiatry. 2008;9(4): 248-312. 2. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. J Clin Psychiatry. 2006;67(5):771-82. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика (прегабалин). Одобрена 07.07.2006 с изменениями от 15.02.2010. 4. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. Eur Neuropsychopharmacol. 2006;16 Suppl 2:S128-S133

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи, Корпорэйшн» 109147, Москва, ул. Таганская, 17-23. Тел.: (495) 258 55 35, факс: (495) 258 55 38

лись 250 больных с нейропатической болью разного генеза, исследование носило характер двойного слепого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого и продолжалось в течение 12 нед. В целом оказалось, что препарат одинаково эффективен как при болевой диабетической полинейропатии, так и при постгерпетической невралгии. Интересно, что положительный эффект был зарегистрирован как при применении фиксированной дозы (по 300 мг 2 раза в сутки), так и при постепенном ее наращивании от 150 до 600 мг/сут. Обе схемы лечения продемонстрировали достоверно большую эффективность по сравнению с плацебо. Необходимо также отметить, что в исследовании принимали участие пациенты с достаточно тяжелым болевым синдромом длительного течения, многие из которых ранее получали лечение по поводу болевого синдрома, которое оказалось неэффективным.

Данные о существовании дозозависимого противоболевого эффекта прегабалина были получены в ходе другого рандомизированного клинического исследования, в которое были включены больные с постгерпетической невралгией [21]. При оценке уменьшения интенсивности болевого синдрома и частоты приступов после проведенного 13-недельного лечения было установлено, что применение препарата в суточной дозе 600 мг оказалось практически в 2 раза более эффективным, чем при его использовании по 150 мг/сут.

Возможности применения

В принципе, в большинстве исследований, посвященных изучению противоболевых эффектов прегабалина, отмечается, что применение препарата у рассматриваемого контингента больных сопровождается не только купированием болевого синдрома, но и нормализацией ночного сна, а также и улучшением показателей, характеризующих качество жизни [18]. Указанный эффект наблюдается при назначении препарата в разных дозировках и может быть, по мнению авторов, связан как с устранением болевых ощущений, так и с положительным воздействием на эмоциональное состояние пациентов.

Наряду с проведением исследований оценки эффективности применения прегабалина у пациентов с болевыми синдромами вследствие поражения ЦНС, предпринималось изучение эффективности его использования у пациентов с болевым синдромом, обусловленным поражением ЦНС, в частности спинного мозга [19]. Исследование носило характер рандомизированного плацебо-контролируемого, продолжалось на протяжении 12 нед. Прегабалин назначался в минимальных суточных дозах, и в течение 3 нед проводилось постепенное наращивание дозы, при этом средняя суточная доза составила 460 мг (150–600 мг/сут). Установлено, что у больных основной группы (n=70) имело место уменьшение интенсивности болевого синдрома, которое оказалось выраженным достоверно в большей степени по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Количество пациентов со значительным улучшением состояния, регрессом диссомнических и тревожных расстройств оказалось достоверно более высоким в основной группе, чем в группе больных, получавших плацебо.

Недавно закончившееся исследование было посвящено изучению эффективности применения прегабалина при лечении больных с нейропатическим болевым синдромом, обусловленным травмой периферических нервных стволов [22]. В условиях двойного слепого рандомизированного исследова-

ния 127 пациентов получали прегабалин в суточной дозе от 150 до 600 мг на протяжении 8 нед (больные контрольной группы получали плацебо). Результаты исследования подтвердили достоверное преимущество прегабалина перед плацебо (средняя суточная доза препарата составила 326 мг) не только в отношении снижения интенсивности болевого синдрома, но и устранения нарушений ночного сна, обусловленных болью. Интересными оказались полученные данные о достоверном улучшении суммарного показателя по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, однако при детальном анализе оказалось, что среди больных с умеренной выраженной тревогой (всего таких было 29%) достоверного уменьшения выраженности тревожных нарушений выявлено не было. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать прегабалин для купирования болевого синдрома у рассматриваемого контингента больных.

Опубликованные результаты рандомизированных клинических исследований (15 исследований, в которые были включены 1468 больных) прегабалина были проанализированы в систематизированном обзоре [25]. Из указанных работ в 7 были включены больные с диабетической полинейропатией, в 2 – постгерпетической невралгией, по одному исследованию было посвящено проблеме купирования боли у пациентов с онкологическими заболеваниями, синдромом Гийена–Барре, фантомными болями, травмой спинного мозга, другими заболеваниями. По мнению авторов анализа, NNT (number needed to treat) для прегабалина составляет 4,3 (95%; доверительный интервал – ДИ 3,5–5,7), при этом NNT для существенного устранения боли при диабетической полинейропатии составило 2,9 (95%; ДИ 2,2–4,3), а для постгерпетической невралгии – 3,9 (95%; ДИ 3,0–5,7) приемлемое улучшение имело место у 42% больных по сравнению с 19%, получавшими плацебо. Количество больных, выбывших из исследования в связи с возникновением побочных эффектов, составило 14% в группе получавших прегабалин и 10% – плацебо).

Пять лет спустя результаты Кокрейновской базы данных были пополнены результатами новых рандомизированных клинических исследований, позволивших уточнить показания для применения прегабалина (проанализированы результаты 19 исследований, в которые были включены 7003 больных) [15]. Была отмечена зависимость эффективности препарата от вводимой дозы: препарат оказывает незначительный эффект в суточной дозе 150 мг; эффект нарастает по мере увеличения суточной дозы препарата и оптимальным является при применении 300–600 мг/сут. Эффективность прегабалина при таких состояниях, как постгерпетическая невралгия, болевая диабетическая полинейропатия, посттравматическая нейропатическая боль, существенно образом не отличалась от результатов предыдущего обзора (оценивалось NNT, необходимое для достижения купирования интенсивности болевого синдрома не менее чем на 50%). Максимальный эффект был зарегистрирован при болевой диабетической полинейропатии и постгерпетической невралгии, менее убедительный – при нейропатическом болевом синдроме центрального генеза. Имеющиеся данные позволили авторам констатировать, что доказательств эффективности применения прегабалина при острых болевых синдромах, в частности при постоперационной боли, не получено. Также нет убедительных свидетельств эффективности его применения при хронических ноцицептивных болевых синдромах, в частности у пациентов с ревматоидным артритом.

Данные, полученные в результате проведенной серии контролируемых исследований, подтвердивших эффективность прегабалина для лечения пациентов с нейропатическими болевыми синдромами, обусловленными поражением периферических нервов, позволили Европейской федерации неврологических обществ рекомендовать его для лечения таких пациентов [5]. Кроме того, имеющиеся сведения об эффективности применения препарата у пациентов с ВИЧ-ассоциированной нейропатией, болями центрального происхождения, комбинированными болевыми синдромами позволяют обсуждать возможность применения прегабалина и у этих больных.

В последующем [6] указанные рекомендации были пересмотрены с учетом полученных за последние годы данных, и прегабалин наряду с рядом других препаратов был рекомендован для лечения больных с нейропатическими болевыми синдромами, в первую очередь при болевой диабетической полинейропатии и постгерпетической невралгии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с трициклическими антидепрессантами или опиоидами (уровень доказательности А).

Прегабалин характеризуется высокой биодоступностью, которая составляет не менее 90% и не зависит от принятой дозы препарата [10, 12], обладает линейной фармакокинетикой при использовании в суточной дозе 150–600 мг, которая имеет низкую индивидуальную вариабельность. Представляется важным, что прегабалин не связывается с белками плазмы, не метаболизируется в печени и не взаимодействует с цитохромом Р-450, при этом большая часть (до 98%) препарата в неизменном виде выводится почками. Указанные свойства следует учитывать при его назначении больным с почечной недостаточностью, у которых доза должна быть уменьшена; ориентиром при выборе дозы препарата может служить клиренс креатинина. Также следует отметить, что прегабалин не имеет известных лекарственных взаимодействий, что позволяет назначать его в сочетании с другими препаратами.

Наиболее частыми побочными эффектами при применении прегабалина являются сонливость, головокружение, шум в ушах, которые развиваются при назначении препарата в дозе не менее 600 мг/сут [15]. По мнению большинства исследователей, даже в максимальной дозировке препарат отличается хорошей переносимостью, применение его сопровождается незначительными побочными эффектами, большинство из которых имеет легкую и умеренную выраженность и не требует прекращения применения препарата. Имеющиеся данные позволяют рассматривать прегабалин в качестве препарата 1-го ряда для лечения пациентов с нейропатическими болевыми синдромами.

Прегабалин удобен в применении, его начальная доза составляет 75 мг 2 раза в день, однако через 3 дня ее рекомендуется увеличивать до оптимальной терапевтической – 150 мг 2 раза в день. Препарат позволяет достаточно быстро (уже на 3-й день применения) и эффективно купировать нейропатический болевой синдром у разного контингента больных.

Литература

1. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. *Боль. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М.: Медицина, 2001; 1: 106–24.*
2. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. *Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журн. невропатол. и психиатр. 2003; 11: 44–8.*

3. Данилов А.Б. *Нейропатическая боль. Нейромедиа. 2003; 86.*
4. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.*
5. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M et al. *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13 (11): 1153–69.*
6. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. Eur J Neurol 2010 [Epub ahead of print].*
7. Dworkin R, Corbin A, Young J et al. *Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60 (8): 1274–83.*
8. Freynbagen R, Strojek K, Griesing T et al. *Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005; 115 (3): 254–63.*
9. Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management. Seattle, WA: IASP Press. 2001; 2: 151–67.*
10. Jacquy J, Lossignol D, Sternon J. *Pregabalin (Lyrica) and neuropathic pain syndromes. Rev Med Brux 2006; 27 (5): 445–50.*
11. Kroenke K, Krebs E, Bair M. *Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. Gen Hosp Psychiatry 2009; 31 (3): 206–19.*
12. Lopez-Trigo J, Sancho Rieger J. *Pregabalin. A new treatment for neuropathic pain. Neurologia 2006; 21 (2): 96–103.*
13. LYRICA Study Group. *Pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of a multicenter, non-comparative, open-label study in Indian patients. Int J Clin Pract 2006; 60 (9): 1060–7.*
14. *Management of chronic pain in adults. Best practice statement–2006. NHS Quality Improvement Scotland 2006.*
15. Moore R, Straube S, Wiffen P et al. *Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD007076.*
16. O'Connor A, Dworkin R. *Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. Am J Med 2009; 122 (Suppl. 10): S22–32.*
17. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. *Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004; 110 (3): 628–38.*
18. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA. *1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. Pain 2004; 109 (1–2): 26–35.*
19. Siddall P, Cousins M, Otte A et al. *Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006; 67 (10): 1792–800.*
20. Tremont-Lukats I, Megeff C, Backonja M. *Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. Drugs 2000; 60 (5): 1029–52.*
21. van Seventer R, Feister H, Young J et al. *Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. Curr Med Res Opin 2006; 22 (2): 375–84.*
22. van Seventer R, Bach F, Toth C et al. *Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. Eur J Neurol 2010 [Epub ahead of print].*
23. Wall P, Gutnick M. *Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. Nature 1974; 248: 740–3.*
24. Waxman S, Cummins T, Dib-Hajj S et al. *Sodium channels, excitability of primary sensory neurons, and the molecular basis of pain. Muscle Nerve 1999; 22: 1177–87.*
25. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore R. *Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD005452.*

Эффективность применения нимесулида в терапии дорсопатий

М.Н.Шаров, О.Н.Фищенко

Московский государственный медико-стоматологический университет

Остеохондроз позвоночника представляет собой одно из наиболее распространенных состояний в общемедицинской практике. Это заболевание является частой причиной обращаемости к врачу и получения нетрудоспособности у лиц разного возраста. Osteохондроз позвоночника – одна из хорошо изученных причин вертеброгенных дорсалгий. Первично процесс локализуется в студенистом ядре межпозвонкового диска, которое из-за потери влаги становится менее упругим. Под влиянием механических нагрузок студенистое ядро может секвестрироваться и выпячиваться в сторону фиброзного кольца диска. Со временем на фиброзном кольце образуются трещины. К развитию остеохондроза позвоночника и его прогрессированию приводят врожденные костные аномалии, избыточные физические нагрузки и иные причины, способствующие изнашиванию хрящевой ткани.

Причины развития остеохондроза недостаточно ясны. Очевидная роль принадлежит возрастному изнашиванию. Однако первые признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника обнаруживаются уже в молодом возрасте. Источником боли при компрессионных синдромах являются патологически измененные структуры позвоночного столба, которые либо раздражают ноцицепторы тканей, либо сдавливают спинальные корешки. При рефлекторных синдромах источником боли может быть как сам позвоночник, так и рефлекторно спазмированные мышцы, формирующие туннельные синдромы.

Терапевтическая стратегия

Медикаментозное лечение должно быть построено с учетом всех звеньев патогенеза болевого синдрома и включать в себя воздействие как на очаг поражения в позвоночно-двигательном сегменте, так и на факторы, способствующие появлению болевого синдрома. Большая востребованность обезболивающих препаратов сохраняется за группой пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями костно-суставной системы.

В остром периоде заболевания, когда болевой синдром выражен значительно, основной задачей врача является купирование боли. Для успешного выполнения этой задачи необходимо соблюдать определенные условия, одним из которых является выбор препарата. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) патогенетически оправданно, поскольку кроме обезболивающего действия они оказывают и противовоспалительный эффект.

Особенностью современных НПВП является многообразие лекарственных форм, в том числе для местного применения, – в виде мазей, гелей, спреев, а также свечей и препаратов для парентерального введения. Основные узловые механизмы универсальны для большинства препаратов, хотя различная их химическая структура предполагает преимущественное воздействие на какие-то определенные процессы.

В настоящее время наряду со многими другими представителями этой группы анальгетиков широкое признание получил препарат нимесулид. Причем, клиническая эффективность этого анальгетика подтверждается не только при использовании его в качестве препарата выбора при остеохондрозе, но и при других синдромах, сопровождающихся болью.

Фармакодинамика

Нимесулид – НПВП из класса сульфонанилидов. Является селективным конкурентным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – фермента, участвующего в синтезе простагландинов (ПГ), медиаторов отека, воспаления и боли. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Обратимо ингибирует образование ПГ E₂ как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов спинного мозга. Снижает концентрацию короткоживущего ПГ H₂, из которого под действием простагландинсинтетазы образуется ПГ E₂. Уменьшение концентрации ПГ E₂ ведет к снижению степени активации протанойдных рецепторов EP-типа, что

Предполагаемые механизмы действия нимесулида

Мишень	Эффект
Синтез ПГ (ЦОГ-2)	↓ (ЦОГ-2 > ЦОГ-1)
Образования супероксидных анионов	↓ (за счет ингибции транслокации протеинкиназы C и фосфодиэстеразы типа IV)
Синтез фактора активации тромбоцитов	↓
Синтез лейкотриена B ₄	↓
Гиперальгезия, индуцированная брадикинином и ФНО-α	↓
Активации интегрин CD11b/CD18	↓
Активность эластазы, коллагеназы и стромелизина	↓
Апоптоз хондроцитов, индуцированный стауроспорином	↓
Синтез ИЛ-6 и урокиназы	↓
Синтез ингибитора активатора плазминогена	↓
Высвобождение гистамина базофилами и тучными клетками	↓
Глюкокортикоидные рецепторы	↓

выражается в анальгетическом и противовоспалительном эффекте.

В незначительной степени действует на ЦОГ-1, практически не препятствуя образованию ПГ E₂ из арахидоновой кислоты в физиологических условиях, благодаря чему снижается количество побочных эффектов препарата.

Препарат также подавляет агрегацию тромбоцитов путем ингибирования синтеза эндопероксидов и тромбосана A₂, ингибирует синтез фактора агрегации тромбоцитов, тормозит активацию плазминогена путем увеличения концентрации ингибитора-1. Подавляет высвобождение гистамина, а также уменьшает степень бронхоспазма, вызванного воздействием гистамина и ацетальдегида. Ингибирует высвобождение фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), обуславливающего образование цитокинов. Показано, что нимесулид способен подавлять синтез интерлейкина-6 (ИЛ-6) и урокиназы, тем самым препятствуя разрушению хрящевой ткани. Ингибирует синтез металлопротеаз (эластаза, коллагеназа), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. Обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических продуктов распада кислорода за счет уменьшения активности миелопероксидазы. Взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, активируя их путем фосфорилиции, что также усиливает противовоспалительное действие препарата (см. таблицу).

Таблетированная форма нимесулида хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, практически полностью связывается с альбуминами плазмы (99%), причем, вытесняет некоторые другие лекарственные средства.

Максимальная концентрация в плазме достигается через 1–3 ч. Метаболизируется в печени в неактивные метаболиты, 90% дозы выделяется почками, частично в свободной форме, частично в виде конъюгатов. Небольшие количества выделяются с желчью. Период полувыведения (T_{1/2}) составляет около 2 ч. T_{1/2} для таблетированной формы – 4–6 ч. Полное выведение завершается через 12 ч.

По сравнению с другими нестероидными обезболивающими препаратами нимесулид имеет относительно мало побочных воздействий, что является причиной его необычайно частого использования. Он занимает ведущее место среди назначаемых врачами нестероидных обезболивающих препаратов при болях в спине разного генеза.

Фармакокинетика

Фармакокинетика нимесулида хорошо исследована. Абсорбция при приеме внутрь – высокая. Прием пищи снижает скорость абсорбции, не оказывая влияния на ее степень. Время достижения максимальной концентрации активного вещества в плазме крови – 1,5–2,5 ч. Связь с белками плазмы составляет 95%, с эритроцитами – 2%, с липопротеинами – 1%, с кислыми α₁-гликопротеидами – 1%. Доза препарата не влияет на степень его связывания с белками крови. Максимальная концентрация нимесулида в плазме крови достигает 3,5–6,5 мг/л. Объем распределения – 0,19–0,35 л/кг. Проникает в ткани женских половых органов, где после однократного приема его концентрация составляет около 40% от концентрации в плазме. Хорошо проникает в кислую среду очага воспаления (40%), синовиальную жидкость (43%). Легко проникает через гистогематические барьеры. Метаболизируется в печени тканевыми монооксигеназами. Основной метаболит – 4-гидроксинымесулид (25%) обладает сходной фармакологической активностью. T_{1/2} нимесулида составляет 1,56–4,95 ч, 4-гидроксиныме-

сулида – 2,89–4,78 ч; 4-гидроксинымесулид выводится почками (65%) и с желчью (35%). У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 1,8–4,8 л/ч или 30–80 мл/мин), а также у детей и лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль нимесулида существенно не меняется.

Безопасность

Парадигма кардиотоксичности–гастротоксичности диктует выбор в пользу препаратов, которые ингибируют ЦОГ-2 с сохранением ингибирующей активности ЦОГ-1. Таким образом, полуселективные ингибиторы ЦОГ-2, и нимесулид в частности, являются оптимальными препаратами для пациентов из группы повышенного риска.

В аспекте аллергических реакций следует привести анализ 3807 случаев применения нимесулида (F. Bradbury, 2004), где было показано, что отсутствие побочных реакций отмечено в 91,81% случаев. Аллергические реакции отмечались лишь 0,12% пациентов.

Следует отдельно обсудить реакции идиосинкразии. В литературе последних лет появились сообщения о гепатотоксичности нимесулида.

В 2003 г. группа авторов представила результаты когортного ретроспективного исследования «случай-контроль», проведенного с целью оценки гепатотоксических эффектов НПВП, в первую очередь – нимесулида [19].

При этом были обследованы около 400 тыс. пациентов, принимавших НПВП за период с 1 января 1997-го по 31 декабря 2001 г. (почти 2 млн назначений НПВП). Оказалось, что среди пациентов, продолжавших принимать НПВП во время проведения исследования, имело место повышение риска развития гепатопатий (в том числе острого невирусного гепатита) на 1,4% по сравнению с теми, кто принимал НПВП в анамнезе. При этом в группе нимесулида риск всех гепатопатий возрастал на 1,3%, а риск серьезных поражений печени – на 1,9%. Авторы исследования делают вывод, что риск поражения печени у пациентов, принимающих как нимесулид, так и другие НПВП, достаточно низок, а описанные в литературе факты гепатотоксических реакций на фоне приема нимесулида носят характер отдельных случаев и не могут свидетельствовать о повышении риска в целом.

Клинически значимая частота отказов от препарата вследствие гепатотоксических реакций наблюдалась только для пациентов, принимавших диклофенак (2,17%), в то время как для остальных препаратов она была сравнима с плацебо. Из 37 671 случая госпитализации пациентов, включенных в исследование, только 1 случай был связан с гепатотоксическим действием НПВП, а из 51 942 случаев смерти также зарегистрирован лишь 1 случай, ассоциированный с поражением печени на фоне лечения НПВП; у обоих пациентов использовался naproxen.

В результате этого исследования авторы сделали вывод, что ни в одном из проанализированных исследований не было выявлено клинически значимого увеличения риска серьезных поражений печени, случаев отказа от препарата, госпитализации, смерти, которые можно было бы связать с гепатотоксическим влиянием НПВП.

В любом случае следует признать гепатотоксичность нежелательной реакцией при применении любых НПВП, поскольку селективные НПВП во многих исследованиях оказываются столь же гепатотоксичными, как и неселективные. Отмечаются отдельные вариации по разным препаратам, однако четкой зависимости нет.

Однако это нельзя считать реакцией типа А, т.е. гепатотоксичность не связана с блокадой синте-

за ПГ. К примеру, диклофенак чаще вызывает смешанный цитолитически-холестатический гепатит, сулиндак – холестатический или цитолитически-холестатический гепатит, ацетилсалициловая кислота (в высоких дозах) может вызывать умеренный цитолитиз или микровезикулярный стеатоз. Данные реакции связаны с идиосинкразическими особенностями биотрансформации препарата печенью, потенциальным образованием метаболитов, негативно влияющих на функцию печени.

Неоспоримые преимущества нимесулида в отношении действия на хрящевую ткань, а именно – антипротеазное действие в отношении эластазы нейтрофилов, хрящевой коллагеназы и стромелизина, приводят к отсутствию повреждающего действия на хрящ, выделяют препарат на особое место в ряду других НПВП.

Таким образом, несмотря на многолетний опыт клинической и исследовательской практики применения НПВП и отсутствия четких рекомендаций, следует констатировать сложность в выборе препаратов данной группы. В настоящем обзоре мы предприняли попытку привести образец взвешенного решения о выборе НПВП, основанного на оптимальном соотношении эффективности и безопасности, у пациентов с хроническим вертеброгенным болевым синдромом и коморбидностью. Данный алгоритм выбора препаратов НПВП демонстрирует осторожное отношение к существующим практическим рекомендациям, обоснованным и не обоснованным заключениями клинических исследований. К примеру, нимесулид – препарат с частичной избирательной селективностью в отношении ЦОГ-2 – имеет неоспоримые преимущества в эффективности лечения хронического болевого синдрома. Теоретические данные о кардио- и гепатотоксичности не имеют доказанных клинических сведений, что делает оптимальным соотношение эффективности и безопасности данного НПВП.

Для лечения региональных болевых синдромов позвоночника, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, рекомендуется комплексное применение нимесулида в форме геля и таблеток. Комбинация нимесулида в дозе 200 мг/сут и его трансдермальной формы в виде геля при остеохондрозе позвоночника обладает мощной обезболивающей и противовоспалительной активностью, сочетающейся с хорошей переносимостью, а следовательно, и клинической эффективностью. Гелевая форма препарата, который наносится непосредственно на болезненный участок, быстро впитывается и оказывает хорошее противоболевое воздействие, особенно в дебюте заболевания. Периферический антиноцицептивный эффект может быть результатом активации некоторых типов K^+ -каналов мембраны нейрона, вызывающих гиперполяризацию периферических терминалей первичных афферентов. Нимесулид гель обладает достаточной обезболивающей и противовоспалительной активностью, сочетающейся с хорошей переносимостью, а следовательно, и клинической эффективностью.

Гелевая форма лекарственного средства обеспечивает быстрое проникновение в глубокие ткани, чем при использовании других форм (мази, кремы) и вызывает дополнительный обезболивающий эффект.

Выводы

Биологическая усвояемость нимесулида после перорального применения определяется прежде всего его растворимостью, выделением из лекарственной формы и поглощением из желудочно-кишечного тракта.

Поглощение нимесулида происходит быстро и полностью; после перорального применения наивысшие уровни плазмы достигаются через 1–2 ч.

Растворимость вещества с физико-химическими характеристиками нимесулида в воде является главным условием его поглощения в тонкой кишке.

Так как при использовании обезболивающих препаратов часто требуется скорое начало действия, быстро выделяемые продукты располагают терапевтическим преимуществом. В структуре распространенности хронических болевых синдромов скелетно-мышечные боли занимают 1-е место. Для предупреждения развития и хронизации боли необходимо как можно более раннее начало симптоматической анальгетической терапии НПВП (например указанной комбинацией). Следует помнить, что НПВП особенно эффективны на ранних стадиях развития боли. Именно на этом раннем этапе острой и подострой боли с помощью новых производных НПВП (нимесулид и др.) возможно воздействовать на периферические компоненты болевого синдрома. Несмотря на то, что препарат не зарегистрирован в США, Японии и Великобритании, он занимает 5-е место на рынке НПВП в мире и является одним из наиболее востребованных НПВП в России. Тем не менее каждый случай назначения НПВП – это искусство врача.

Список литературы

1. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка. *Cons. Med.* 2007; 2: 60–4.
2. Каратеев А.Е. Гастродуоденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой. *Тер. арх.* 2005; 5: 69–72.
3. Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффектов таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите (рандомизированное исследование). *Научно-практич. ревматол.* 2008; 1: 55–9.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000.
5. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Суми, 1996; 60–72.
6. Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharm* 1998; 35 (4): 247–74.
7. Bianchi M, Brogini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. *Intern J Clin Pract* 2002; *Suppl.* 128: 11–9.
8. Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract* 2002; *Suppl.* 128: 30–6.
9. Bunczak-Reeb MA, Hargreaves KM. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endodontics* 1998; 24: 822–4.
10. Conforti A, Leone R, Moretti U et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf* 2001; 24: 1081–90.
11. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04. <http://www.emea.eu.int>.
12. Flower R. The roles of COX-1 and COX-2: implications for NSAID development. *Curr Opin Rheum* 1996; 9 (Suppl. 1): S9–13.
13. Hentrotin YE, Labasse AH, Simonis PE et al. Effects of nimesulide and sodium diclofenac on interleukin-6, interleukin-8, proteoglycans and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 151–60.
14. Herrera JA, Gonzalez M. Comparative evaluation of the

effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. Am J Ther 2003; 10 (6): 468–72.

15. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract 2001; 55 (8): 510–4.*

16. Omololu B, Alonge TO, Ogunlade SO, Aduroja OO. Double-blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr Med 2005; 24 (2): 128–33.*

17. Pulkinnen MO. Nimesulide in dysmenorrhoea. *Drugs 1993; 46 (Suppl. 1): 129–33.*

18. Ragot JP, Monti T, Macciocchi A. Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs 1993; 46 (Suppl. 1): 162–7.*

19. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ 2003; 327: 18–22.*

20. Vane GR, Bakchle YS, Bolting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38: 97–120.*

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов: что нужно учесть?

А.В.Наумов, М.М.Шамуилова, П.А.Семенов, О.И.Мендель

И самое лучшее лекарство не поможет больному, если он отказывается его принять.

Мигель Сервантес

Вероятно, современная клиническая практика не знает более противоречивых лекарственных средств, чем группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

НПВП – это класс фармакологических препаратов, терапевтическая эффективность которых связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления за счет подавления выработки и высвобождения веществ, стимулирующих процесс воспаления (медиаторов воспаления).

И это вызвано не только лидирующими позициями числа форм и наименований лекарственных средств в этой группе. Существует по крайней мере 2 причины «противоречивости». С одной стороны, неизменными показаниями для назначения данных лекарственных препаратов является большой спектр заболеваний, сопровождающийся:

- воспалением разного генеза и локализации;
- лихорадкой;
- болью.

Стоит заметить, что практически любая патология имеет как минимум одно из описанных состояний. Эффективность НПВП при этих симптомах уже более 100 лет не вызывает сомнения. С другой стороны, сегодня не найдется ни одного практикующего врача любой специальности, который бы практически сходу не назвал спектр побочных эффектов, связанных с назначением этих лекарств.

Согласно данным Розничного аудита ГЛС в РФ™, объем розничного рынка обезболивающих препаратов занимает 2-е место после антибактериальных препаратов, составляя при этом 5–6% от общего объема аптечных продаж.

Таким образом, огромная потребность в НПВП наших пациентов диктует необходимость более или менее определенных методических инструкций по выбору конкретных препаратов. Сложность

данного выбора заключается в серьезном патоморфозе клинической картины пациентов начала XXI в., а именно: инволютивные изменения органов и систем организма, частые побочные эффекты медикаментозного лечения, наличие конкурирующей и сопутствующей патологии – вот лишь небольшое перечисление проблем, с которыми практический врач сталкивается ежедневно. А если учесть, что по мере старения (необходимо упомянуть, что у этой категории пациентов НПВП наиболее востребованные) увеличивается процент больных с 2 и более основными заболеваниями, то нетрудно предсказать и междисциплинарное значение данного вопроса.

К примеру, большая востребованность обезболивающих препаратов сохраняется за группой пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями костно-суставной системы. При этом, по данным разных авторов, более чем у 60% пациентов этой группы отмечается и артериальная гипертония (АГ). Заглянем в медицинские карты – рутинно в качестве НПВП чаще назначается диклофенак натрия. Далее читаем инструкцию к препарату:

Лекарственное взаимодействие диклофенака натрия с:

... – Антигипертензивными средствами и диуретиками – уменьшает их гипотензивное действие, может уменьшать выраженность диуретического действия. Возможно снижение эффективности «петлевых» диуретиков. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови, усиливается риск развития гиперкалиемии (в случае такого сочетания лекарственных средств данный показатель следует контролировать). Совместный прием с диуретиками может повышать риск нефротоксичности.

При этом доказательная база эффективности диклофенака при болях, связанных с дегенеративно-дистрофическими поражениями костно-суставной системы, не вызывает сомнений.

Рис. 1. Локализация болевого синдрома.

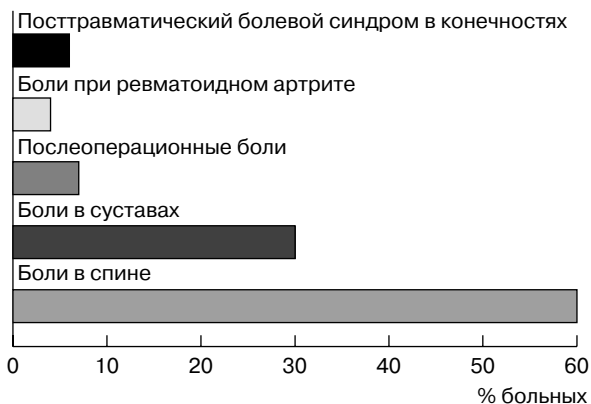
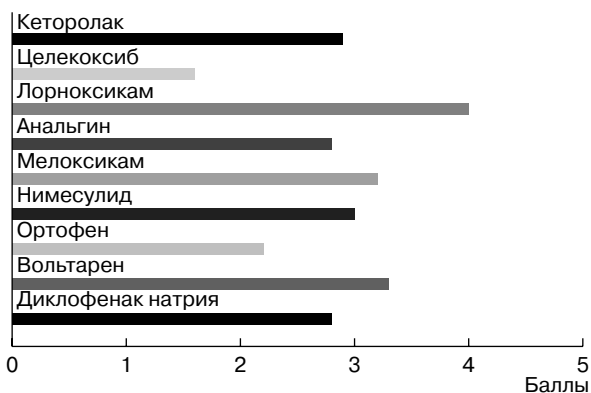


Рис. 2. «Степень доверия» врачей к НПВП.



Несколько слов о «неизбежном спутнике старения» (термин Национальной академии наук США) – остеоартрозе. Согласно рекомендациям ведущих ревматологических ассоциаций (к примеру EULAR) НПВП являются препаратами 1-й линии в терапии остеоартроза с болевым синдромом. С другой стороны, мы имеем результаты многолетнего труда E.Haskinsson и соавт., продемонстрировавших отрицательное действие ряда НПВП на хрящ.

В истории клинического применения НПВП так много противоречивых фактов, что порой невозможно решить, есть ли целесообразность их применения в клинической практике.

В 1875 г. синтез ацетилсалициловой кислоты (АСК), казалось, выдвинул медицину на совершенно иной уровень качества оказания помощи, однако спустя столетие в журнале «Клиническая фармакология» появляется цитата: «...если бы в настоящее время пришлось вводить ацетилсалициловую кислоту, маловероятно, что кто-либо из ответственных лиц набрался смелости разрешить ее продажу населению...» (Т. I. М., 1991).

Тем не менее и в этой неоднозначной истории были и есть точные факты.

Оценка степени анальгетического эффекта НПВП

Врач в реальной терапевтической практике ориентирован в первую очередь на степень анальгетической активности обезболивающего препарата. Следует согласиться с данной точкой зрения, однако не стоит забывать и о безопасности препаратов данной группы.

Известно, что болевой синдром является причиной не только неприятных ощущений и эмоций (как следует из определения боли – IASP, 1992), но и сопровождается клинически значимым ответом практически со всех органов и систем организма. К примеру, болевой синдром, активируя симпатическую нервную систему, повышает число сердечных сокращений, артериальное давление, сердечный выброс, что в свою очередь провоцирует развитие ишемии миокарда. У больных с имеющейся кардиоваскулярной патологией это сопровождается дестабилизацией ишемической болезни сердца (ИБС), АГ и т.д. Описаны случаи развития гипостатических и инфекционных пневмоний у пациентов с хроническим болевым синдромом, в первую очередь за счет снижения объема выдоха и жизненной емкости легких. Снижение венозного оттока и кровотока в конечностях при остром болевом синдроме является частой причиной тромбозов и тромбоэмболий. Симпатическая активация также способствует повышению активности мочевых сфинктеров, что является причиной острой задержки мочеиспускания при острых и хронических болевых синдромах.

Описанные ответы на болевой синдром со стороны систем организма в совокупности с долговременной «болевым памятью» мозга – основная причина хронизации боли, которая является основополагающей проблемой обезболивания в соматической практике.

Таким образом, выбор НПВП должен быть обдуманным и взвешенным, с оценкой соотношения риска и пользы конкретного препарата.

Следует отметить, что у пациентов с соматическими заболеваниями безопасность применения лекарственного препарата должна быть предпочтительным критерием выбора.

Однако анальгетическая активность не может оставаться в тени, поскольку адекватное обезболивание является решением проблемы хронизации и пролонгации как неприятных ощущений и эмоций, так и патологических изменений в системах организма.

Аналгезия

Механизм обезболивающего эффекта НПВП обусловлен блокадой синтеза изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ), в частности ЦОГ-2, которая ответственна за синтез провоспалительных цитокинов – триггерных факторов активации болевых рецепторов. Отметим, что блокада изофермента ЦОГ-1 большим преимуществом неселективных НПВП определяет сумму побочных эффектов этих препаратов. При этом, как правило, практический врач забывает, что блокада синтеза этого изофермента (ЦОГ-1) является причиной резкого снижения синтеза лейкотриенов, которые стимулируют синтез эндогенных опиоидов. Но отсутствие снижения концентрации диноρφина и β-эндорфина в крови и тканях могло бы служить поводом к увеличению анальгетической активности. Из известных неселективных НПВП только лорноксикам шунтирует синтез арахидоновой кислоты до лейкотриенов без участия ЦОГ-1, что, соответственно, сохраняет синтез эндогенных опиоидов и повышает анальгетическую активность лорноксикама. Что и было доказано в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Метаанализ, включающий 3 исследования, проведенных на 673 пациентах, сравнивающий эффективность кеторолака, АСК и лорноксикама, продемонстрировал, что для всех доз лорноксикама, превышающих 2 мг, доверительный интервал не включал нулевую величину. Полученные данные свиде-

тельствуют о том, что дозы, равные или превышающие 4 мг, являются достоверно более эффективными при обезболивании, чем плацебо. Эффективность АСК 1650 мг соответствует эффективности 4 мг лорноксикама, а эффективность кеторолака 10 мг аналогична эффективности лорноксикама при величине дозы между 8 и 16 мг.

Сопоставимую анальгетическую активность лорноксикама продемонстрировал и с наркотическими анальгетиками в исследованиях, где моделью острой боли были болевые синдромы после удаления моляров.

Чувствительность

Описанная в литературе индивидуальная чувствительность к разным НПВП зачастую определяет в РКИ и резульативную эффективность препарата. Индивидуальная чувствительность определяется влиянием полиморфизма цитохрома Р-450 на фармакокинетику препарата. Так, для метамизола натрия зарегистрировано лишь 2–4% «нечувствительных» пациентов, для диклофенака натрия – до 25%.

В исследовании, оценивающем влияние полиморфизма Р-450 на фармакокинетику лорноксикама, было обнаружено, что кинетика лорноксикама и 5'-гидрокси-лорноксикама одинакова как у лиц, медленно метаболизирующих спартеин/дебризохин или мефенитоин, так и у лиц, быстро метаболизирующих эти вещества, что снижает процент нечувствительных к лорноксикаму пациентов до 2%.

Исследование

Предмет интереса нашего исследования: оценка мнения врачей об обезболивании; оценка мнения

пациентов об эффективности и безопасности обезболивающей терапии.

Были проанализированы ответы 950 пациентов из Москвы, Московской области, Воронежа, Астрахани, Липецка, Санкт-Петербурга, Сочи, Кирова, Кировской области. Данные пациенты наблюдались у 275 врачей разных специальностей. Средний возраст пациентов составил 52,6 года [Ме: 25–75%].

Среди пациентов были 33,2% мужчин и 66,8% женщин. Статистически достоверной разницы между возрастом мужчин и женщин не было. Инвалидность имели 21,2% пациентов, преимущественно II группы.

В структуре коморбидности у 44% пациентов была АГ; у 16% – разные формы ИБС; у 7,8% – сахарный диабет (СД) типа 2.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Следует отметить, что ряд пациентов – 187 (19,7%) имели боль разной локализации (боль в суставах и нижней части спины).

При этом наиболее частой локализацией боли – 576 (60,6%) была спина. В основном причинами были дорсопатии, остеопоротические переломы позвонков, грыжи межпозвоночного диска. Второй по частоте была локализация боли в суставах – 297 (31,3%), причем в 83,5% случаев обусловленная остеоартритом (рис. 1).

Среди других причин боли: послеоперационный болевой синдром – 56 (5,9%); боли при ревматоидном артрите – 38 (4%); посттравматический болевой синдром в конечностях (но не ранее 6 мес после травмы) – 54 (5,7%).

В рамках данного анализа невозможно провести объективной оценки сравнительной эффективно-

Ксефокам

лорноксикам

Мощный и быстрый НПВП для лечения острого болевого синдрома

- Мощный анальгетический эффект – болеутоляющее действие, эквивалентное 20 г морфина [1]
- Удобная форма применения (per os, a/m, v/v)
- Короткий период полувыведения – 4 часа [2]
- Безопасность, хорошая переносимость у различных групп пациентов, а также у пожилых [3,4]
- **Ксефокам Рапид** – новая таблетированная быстрорастворимая форма. Время начала обезбоживания сокращается до 10–15 минут [5]
- **Ксефокам Рапид** действует также быстро и эффективно, как и внутримышечная инъекция! [5]



Боль  в ноль!

NYCOMED

Таблица 1. Характеристика больных

Характеристика	Мужчины	Женщины
Число случаев	315 (33,2%)	635 (66,8%)
Средний возраст, г	52,3±14,5	53,1±13,6
Индекс массы тела, кг	26,3±3,4	28,1±5,1
Имеют инвалидность	201 (21,2%)	
АГ	418 (44%)	
ИБС, разные формы	151 (15,9%)	
ХОБЛ	37 (3,9%)	
СД	74 (7,8%)	

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2. Препараты НПВП, указанные пациентами

Препарат	Пациенты, указавшие опыт применения препарата, n=950	
	абс.	%
Диклофенак натрия	376	39,6
Ибупрофен	187	19,7
Кеторолак	213	22,4
Кетопрофен	167	17,6
Лорноксикам	359	37,8
Нимесулид	284	29,9
Мелоксикам	246	25,9
Целекоксиб	54	5,7
Комбинированные препараты, содержащие метамизол натрия	193	20,3
Другие	39	4,1

сти разных НПВП, в первую очередь, в связи с ретроспективным анализом и отсутствием стандартизованных критериев оценки эффективности обезболивающей терапии.

Для получения информации мы предложили врачам, участвующим в исследовании, по 5-балльной рейтинговой шкале оценить «степень доверия» к разным препаратам (0 – не доверяем, 5 – высокое доверие). Показатель «степень доверия» представлял интегральный показатель, включающий мнение врачей: эффективность препарата у конкретного пациента; эффективность у большинства пациентов, которым был назначен препарат; безопасность препарата; необходимость смены препарата по причине неэффективности. Всем были даны инст-

рукции по определению данного показателя. При этом предлагалось самостоятельно выбрать НПВП, которые они хотели бы оценить.

Обобщая сведения, полученные от 275 врачей, был составлен список наиболее часто цитируемых препаратов: лорноксикам, кеторолак, анальгин, нимесулид, мелоксикам, диклофенак натрия, целекоксиб (рис. 2).

Здесь отдельно мы выделили разные торговые наименования диклофенака натрия, поскольку отметили, что доверие врачей к оригинальному препарату было достоверно выше в сравнении с другими препаратами диклофенака натрия. Однако наибольшую «степень доверия» мы констатировали у препарата лорноксикам – 4,3±0,5 балла, наименьшую у целекоксиба – 1,6±0,3 балла ($p<0,05$).

Всем пациентам было предложено указать наиболее эффективные НПВП, опыт применения которых они имели. Здесь был определен список препаратов, представленный в табл. 2. Причем пациент мог указать более 1 препарата.

Далее пациентам предложили определить, были эффективны или нет препараты, указанные в каждом конкретном случае. На рис. 2 представлены препараты, эффективность которых указали более 50% пациентов, имевших опыт применения данного лекарства.

Среди пациентов, имевших опыт применения лорноксикама, 282 (78,6%) высказались об эффективности препарата. Среди имевших опыт применения мелоксикама – 159 (64,6%); нимесулида – 147 (51,8%); диклофенака – 227 (60,4%); кеторолака – 123 (57,7%). Среди пациентов, имеющих опыт применения других лекарств, менее 50% говорили об их эффективности.

Выводы

- Наибольшее доверие у врачей к препарату лорноксикам и диклофенак натрия (оригинальный препарат).
- Практически 80% пациентов, принимавших лорноксикам, говорят об эффективности препарата.

Особо следует остановиться на безопасности НПВП. Многолетний вопрос гастротоксичности большинства НПВП сегодня может быть решен обязательным назначением ингибиторов протонной помпы (ИПП) для профилактики эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (табл. 3), поскольку анализ РКИ продемонстрировал наибольшее снижение риска побочных эффектов именно при назначении этой комбинации.

Таблица 3. Риск эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при использовании НПВП

Интервенция	Нежелательные ГЭ действия	PR/OR (95% ДИ)
Ацетоминофен	Дискомфорт	0,80 (0,27–2,37)
	ЖКК	1,2 (0,8–1,7)
НПВП	Язвы ЖКТ	2,70 (2,10–3,50)
	ЖКК	3,0 (2,7–3,7)
Местные НПВП	Все ГЭ побочные эффекты	0,81 (0,43–1,56)
	ЖКК	1,45 (0,84–2,5)
H ₂ -блокаторы + НПВП против НПВП	Серьезные ГЭ побочные эффекты	0,33 (0,01–8,14)
	Язвы ЖКТ	1,46 (0,06–35,53)
ИПП + НПВП против НПВП	Серьезные ГЭ побочные эффекты	0,46 (0,07–2,92)
	Язвы ЖКТ	0,09 (0,02–0,47)
Мизопростол + НПВП против НПВП	Серьезные ГЭ побочные эффекты	0,57 (0,36–0,91)
	Язвы ЖКТ	0,36 (0,20–0,67)
Ингибиторы ЦОГ-2 против НПВП	Серьезные ГЭ побочные эффекты	0,55 (0,38–0,80)
	Язвы ЖКТ	0,49 (0,38–0,62)

Примечание. ГЭ – гастроэнтерологические, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение.

Ограничением применения омепразола является отсутствие парантеральной формы. Сегодня в клинической практике есть новое поколение ИПП – пантопрозол (Контролок), который имеет форму для внутривенного введения и позволяет использовать этот препарат как в раннем, так и в отсроченном постоперационном периоде.

Общая частота ГЭ побочных эффектов при применении лорноксикама (Ксефокам) составляет, как и у прочих лекарственных средств из этой группы, в среднем 4,5–6%. Однако детальный анализ показывает, что эрозивно-язвенное поражение отмечается лишь у 0,2% пациентов. Тогда как при приеме, к примеру, индометацина пациентами в возрасте 46–55 лет частота эрозивно-язвенных поражений составляет 11,74% (Goldstein и соавт., 2001).

Потенциальный риск

Особую обеспокоенность вызывает риск кардиотоксичности ряда НПВП. Следует признать, что

увеличение смертности от тромботических осложнений у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями является класс-специфическим эффектом НПВП. Однако эффект кардиотоксичности имеет значимые различия у молекул этого класса препаратов. Главным фармакологическим действием, обуславливающим кардиотоксичность, является сбалансированность ингибирования изоферментов ЦОГ. Синтез протромботического тромбоксана связан с ЦОГ-1, антитромботического простаглицина – с ЦОГ-2. Исследования *in vitro* демонстрируют лучший показатель сбалансированной ингибиции изоферментов ЦОГ у лорноксикама.

Таким образом, анализируя побочные эффекты класса А (частые, предсказуемые побочные эффекты, связанные с фармакологическим действием препарата) у НПВП, лорноксикам можно признать оптимальным препаратом с удовлетворительным профилем переносимости.

Возможности Ремикейда в ревматологической практике

Н.В. Чичасова
ММА им. И.М. Сеченова

Лечение хронических воспалительных заболеваний является трудной задачей. Разнообразие вариантов дебюта и течения этих тяжелых болезней, непредсказуемость эффективности большинства классических противовоспалительных препаратов (цитостатиков, сульфасалазина и др.), многолетнее персистирование активности, приводящее к разнообразным проявлениям прогрессирования деструкции костно-хрящевых структур, деформациям вследствие поражения периартикулярных тканей, определяют далеко не весь круг проблем, встающих перед клиницистами. Наиболее распространенным среди хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата является ревматоидный артрит (РА) [1]. Это заболевание по существу является прекрасной моделью хронического воспаления, оно не является ургентным, хотя осложнения РА, такие как вторичный амилоидоз, сердечно-сосудистая патология, уменьшают продолжительность жизни больных [2]. Поэтому большинство новых средств, обладающих противовоспалительным эффектом, апробируют именно в группах больных РА. Распространенность серонегативных спондилоартропатий гораздо меньше, чем РА. Однако для этих заболеваний имеется и меньшее количество базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), их эффективность при некоторых вариантах болезни, например при центральной форме болезни Бехтерева, до сих пор не доказана. Кроме того, болезни из группы серонегативных спондилоартропатий чаще поражают лиц молодого трудоспособного возраста, что определяет социальную и моральную значимость поиска новых способов их лечения. Лечение системных васкулитов многие годы базировалось на системном применении различных, подчас очень высоких доз глюкокортикоидов (ГК), что не всегда приводило к полному контролю болезни. Особенно неутешительные результаты терапии отмечались при гранулема-

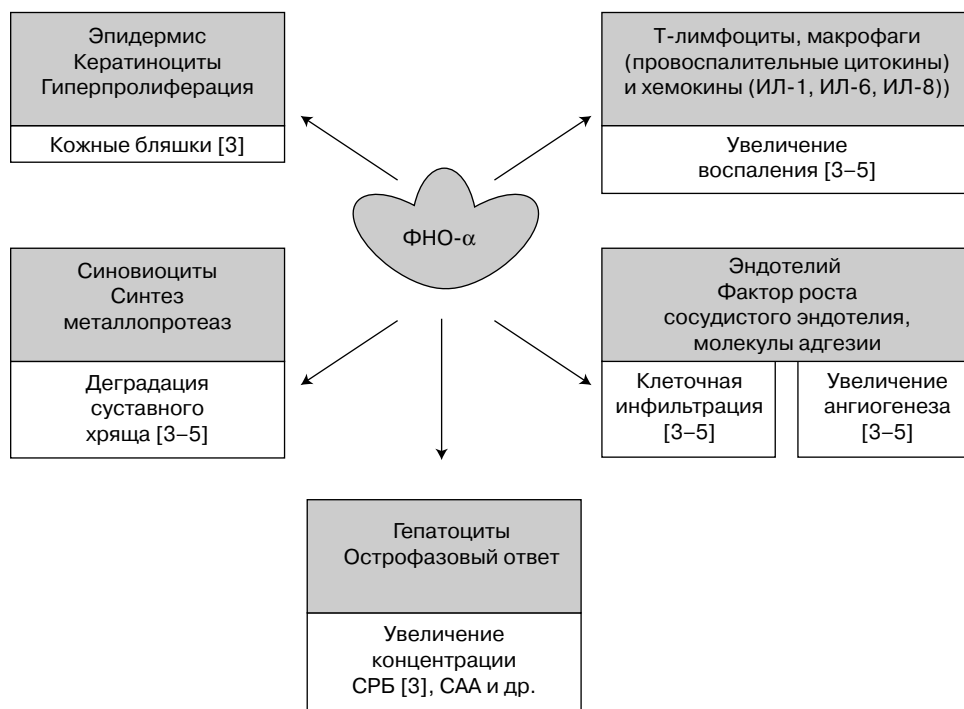
тозе Вегенера, смертность при котором достигала высоких цифр.

На современном этапе появление принципиально новой группы лекарственных средств, имеющих мощное противовоспалительное действие, а именно генно-инженерных биологических агентов, опередило несомненный прогресс в лечении многих ревматических заболеваний. В эту группу входят препараты с различным механизмом действия. Особый интерес вызывает применение моноклональных антител, которые с высокой степенью специфичности воздействуют на конкретные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. В развитии многих воспалительных ревматических заболеваний важную роль играет фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), который способен связываться со специфическими мембранными рецепторами с молекулярной массой 55 Kd и 75 Kd. Рецепторы с молекулярной массой 75 Kd экспрессируются на многих клетках, включая полиморфно-ядерные лейкоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты и др., что определяет эффекты связывания ФНО- α с мембранными рецепторами (рис. 1).

Эффективность моноклонального химерного антитела к ФНО- α инфликсимаба (препарата Ремикейд) при РА к настоящему времени хорошо изучена. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) была показана высокая эффективность его у больных РА с длительностью болезни 8–10 лет [6–11]. Результаты этих исследований показали:

1. Достоверное отличие Ремикейда (в дозе 3,5, 10 мг/кг в 1 инфузии) от плацебо в выраженности клинико-лабораторного эффекта и частоте достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям Американского колледжа ревматологов [12].

2. Оптимальные терапевтические дозы Ремикейда составляют 3–5 мг/кг в 1 инфузии.

Рис. 1. ФНО- α при воспалительных артритах.

Примечание. ИЛ – интерлейкин, САА – сывороточный амилоид А.

3. Выраженность эффекта Ремикейда более высокая, чем пульс-терапии ГК [13].

4. Ремикейд надежно подавляет прогрессирование деструкции суставов [14].

5. Быстрое развитие эффекта (1–2 нед) [15].

6. Прием метотрексата (МТ) увеличивает клиническую эффективность Ремикейда [10].

7. Ремикейд в комбинации с МТ достоверно лучше, чем монотерапия МТ, улучшает качество жизни [14].

Однако предупреждение прогрессирования у больных РА, т. е. лечение ранней стадии для профилактики развития необратимой утраты функции суставов, в настоящее время является наиболее актуальной задачей лечения хронического ревматоидного воспаления. В международном многоцентровом РКИ ASPIRE (Active controlled Study of Patients receiving Infliximab for treatment of Rheumatoid arthritis of Early onset), включавшем 1049 больных активным РА с длительностью болезни более 3 мес и менее 3 лет, показано отчетливое преимущество комбинации Ремикейда и МТ в подавлении прогрессирования у больных РА по сравнению с лечением МТ. По данным этого исследования, выделены прогностически неблагоприятные факторы, при наличии которых лечение МТ не сдерживает появления новых эрозий (рис. 2): исходное число эрозий (в модификации D. van der Heijde [16]) более 2,6; исходный уровень С-реактивного белка (СРБ) более 0,6 мг/дл; исходный уровень СОЭ > 28 мм/ч (по Вестгрен) и исходное число припухших суставов более 3. При помощи многофакторного анализа [17] показано, что даже при нормальных СОЭ и СРБ лечение МТ не позволяет уменьшить риск прогрессирования до низкого. А комбинация Ремикейда и МТ снижает риск прогрессирования до низкого независимо от исходного уровня острофазовых показателей (табл. 1). Далее была разработана матричная модель предикторов риска быстрого прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп с оценкой 4

показателей: число припухших суставов, СОЭ, СРБ и ревматоидный фактор (РФ). В соответствии с этой моделью монотерапия МТ при раннем РА может оказаться эффективной (риск быстрого прогрессирования менее 10%) при ограниченном суставном поражении, нормальном уровне СРБ и нормальном уровне или низких титрах РФ (рис. 3). В остальных случаях даже на ранних стадиях болезни надежное подавление прогрессирования деструкции возможно только при комбинации МТ и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Таким образом, на сегодняшний день эффективность Ремикейда в отношении и активности, и прогрессирования РА не вызывает сомнения. Наибольшее внимание привлечено к отбору больных для комбинированной терапии БПВП и

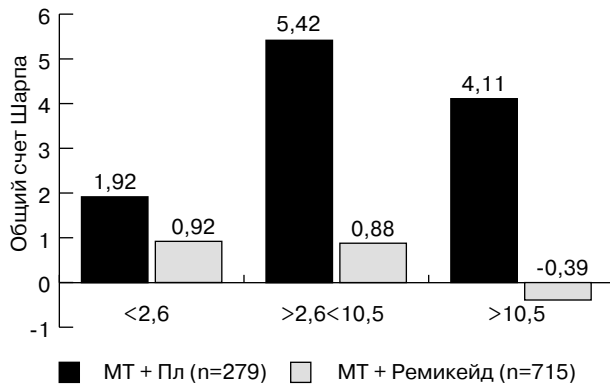
ГИБП. Учитывая высокую стоимость лечения ГИБП, вопрос отбора больных для биологической терапии представляется важным. Как было показано в исследовании BEST [21], при неэффективности 2 последовательно назначенных классических БПВП дальнейшее использование других БПВП неэффективно. Поэтому во многих странах Европы одним из критериев отбора больных для назначения ГИБП является неэффективность 2 БПВП. Предложены следующие факторы риска быстрого прогрессирования болезни в ранние сроки, среди них обсуждаются:

- начало РА в молодом возрасте;
- наличие более 4 припухших суставов;
- счет DAS > 4,21;
- наличие эрозий на рентгенограммах или магнитно-резонансных томограммах (МРТ) в первые месяцы болезни;
- повышение СРБ > 0,6 мг/дл;
- повышение СОЭ > 28 мм/ч.

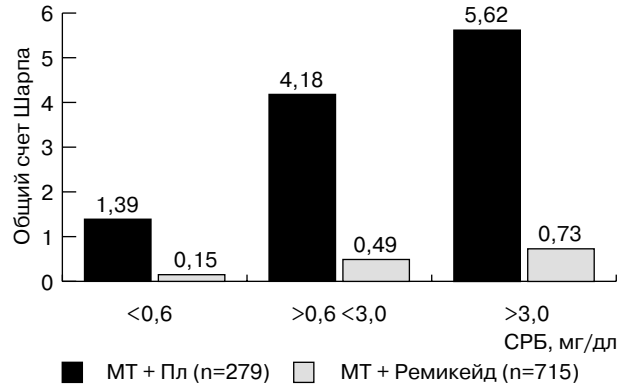
Отчетливый положительный опыт применения Ремикейда отмечен и при других ревматических заболеваниях. Лечение анкилозирующего спондилоартрита (АС) – трудная задача, как указано, в связи с отсутствием однозначно эффективных БПВП для лечения воспалительного спондилита – аксиального поражения (рис. 4) [22]. Поздняя диагностика, медленное прогрессирование необратимых изменений в позвоночнике [23, 24], отсутствие внедрения стандартных методов оценки эффективности лекарственной терапии в практику врачей при АС определяют формирование тяжелых вариантов этого заболевания [25]. По данным В.В.Бадюкина, стойкая нетрудоспособность наступает у больных АС через 15–16 лет от начала болезни (по данным зарубежных авторов, через 8–10 лет), а относительный риск летальных исходов возрастает по сравнению с общей популяцией на 50% [25, 26]. Еще в 2000 г. было проведено первое открытое испытание Ремикейда (трижды по 5 мг/кг через 2 и 6 нед после 1-й инфузии) у больных АС [27],

Рис. 2. Прогрессирование деструкции при терапии МТ и Ремикейдом + МТ [18].

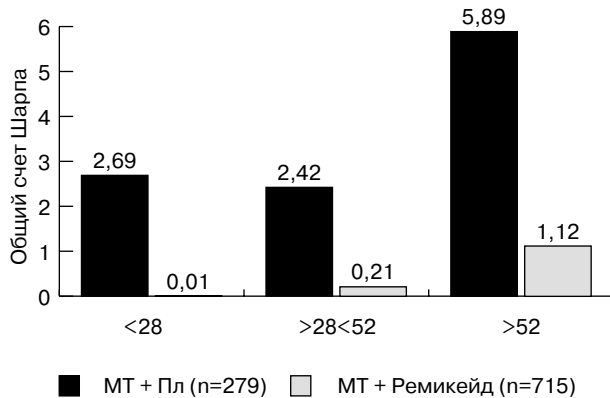
Увеличение счета Шарпа в зависимости от исходного счета по D. van der Heijde



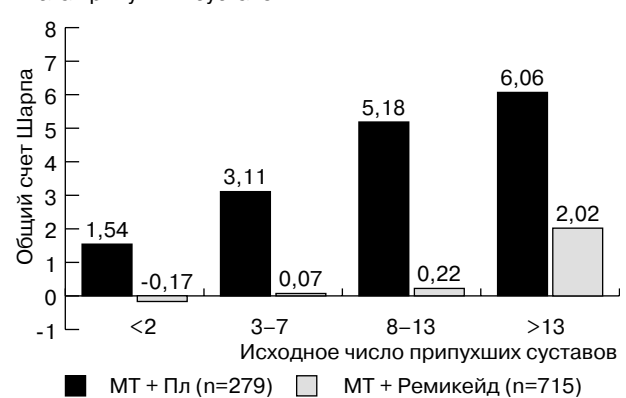
Увеличение счета Шарпа в зависимости от исходного СРБ



Увеличение счета Шарпа в зависимости от уровня СОЭ



Увеличение счета Шарпа в зависимости от исходного числа припухших суставов



Примечание. Пл – плацебо.

показавшее существенное (>50% по индексу BASDAI) улучшение у 9 из 10 больных с тяжелым АС. В последующем проведено много открытых и РКИ [22, 28–30]. По результатам этих и других исследований можно сделать заключение:

1. Ремикейд вызывает быстрое подавление активности АС по клиническим данным – индекс BASDAI (рис. 5), по данным МРТ (рис. 6) [35, 36] и сцинтиграфии [37].

2. При АС Ремикейд эффективен в виде монотерапии.

3. Эффективность терапии сохраняется длительно (до 5 лет наблюдения) (рис. 7, 8) [38–41].

4. Лечение Ремикейдом позволяет значительно улучшить функциональное состояние у больных поздним АС [41].

5. При раннем АС Ремикейд редуцирует воспаление в позвоночнике, илеосакральных сочленениях и предотвращает прогрессирование сакроилеита [42].

6. Ремикейд эффективен в отношении внесуставных проявлений АС.

7. Ремикейд хорошо переносится больными АС.

Хронический увеит является нередким внесуставным проявлением серонегативных спондилоартропатий, хотя может быть и изолированным заболеванием. Частота его при АС достигает 30–40% [43]. Клиницистам хорошо известно, что увеит часто имеет торпидный характер течения, приводя к резкому снижению остроты зрения, вплоть до слепоты. По результатам Европейского исследования Ремикейда (5 мг/кг каждые 8 нед до 46 нед) у 49 больных с хроническим увеитом (RESCU) в 50% случаев через 22 нед острота зрения увеличилась на 10 букв хотя бы на один глаз. Через 46 нед степень помутнения стекловидного тела уменьшилась у 58% (правый глаз) и 65% (левый глаз) больных ($p < 0,001$) [44]. При анализе данных 4 РКИ (2 по изучению инфликсимаба и 2 по изучению этанерцепта) и 3 открытых исследований были изучены частота хронического увеита и его обострений у 717 больных АС [45]. Среди больных, леченных инфликсимабом, передний увеит отмечался у 146 (35,6%) из 410 больных, среди

Таблица 1. Многофакторный анализ выявления быстропрогрессирующего РА (по результатам исследования ASPIRE) [16]

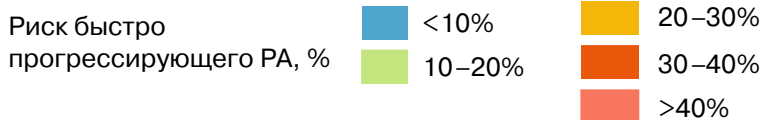
Исходный уровень СОЭ и СРБ	MT + плацебо (M, SD)	Инфликсимаб + MT (M, SD)	<i>p</i>
Высокий СРБ (>0,8 мг%) и высокая СОЭ*	4,71 SD 10,69 (n=152)	0,63 SD 6,76 (n=401)	<0,001
Высокий СРБ (>0,8 мг%) или высокая СОЭ	3,03 SD 8,68 (n=77)	0,26 SD 4,27 (n=207)	0,003
Нормальный СРБ (<0,8 мг%) и нормальная СОЭ**	1,81 SD 7,27 (n=49)	0,21 SD 3,18 (n=101)	Недостаточно

*Для мужчин более 15 мм/ч, для женщин более 20 мм/ч; **для мужчин менее 15 мм/ч, для женщин менее 20 мм/ч.

Рис. 3. Матричная модель предсказания быстро прогрессирующего РА [20].

ASPIRE: больные, не получавшие ранее базисной терапии, ранний РА

		Инфликсимаб + МТ			МТ-монотерапия				
Оценка ЧПС по 28 суставам	>17	8	11	14	33	40	47	≥3	СРБ (мг%)
	10–17	8	10	13	31	38	45		
	<10	7	9	12	29	35	42		
	>17	6	8	10	17	22	27	0,6–3	
	10–17	6	7	10	16	20	25		
	<10	5	7	9	15	19	23		
	>17	4	6	8	8	11	14	<0,6	
	10–17	4	5	7	7	10	12		
	<10	4	5	6	7	9	11		
		<80	80–200	>200	<80	80–200	>200		
		Уровень РФ, ЕД/мг			Уровень РФ, ЕД/мл				



Примечание. ЧПС – число припухших суставов.

получавших этанерцепт у 90 (29,3%) из 307 больных. В группе больных, получавших плацебо, частота обострений переднего увеита составила 15,6 на 100 пациентолет (95% ДИ 7,8–27,9), а среди получавших ингибиторы ФНО – 6,8 на 100 пациентолет ($p=0,01$). При этом частота обострений переднего увеита при лечении инфликсимабом была отчетливо меньше (3,4 на 100 пациентолет; 95% ДИ 1,1–8,0) ($p=0,005$ по сравнению с плацебо), чем при назначении этанерцепта (7,9 на 100 пациентолет; 95% ДИ 5,5–11,1) ($p=0,05$ по сравнению с плацебо). Оценка эффективности адалимумаба в открытом проспективном исследовании [46] показала уменьшение ча-

стоты обострений переднего увеита с 15 на 100 пациентолет (всего число пациентов – 1250) до 7,4 на 100 пациентолет $p<0,001$, что также уступает по эффективности инфликсимабу (рис. 9).

Вопрос отбора больных АС для биологической терапии также широко обсуждается, тем более что при меньшей длительности болезни эффект терапии лучше [47–49]. Рабочая группа ASAS [49] предложила критерии отбора больных для терапии ГИБП: 1) установка диагноза в соответствии с Нью-Йоркскими критериями; 2) отсутствие ответа на 2 и более нестероидных противовоспалительных препаратов; 3) сохранение активности по индексу BASDAI>4; 4) положи-

Рис. 4. БПВП и ингибитор ИЛ-1 (Анакинра) неэффективны при аксиальных проявлениях АС [31–34].

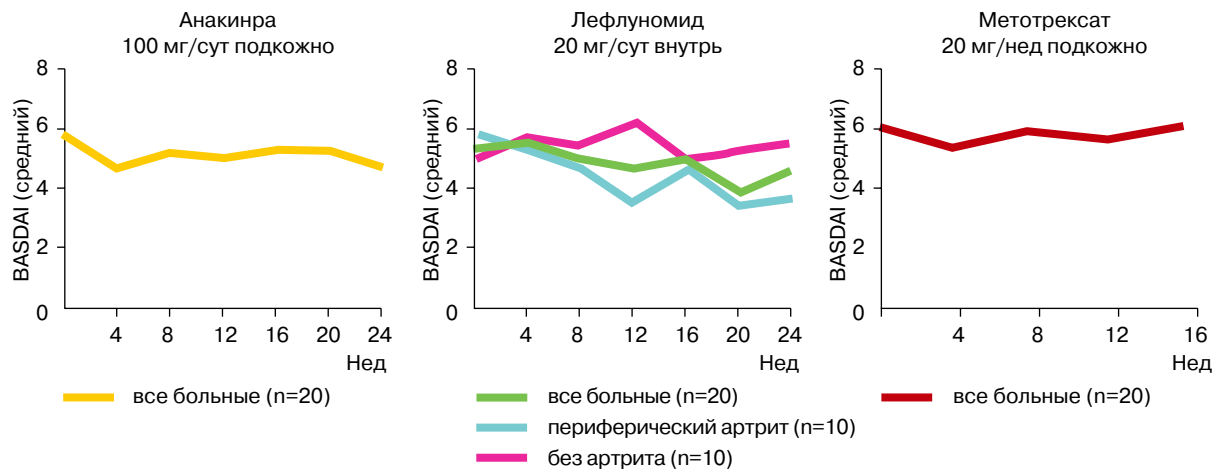
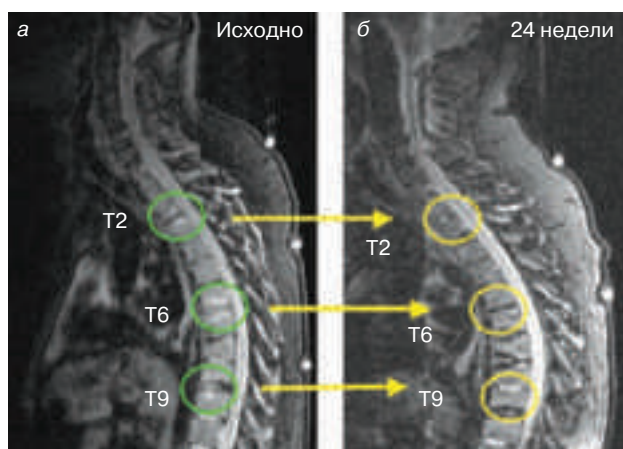


Таблица 3. Безопасность Ремикейда при ПА по данным исследований IMPACT и IMPACT 2 [51, 54]

Показатель	IMPACT				IMPACT 2 (24 нед)	
	I стадия (0–16 нед)		II стадия (16–50 нед)		плацебо	Ремикейд
	плацебо	Ремикейд	плацебо до 16-й нед с переходом на Ремикейд	Ремикейд		
Число больных	51	52	50	49	97	150*
Число НЯ, %	65	73	88	84	67	66,7
Число серьезных НЯ, %	2	2	12	16	6,2	8,7
Инфузионные реакции, %	10	8	14	8	6	7
Инфекции ВДП, %	9,8	1,9	23	14		10

Примечание. НЯ – нежелательное явление; ВДП – верхние дыхательные пути; *включая больных с переходом на Ремикейд после приема плацебо первые 16 нед.

Рис. 6. Воспаление позвоночника до и после лечения инфликсимабом [36]: Т1 томограммы с усилением гадолинием исходно (а) и через 24 нед (б).



вило 53 и 39% соответственно [54]. В соответствии с протоколом исследования через 16 нед пациентам, получавшим плацебо, также был назначен Ремикейд, что позволило к 50-й неделе достичь улучшения ACR50 у 42% и ACR70 у 34% больных. При лечении Ремикейдом у 85% больных ПА через год не отмечено рентгенологического прогрессирования деструкции [55]. В следующем исследовании с включением больных активным ПА (IMPACT 2) также было зарегистрировано к году лечения Ремикейдом клиническое улучшение ACR50 у 41% и ACR70 у 27% больных. Также у больных, получавших первые 16–22 нед плацебо, назначение Ремикейда позволило к 12 мес добиться сопоставимого улучшения с основной группой, соответственно у 43,4% ACR50 и у 25,3% ACR70. Зарегистрировано (табл. 2) отсутствие рентгенологического прогрессирования (отрицательный общий счет Шарпа в модификации D. van der Heijde) уже через 6 мес лечения Ремикейдом ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Но несмотря на сопоставимую через 1 год лечения клинико-лабораторную эффективность Ремикейда в обеих группах больных, более позднее его применение не привело к полному подавлению развития деструкции (см. табл. 2) [56]. При продолжении лечения Ремикейдом по 5 мг/кг каждые 8 нед через 2 года отмечено дальнейшее улучшение кожного синдрома (см. рис. 10) и сохранение клинико-лабораторного эффекта в отношении суставного синдрома.

Таким образом, результаты длительных исследований эффективности Ремикейда при псориазе и ПА показали:

- 1) быстрое развитие эффекта в отношении и кожного, и суставного синдрома в среднем через 14–16 нед [51–54];
- 2) нарастание клинико-лабораторного улучшения суставного синдрома в течение 1–2 лет [54, 57];
- 3) увеличение числа больных с улучшением кожного синдрома по мере пролонгирования лечения [52];
- 4) замедление прогрессирования деструктивного артрита уже за первые 6–12 мес лечения [56];
- 5) хорошую переносимость Ремикейда при ПА (табл. 3).

Критерии отбора больных ПА для терапии ГИБП пока не разработаны, предлагаются следующие параметры: наличие периферического артрита, несмотря на применение 2 БПВП, более 3 болезненных и/или припухших суставов (дактилит оценивается как 1 сустав); сочетание периферического артрита и аксиального поражения; активный кожный синдром [58]. При изолированном аксиальном поражении предлагается использовать критерии отбора, разработанные для АС.

Болезнь Крона (БК) – хроническое гранулематозное воспаление разных отделов кишечника, нередко протекает с развитием артралгий и артритов, спондилоартрита, узловатой эритемы, стоматита, иридоциклита. Тяжелые осложнения болезни (стриктуры с развитием непроходимости, межкишечные свищи и абсцессы) развиваются вследствие низкой эффективности существующих БПВП [59, 60]. Сульфасалазин, месалазин не эффективны при тяжелых вариантах БК и малоэффективны при среднетяжелых вариантах, даже при легком течении БК их эффективность сомнительна [61, 62]. Основными препаратами для лечения БК до последнего времени оставались ГК, но длительность их применения и подбор адекватной дозы ограничены большим числом побочных эффектов [59, 57, 63]. Эффективность цитостатиков также недостаточна при БК, эффект развивается медленно и у половины больных нередко осложнения терапии [59, 60]. Поэтому появление новых видов терапии БК является важным для клиницистов.

Высокая эффективность Ремикейда при БК и других воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) показана в многочисленных исследованиях [64–68], эффективность его выше, чем других ингибиторов ФНО- α (рис. 11) [69]. При этом купируются и суставные проявления БК. Было показано, что частота достижения ремиссии при БК достоверно выше ($p < 0,05$)

Рис. 7. Сохранение ответа (счет BASDAI) через 2 и 3 года [38, 39].

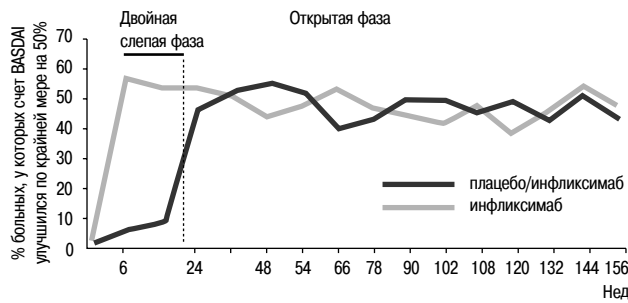
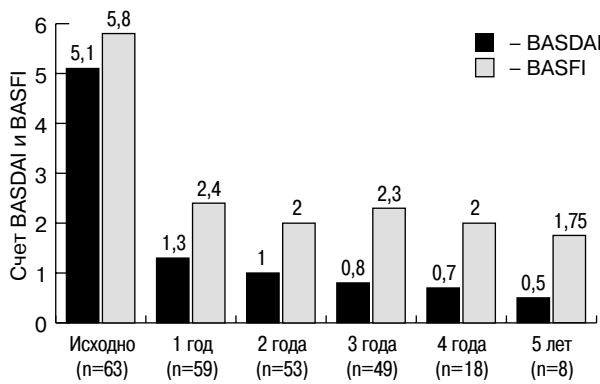


Рис. 8. 5-летние результаты терапии инфликсимабом 5 мг/кг каждые 8 нед у 63 больных АС [40].

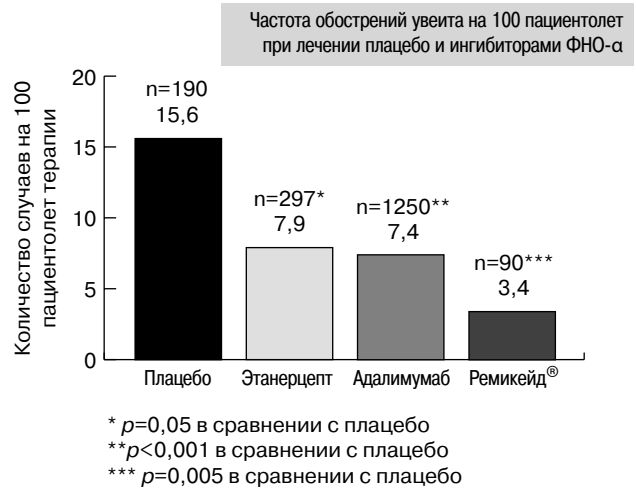


при регулярном назначении Ремикейда (на 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед) в дозах 5 и 10 мг/кг, чем назначение повторных инфузий препарата при уменьшении эффекта [70]. Эффект при БК развивается очень быстро (через 2–4 нед) [70] (рис. 12). Поскольку эффективность БПВП при БК резко снижается при рецидивах болезни, то развитие рецидива БК, по-видимому, следует рассматривать как прямое показание к назначению Ремикейда, поскольку другие ингибиторы ФНО-α при БК неэффективны (адалимумаб) либо уступают эффективности Ремикейда.

Общими предикторами эффективности ингибитора ФНО-α при серонегативных спондилоартропатии

Рис. 9. Ремикейд достоверно уменьшает частоту обострений переднего увеита [45,46].

В ходе применения Ремикейда отмечалось более чем на 50% меньше обострений (на 100 пациентолет), чем при использовании этанерцепта и адалимумаба.



ях считаются признаки воспаления в илеосакральных сочленениях, наличие периферического артрита, высокий уровень СРБ и СОЭ, более низкие показатели утраты функции, ранняя стадия болезни.

Среди ревматических болезней системные некротизирующие васкулиты следует отнести к числу наиболее тяжелых заболеваний, лечение которых требовало применения высоких доз алкилирующих цитостатиков (циклофосфамид) и ГК. При этом эффект развивался не более чем у 2/3 больных и лечение было сопряжено с большим числом выраженных побочных проявлений [71]. Длительных РКИ эффективности Ремикейда при системных васкулитах нет, оценку его возможностей проводили у больных, резистентных к высоким дозам циклофосфана и ГК [72–78], всего 59 больных. Ремикейд в этих тяжелых ситуациях приводил к ремиссии у 88–100% больных после 2–3 инфузии (рис. 13).

Таким образом, Ремикейд является высокоэффективным препаратом в лечении ревматических заболеваний, протекающих с развитием воспаления.

Рис. 10. Улучшение кожного синдрома при лечении ПА Ремикейдом [50, 54].



Исходно PASI=21,3

24 нед
PASI=0,9
улучшение на 96%

Улучшение PASI у больных со счетом 2,5 и более к началу лечения

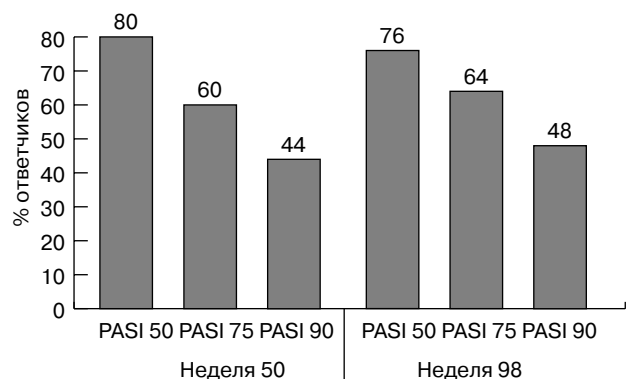


Рис. 11. Разная частота обострений ВЗК при лечении ингибиторами ФНО-α [61].

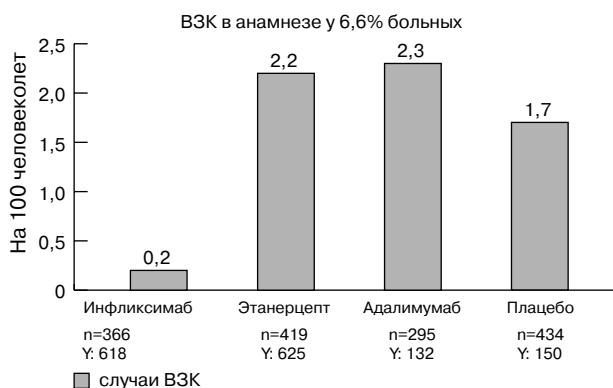
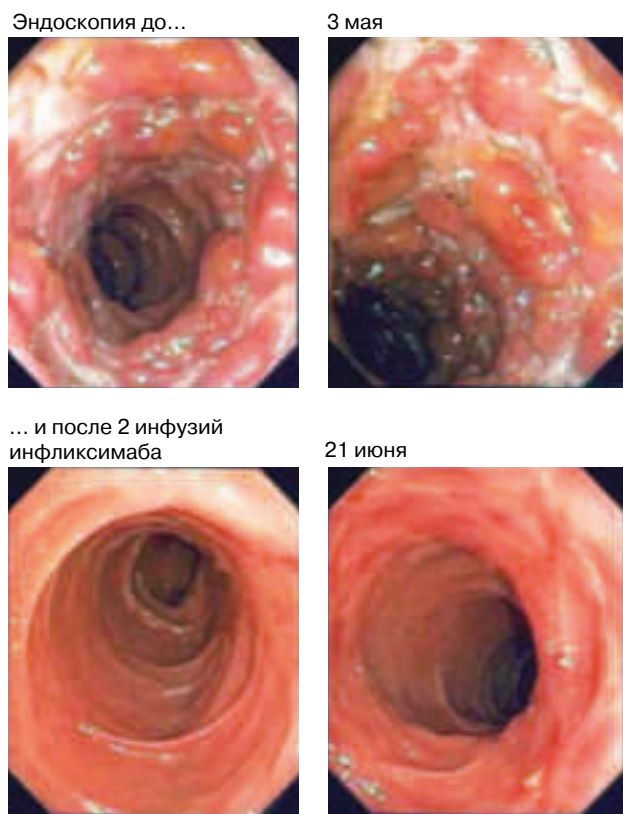


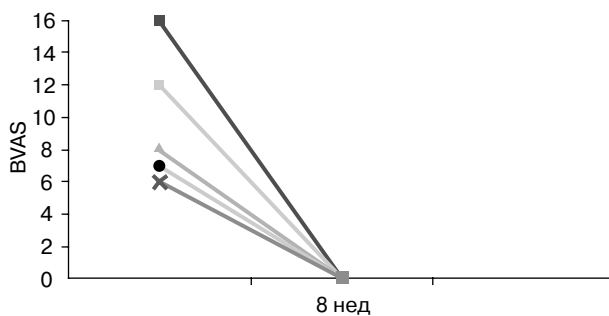
Рис. 12. Инфликсимаб: эндоскопические признаки быстрого заживления слизистой оболочки при БК [62].



Courtesy of P.Rutgeerts, 2002.

Особый интерес вызывает возможность Ремикейда улучшать клинко-лабораторные проявления вторичного амилоидоза. Вторичный амилоидоз, приводя к функциональной поломке внутренних органов, является основным осложнением ревматических воспалительных заболеваний, приводящим к смертельному исходу. Понятно, что в соответствии с эффектами ФНО-α (см. рис. 1) его ингибитор будет профилактизировать развитие вторичного амилоидоза, снижая выработку сывороточного амилоидного альбумина (САА) клетками печени. При развитии клинических и лабораторных признаков нарушения функции органов, в первую очередь почек, вследствие отложения масс амилоида Ремикейд, бы-

Рис. 13. Динамика индекса BVAS у 6 пациентов с резистентным к терапии циклофосфаном и ГК гранулематозом Вегенера [69].



*Доза Ремикейда – 2 мг/кг у 2 больных и 5 мг/кг у 4 больных.

стро подавляя активность основного заболевания (РА, АС), приводит к снижению суточной протеинурии, увеличению клубочковой фильтрации, а у ряда больных и к снижению концентрации креатинина в сыворотке крови. Такие случаи описаны в зарубежной литературе и наблюдались нами [79, 80]. Положительная динамика лабораторных параметров отмечается быстро – после 1–2 инфузий Ремикейда – у значительного числа больных (у 80% пациентов, по данным J.-E.Gottenberg и соавт. [80]). Однако отмена терапии Ремикейдом сопровождается быстрым ухудшением с нарастанием суточной протеинурии, снижением клубочковой фильтрации (иногда ниже уровня к началу терапии), повышением уровня азотистых шлаков в крови. Возможно, существует поддерживающая доза Ремикейда, которая способна длительно удерживать нарастание клинко-лабораторных проявлений вторичного амилоидоза, но этот вопрос на сегодняшний день не решен из-за малого количества наблюдений в мировой литературе.

В данном сообщении мы рассматриваем в основном вопросы лечебных возможностей Ремикейда при ревматических болезнях, не обсуждая подробно вопросы его переносимости. К настоящему времени накоплен большой клинический опыт лечения Ремикейдом, который указывает на хорошую переносимость препарата: небольшое число инфузионных реакций, единичные случаи развития синдромов, схожих с системными заболеваниями соединительной ткани или демиелинизирующими состояниями, отсутствие повышения частоты развития лимфом по сравнению с больными РА, не получавшими Ремикейд. Наиболее частыми осложнениями терапии Ремикейдом остаются инфекционные. Частота банальных инфекций при тщательном наблюдении больных невысокая, а частота тяжелых пневмоний не отличается от таковой при лечении цитостатиками [81]. Введение скрининга для выявления латентного туберкулеза позволило снизить частоту его развития на фоне лечения Ремикейдом и другими ГИБП до популяционного уровня [82].

Продолжение накопления опыта лечения больных с тяжелыми вариантами ревматических воспалительных заболеваний, высоким риском прогрессирования деструкции и утраты функции поможет в решении вопроса отбора больных для лечения Ремикейдом, выделения предикторов его эффективности и безопасности.

Литература

1. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 269–81.

2. Pincus T, Callaban L, Sale W et al. Severe functional decline, work disability and increased mortality in 75 rheumatoid arthritis patients studied over 9 years. *Arthr Rheum* 1984; 27: 864–72.
3. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P et al. Mechanisms of TNF α and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821–31.
4. Choy EH, Kassimos D, Kingsley G et al. The effect of engineered human anti-TNF antibody on interleukin-6 and bone markers in rheumatoid arthritis patients. *Arthr Rheum* 1995; 38 (Suppl.): S185.
5. Shingu M, Nagai Y, Isayama T et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitor (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 145–9.
6. Elliott M, Maini R, Feldmann M et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 341: 1105–10.
7. Elliott M, Maini R, Feldmann M et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 341: 1125–7.
8. Kavanaugh A, Cush J, St Clair E et al. Anti-TNF α monoclonal antibody treatment of rheumatoid arthritis with active disease on methotrexate: results of double-blind, placebo controlled multicenter trial. *Arthr Rheum* 1996; 39 (Suppl.): S123.
9. Kavanaugh A, Cush J, St Clair E et al. Anti-TNF α monoclonal antibody treatment of rheumatoid arthritis with active disease on methotrexate: results of open label, related dose administration following a single dose, double-blind, placebo controlled trial. *Arthr Rheum* 1996; 39 (Suppl.): S244.
10. Maini R, Breedveld F, Kalden J et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998; 41: 1552–63.
11. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. For the ATTRACT Study Group/ Infiximab (chimeric anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 345: 1932–9.
12. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for RA clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729–40.
13. Durez P, Nzeusseu Tukap A, Louverys BR et al. A randomized comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1069–74.
14. Maini R, Breedveld F, Kalden JR et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthr Rheum* 2004; 50: 1051–65.
15. Насонов Е.Л. Применение Инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М. 2005.
16. van der Heijde D.
17. Smolen JS, van der Heijde DMFM, St. Clair EW et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 702–10.
18. Mailleert JF, Combe B, Goupille P et al. The 5-yr HAQ-disability is related to the first year's change in the narrowing, rather than erosion score in patients with recent-onset rheumatoid. *Arthritis Rheum* 2004; 43: 79–84.
19. Vastesaeger N, Aletaha D, St. Clair W et al. Matrix risk model for prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl. II): 63.
20. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1141–21.

Полный список литературы – в редакции.

Лечение абзусной головной боли: применение препарата Катадолон (флупертин) в качестве альтернативного анальгетика

М.В.Наприенко, Е.Г.Филатова
Клиника головной боли и вегетативных расстройств академика А.Вейна, Москва

С ростом эффективности лекарственных средств сужается спектр их терапевтического действия и увеличивается риск осложнений лекарственной терапии. В среднем современная лекарственная терапия сопровождается осложнениями у 19–33% больных, до 8% людей госпитализируются по поводу лекарственных осложнений, у 2–3% с медикаментозными осложнениями неправильное лечение может закончиться летальным исходом.

В специализированных клиниках головной боли (ГБ) до 40% составляют пациенты с абзусной ГБ (АГБ), обусловленной злоупотреблением анальгетиками [1]. Термин АГБ происходит от английского слова «abuse» – злоупотребление. В Международной классификации голов-

ной боли II пересмотра ГБ при избыточном применении лекарственных препаратов (АГБ) была выделена в самостоятельную нозологию.

Особенности

Известно, что АГБ является 3-й по частоте среди всех видов головной боли, следуя за ГБ напряжения и мигренью [2]. Отличительными признаками ГБ при избыточном применении анальгетиков являются: хроническая ГБ, присутствующая на протяжении более 15 дней в месяц; ежедневное или каждый 2-й день применение анальгетиков на протяжении не менее 3 мес; ГБ билатеральная, давящая или сжимающая (непульсирующая); незначительной или умеренной интенсивно-

Таблица 1. Результаты лечения пациентов с АГБ (n=16)

	До лечения	Через 7 дней	После лечения
Количество приступов ГБ в месяц	24,4±6,3		9±5,7*
Количество приступов ГБ в неделю	6±4,2	3,6±1,54*	2±1,45*
Длительность приступов час/день	7,25±4	5,3±1,9	5,4±2,6
Количество принимаемых анальгетиков в месяц	24,5±6,1		8,8±0,89*
Количество принимаемых анальгетиков в неделю	8,1±3,2	3,5±1,6*	2±1,2*
Число дней приема анальгетиков, мес	21,25±4		7,8±2,3*
Интенсивность боли по ВАШ	6,5±0,7	6±0,3	5,38±0,9
Выраженность напряжения перикраниальных мышц, баллы	24,37±5,4		12,25±4,9*

*Здесь и в табл. 2, $p < 0,05$ – достоверная разница между подгруппами до и после лечения.

Таблица 2. Динамика показателей психометрического и анкетного тестирования при лечении Катадолон 300 мг/сут (n=16)

Показатель/баллы	До лечения	После лечения
Качество жизни	50,7±13,3	33±16*
Опросник СВД	30,6±13,46	19,8±9,9*
Шкала самооценки тревоги и депрессии HADS	16,7±6	13±8,5
Анкета нарушения сна	19,9±2	20,8±3,9
КБО		
• интенсивность боли	5,2±1,7	3,6±2,58
• интерференция боли	3,5±0,6	1,8±1,4
• поддержка близкого человека	5,3±0,88	5±0,9
• жизненный контроль	3,4±0,8	4,3±1,3*
• степень эмоционального страдания	4±0,7	3,55±1

сти; ГБ развивается или значительно ухудшается во время избыточного приема анальгетиков; она исчезает или возвращается к прежнему паттерну в течение 2 мес после прекращения приема анальгетиков (International Headache Society 2003).

АГБ возникает только у пациентов с первичной ГБ в анамнезе, причем при мигрени в 2 раза чаще, чем при ГБ напряжения. Если пациент, не страдающий ГБ, длительно и ежедневно принимает анальгетики, например по поводу ревматоидного полиартрита, то ГБ не возникает.

Из проведенных психологических исследований известно об изменениях депрессивно-тревожного характера, высоком уровне агрессии у пациентов с АГБ [3]. Причины, ведущие к злоупотреблению анальгетиками, остаются неясными; обсуждаются биологические и психологические факторы.

Данные о состоянии ноцицептивной и антиноцицептивной систем при АГБ, свидетельствующие о роли центральных и периферических механизмов в развитии болезни, крайне противоречивы. H.Diener [4] указывает на значительное повышение порогов ноцицептивного флексорного рефлекса, объясняя это механизмом деафферентации боли, что было подтверждено работой А.П.Феоктистова [5]. D.Kudrow [6] указывает на снижение порога ноцицептивного флексорного рефлекса, возникающее в результате того, что длительный прием обезболивающих препаратов приводит к угнетению эндогенных антиноцицептивных систем. Заболевание приводит к частой и длительной потере трудоспособности и значительным затратам на лечение [7].

Лечение

Лечение АГБ является сложной задачей. Существующие схемы лечения предполагают отмену абзусных анальгетиков, назначение симптоматической терапии и раннее начало профилактического лечения.

Препарат Катадолон является принципиально новым анальгетиком с нейропротективными свойствами и миорелаксирующим действием. Механизм дей-

ствия препарата отличается от широко используемых в клинической практике анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (антипростагландинный эффект), а также миорелаксантов. Катадолон является 1-м лекарственным препаратом из группы селективных открывателей нейрональных калиевых каналов (SNEPCO). Он способен селективно открывать ионные К-каналы, что приводит к стабилизации мембраны афферентных нейронов и препятствует передаче ноцицептивных стимулов и редукции мышечного напряжения, а также защищает нейроны от избыточного возбуждения. Катадолон обладает антагонистическим действием на N-метил-D-аспартат-рецепторы и способен как предотвращать хронификацию боли, так и редуцировать хроническую боль.

Проведенные зарубежные клинические исследования препарата показали его высокую эффективность при лечении острой, подострой и хронической боли на моделях миофасциальной боли, мышечно-скелетных болей в шее и спине, а также ГБ напряжения [8, 9].

Клиническое исследование

Цель: изучение эффективности Катадолона в лечении АГБ.

Задачи:

1. Исследование динамики клинической картины АГБ (частоты, интенсивности боли), а также психовегетативных нарушений и нарушений сна при лечении Катадолон.
2. Исследование миорелаксирующего эффекта Катадолона на напряжение перикраниальных мышц.
3. Исследование влияния Катадолона на качество жизни пациентов с АГБ.
4. Исследование влияния Катадолона на активность антиноцицептивных систем при АГБ.
5. Оценка клинической эффективности препарата.
6. Изучение нежелательных побочных эффектов препарата при лечении АГБ.



Материал

В исследование были включены 16 пациентов Клиники головной боли и вегетативных расстройств академика А.М.Вейна (г. Москва) со средней продолжительностью АГБ 10,5 года. Диагноз АГБ соответствовал критериям Международной классификации головных болей II пересмотра 2003 г. – приступы у пациентов отмечались за период не менее 3 мес, не менее 15 дней в месяц, в течение которых они принимали комбинированные анальгетики. Дополнительным критерием включения в исследование было прекращение приема психотропных препаратов, миорелаксантов за 7 дней до начала исследования. Все пациенты до включения в исследование были обследованы для исключения других видов ГБ.

Из исследования исключались пациенты с выраженной печеночной и почечной недостаточностью, наличием холестаза, беременные и кормящие матери, пациенты с миастенией, пациенты с повышенной чувствительностью к флупиртину.

Исследование пациентов проводилось до лечения, через 7 дней от начала приема препарата и после 28 дней лечения. Проводилась монотерапия Катадолон по 100 мг 3 раза в сутки. Дополнительный прием анальгетиков при недостаточном анальгетическом эффекте препарата регистрировался в дневнике ГБ. Через месяц после прекращения приема Катадалона проводился опрос пациентов с целью выяснения частоты ГБ и частоты приема анальгетиков.

Методы

1. Клинико-неврологическое обследование.
2. Для определения состояния мышц в соответствии с рекомендациями, данными в Международной классификации головной боли, использовалась пальпация мышц с дальнейшей оценкой выраженности напряжения перикраниальных мышц (лобная, височные, задние шейные, трапецевидные, кивательные) по 3-бальной шкале (0 – нет напряжения; 1 – слабое; 2 – среднее; 3 – выраженное).
3. Ведение дневников ГБ (регистрация частоты, длительности, интенсивности ГБ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), количество принимаемых анальгетических препаратов).
4. Комплексный болевой опросник (КБО).
5. Анкета выраженности вегетативных нарушений (анкета СВД).
6. Шкала самооценки тревоги и депрессии HADS.
7. Анкета клинической оценки качества ночного сна.
8. Анкета качества жизни.
9. Исследование состояния болевых систем с помощью метода ноцицептивного флексорного рефлекса для определения порога болевой чувствительности и порога рефлекса.

Исследование ноцицептивного флексорного рефлекса (J.Willer, G.Sandrini и соавт., 1993) проводилось на аппарате Keypoint Portable «Dantec» (Дания). При этом обследуемый находился в расслабленном положении сидя, его бедра и голени составляли угол 130°, стопа и голень – угол 90° (поза максимальной релаксации мускулатуры нижних конечностей), стимулирующие электроды располагались позади латеральной лодыжки на расстоянии 2 см друг от друга, катод – проксимальнее анода. Регистрирующие электроды помещались на брюшко короткой головки двуглавой мышцы бедра (активный) и сухожилие этой мышцы (референтный). Заземляющий электрод помещался посередине между стимулирующими и регистрирующими электродами. Стимуляция производилась пачками (трендами) прямоугольных электрических импульсов общей длительностью 20 мс, с внутренней частотой 300 Гц и длительностью каждого импульса 1 мс. Пачки подавались в нерегулярном порядке с интервалом 15–20 с. Исследование начинали с малых по интенсивности стимулов

4 эффекта SNEPCO*:

- Обезболивает
- Нормализует повышенный мышечный тонус
- Обеспечивает нейропротекцию
- Предотвращает хронизацию боли

Боль гложет?

Катадолон®
поможет!



Регистрационное удостоверение П № 015611/01

Катадолон®

ФЛУПИРТИН

Форма выпуска: капсулы 100 мг № 10, 30, 50

Единственный анальгетик с миорелаксирующим эффектом

(* Selective **NE**uronal **P**otassium **C**hannel **O**penner — селективный активатор калиевых каналов нейронов)



A member of the Teva Group

За дополнительной информацией обращаться:
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, БЦ «Конкорд»
тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35/36
E-mail: info@teva.ru, интернет: www.teva.ru

Таблица 3. Динамика показателей ноцицептивного флексорного рефлекса у больных с хронической ГБ напряжения при лечении Катадолоном 300 мг/сут

Показатель	До лечения	После лечения
ПБ	5,6±1	6,7±1,8*
ПР	6,5±1,6	7,9±0,95*
Коэффициент ПБ/ПР	0,86±0,1	0,86±0,19

Примечание. ПБ – порог боли, ПР – порог рефлекса.

(0,5 mA) и постепенно увеличивали их интенсивность до появления мышечных ответов RII (латентность 40–70 мс) и RIII (порог ноцицепции – латентность 90–130 мс). При этом регистрировали субъективный болевой порог (СБП) – минимальное значение электрического тока, при котором исследуемый указывал на появление локализованной острой боли в области расположения стимулирующих электродов, и порог появления RIII компонента ноцицептивного флексорного рефлекса (ПНФР). Высчитывали коэффициент соотношения между СБП и ПНФР (СБП/ПНФР).

10. Анкета субъективной оценки пациентом эффективности лечения.

11. Анкета регистрации нежелательных побочных эффектов.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы STATISTICA for Windows. Применялись параметрические и непараметрические методы статистического анализа (Стьюдента, Уилкоксона, Манна–Уитни). При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ($p < 0,05$).

Результаты

До лечения клинические характеристики пациентов соответствовали характеристикам больных с АГБ (табл. 1). Средний возраст больных составил 38±6 лет, в исследованной группе были 15 женщин и 1 мужчина. У всех пациентов в анамнезе была эпизодическая ГБ напряжения. У пациентов отмечалось 24,4±6,3 приступа ГБ в месяц, в среднем 7±4,2 приступа в неделю, длились приступы 7,25±4 ч в день, интенсивность боли по ВАШ составляла 6,5±0,7 балла, у всех пациентов отмечалось значительное напряжение перикраниальных мышц – 24,37±5,4 балла, при этом все пациенты злоупотребляли анальгетическими препаратами, среднее количество которых составляло 24,5±6,1 в среднем за 21,25±4 дня в месяц и 8,1±3,2 таблетки анальгетиков в неделю. Чаще всего пациенты злоупотребляли приемом комбинированных анальгетиков пенталгином и седалгином.

Заболевание протекало до лечения достаточно тяжело: отмечалось значительное снижение качества жизни и составляло 50,7±13,3, были выражены вегетативные расстройства 30,6±13,46 балла (у здоровых количество баллов по опроснику СВД не превышает 25), самооценка тревоги и депрессии HADS составляла 16,7±5,9, что соответствовало выраженной тревоге и депрессии, были выражены нарушения сна 18,9±2, по данным КБО интенсивность боли составляла 5,2±1,7, интерференция боли 3,5±0,6, поддержка близкого человека 5,3±0,88, жизненный контроль 3,4±0,8, степень эмоционального страдания 3,55±1 (табл. 2).

Все показатели ноцицептивного флексорного рефлекса до лечения были значительно снижены: порог боли 5,6±1, порог рефлекса 6,5±1,6 и коэффициент 0,86±0,19.

За 7 дней лечения препаратом Катадолон у пациентов в среднем было 3,6±1,54 приступа головной боли, что было достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем до лечения – 7±4,2. Пациенты принимали достоверно ($p < 0,05$) меньшее количество анальгетических препаратов 3,5±1,6, чем до лечения 8,1±3,2.

Таким образом, с помощью приема Катадолона уже за 1-ю неделю лечения удалось достоверно сократить число приступов ГБ, а также достоверно уменьшить количество применяемых для купирования приступов анальгетических препаратов.

После окончания курса лечения все клинические показатели достоверно ($p < 0,05$) улучшались, а именно: снижалось количество приступов в месяц, уменьшалось количество принимаемых анальгетических препаратов, снижалось напряжение в перикраниальных и шейных мышцах. По данным психометрического и анкетного тестирования, при лечении Катадолоном было получено достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей качества жизни, опросника СВД, интенсивности боли и жизненного контроля.

Таким образом, эффективность препарата Катадолон несомненна, полученные результаты свидетельствуют об анальгезирующем и миорелаксирующем действии Катадолона, а также о выраженной эффективности при отмене абзусных препаратов, что облегчает период отмены анальгетических препаратов и дает возможность постепенно сократить их количество.

Препарат хорошо переносится пациентами. Только 2 человека отметили возникновение побочных эффектов, таких как легкая преходящая слабость в начале приема препарата в течение 1 сут, и у 1 пациента было отмечено расстройство стула также в течение 1-го дня приема препарата. Пациенты давали преимущественно хорошую и отличную оценку результатам лечения.

Заключение

Лечение АГБ – сложная задача, однозначного решения по преодолению медикаментозной зависимости до сих пор не принято. Все авторы сходятся в одном: в основе любого курса лечения должна лежать полная отмена всех препаратов, злоупотребление которыми привело к АГБ. Профилактическое лечение является мало эффективным при продолжении злоупотребления.

Период отмены абзусных анальгетиков является наиболее ответственным и сложным этапом лечения. Полная резкая отмена абзусного анальгетика, как правило, вызывает усиление болевого синдрома, поэтому с целью его уменьшения рекомендуют назначать альтернативные анальгетические лекарственные средства, которые не использовались ранее в лечении, с частотой не более 2 раз в неделю, – препараты эрготамина, дигидроэрготамина, суматриптана, золмитриптана, НПВП или простых анальгетиков без комбинации их с барбитуратами, транквилизаторами или опиатами. Н.Диенг были выделены мероприятия, необходимые для проведения отмены абзусных препаратов: использование альтернативного анальгетика, симпоматическая терапия, позитивный настрой больного на лечение, помощь близких.

Симпоматическая терапия включает применение по необходимости противорвотных средств, проведение регидратации и дезинтоксикации.

Наряду с полной одномоментной отменой абзусного анальгетика в амбулаторной практике используется также постепенная отмена – сначала сокращение количества абзусного препарата в сутки, затем числа дней приема. Такой метод является, несомненно, более длительным и менее эффективным.

Важное значение при терапии АГБ имеет раннее начало профилактического лечения. Чаще всего с этой целью используются антиконвульсанты, антидепрессанты и миорелаксанты.

Таким образом, очевидно, что лечение АГБ включает в себя назначение большого числа лекарственных препаратов, что в условиях АГБ ухудшает ситуацию, так как часто ведет к развитию осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и усугублению эмоциональных расстройств. Поиск альтернативных способов лечения АГБ даст возможность преодолеть указанные трудности.

Катадолон открывает новые возможности в решении проблемы и может рекомендоваться как *анальгетик выбора при АГБ*, так как обладает отличным от всех известных анальгетиков механизмом действия и не вызывает привыкания.

Результаты, полученные при использовании Катадолона в лечении АГБ, показали его высокую эффективность.

Уже на 1-й неделе лечения статистически значимо отмечалось снижение числа приступов ГБ, что для пациентов, страдающих хронической болью, чрезвычайно важно, так как вселяет надежду на выздоровление. В результате проведенного лечения были получены достоверные изменения в частоте, продолжительности и интенсивности ГБ, а также, что наиболее важно, почти в 2 раза снизилось количество принимаемых анальгетиков. ГБ из хронической перешла в инициальную эпизодическую форму.

Таким образом, можно говорить о способности Катадолона препятствовать хронизации боли, а при уже сложившемся хроническом процессе – его способности «стирать» болевую память. Период отмены абзусных препаратов протекал безболезненно, что при лечении другими лекарственными средствами составляет наибольшую трудность.

Кроме того, достоверно снизились напряжение в пекрираниальных и шейных мышцах, показатели снижения качества жизни с $50,7 \pm 13,3$ до лечения и до 33 ± 16 после лечения. Было получено повышение порогов болевой чувствительности с $5,6 \pm 1$ до лечения и до $6,7 \pm 1,8$ после лечения и порога рефлекса до $7,9 \pm 0,95$ (до лечения $6,5 \pm 1,6$), что свидетельствует об усилении активности антиноцицептивной системы, играющей ведущую роль в патогенезе АГБ. Показано анальгетическое и миорелаксирующее действие Катадолона у больных с АГБ.

Через месяц после отмены Катадолона 11 пациентов отметили сохранение положительного эффекта – приступы ГБ отмечались 1–2 раза в месяц и купировались простыми анальгетиками; 2 пациента продолжили прием Катадолона еще на 1 мес, также с эффектом; с остальными 3 пациентами связаться не удалось.

Учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость Катадолона, его можно рекомендовать в качестве альтернативного анальгетика для облегчения периода отмены у пациентов, злоупотребляющих анальгетическими средствами. В настоящем исследовании получены первые обнадеживающие результаты.

Литература

1. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache – clinical features and management. *Headache* 1986; 26: 317.
2. Rapoport AM, Sheftell FD. Pharmacological Treatment of Headache. In: AM.Rapoport and FD.Sheftell (Eds.), *Headache Disorders: A Management Guide for Practitioners*. W.B.Saunders, Philadelphia, PA. 1999; 77–99.
3. Schnider P, Aull S, Feucht M. Use and abuse of analgesic in tension-type headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 162–7.
4. Diener HC. Managing ergotamine and analgesic overuse. *Teaching course: managing difficult headache. 3rd Congress of the European Federation of Neurological Societies. Seville, September 19–25, 1998.*
5. Феоктистов А.П., Филатова Е.Г., Вейн А.М. Абузусная головная боль. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*. 1999; 12: 58–61.
6. Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol* 1982; 33: 335–41.
7. Cull RE, Wells NE, Moiechevich ML. The economic cost of migraine. *Br J Med Econ* 1992; 2: 81–91.
8. Million R, Finlay BR, Whittington JR. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Curr Med Res Opin* 1984; 9: 204–12.
9. Mueller-Schwefe G. (Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarket surveillance study). *Forstschr Med Orig* 2003; 121 (1): 11–8.

Велафакс® МВ

венлафаксин медленного высвобождения

Сбалансированный
антидепрессант
с комбинированным
механизмом действия

Удобен в применении



Уверенность в успехе
терапии депрессии
любой степени тяжести.

TEVA

A member of the Teva Group

За дополнительной информацией обращаться:

119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, БЦ «Конкорд»

тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35/36

E-mail: info@teva.ru, интернет: www.teva.ru

Правила представления и оформления статей для публикации в изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика»

I. Общие требования

1. Статья должна соответствовать профилю и уровню научных публикаций издания (журнала).
2. К рассмотрению принимаются статьи, направленные в редакцию на любом электронном носителе (дискета, CD, DVD, флеш-диск) или по электронной почте: **media@con-med.ru**
3. Присланные материалы (статьи, электронные носители) редакцией не возвращаются.
4. Язык статей – русский.
5. Титульный лист должен содержать, помимо названия статьи, фамилию, имя и отчество автора/авторов, ученую степень, звание, должность и место работы, а также – контактную информацию (почтовый адрес с индексом, телефон, адрес электронной почты).
6. Статья представляется в виде одного файла текстового редактора MS Word (doc; rtf). Объем текста не должен превышать 30 000 знаков. Рекомендуемые шрифты: Times New Roman, Arial. Размер шрифта 12 пт., междустрочный интервал 1,5.
7. Основной текст автору рекомендуется разбить на подразделы (с подзаголовками).
8. Таблицы оформляются средствами MS Word непосредственно в тексте статьи и должны иметь тематические заголовки.
9. Рисунки, фотографии и любые другие графические материалы, используемые в статье, представляются каждый в отдельном файле (наименование файла должно соответствовать ссылке на него в статье). Иллюстрации, встраиваемые в текст, должны быть выполнены в формате JPEG, PPT. Ко всем изображениям автором даются подрисуночные подписи, включающиеся в файл с авторским текстом.
10. По умолчанию, графические материалы печатаются в черно-белом исполнении. При наличии возможности – в цвете. Качество рисунков должно обеспечивать возможность их полиграфического воспроизведения без дополнительной обработки. Нумерация графических материалов производится арабскими цифрами.
11. Список использованной литературы/использованных источников (при включении в список электронных ресурсов) оформляется в соответствии с принятыми стандартами и выносится в конец статьи. Список должен быть ограничен основными источниками (рекомендуется не более двадцати). Источники приводятся в алфавитном порядке (русский, другие языки). Отсылки к списку в основном тексте даются в квадратных скобках.
12. Статьи публикуются при положительном решении редакции. Автор может получить мотивированный отказ в публикации от главного редактора журнала по телефону или электронной почте.
13. Очередность публикации статей определяется редакцией.
14. Авторы несут ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.
15. Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.
16. Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, вызванный публикацией статьи.
17. Редакционный совет оставляет за собой право на редактирование статей с сохранением авторского варианта научного содержания.
18. Научные статьи на усмотрение редакции могут быть подвергнуты независимой экспертизе (рецензированию). Рецензенты – специалисты ведущих российских медицинских учреждений/университетов, доктора медицинских наук.
19. За публикацию рукописей плата не взимается. Авторские гонорары не выплачиваются.
20. Редакция вправе повторно опубликовать статью в других изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика».

II. Требования к материалам, представляемым авторами для публикации в изданиях ООО «Издательский холдинг «Медиа Медика», входящих в список ВАК

В дополнение к приведенным выше требованиям автору необходимо представить:

- краткую аннотацию статьи на русском и английском языках;
- перечень ключевых слов на русском и английском языках.

В конце статьи обязательно приведение полного библиографического списка использованных материалов, оформление которого должно соответствовать ГОСТ 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка.

Общие требования и правила составления».

В случае несоответствия указанным требованиям, редакция оставляет за собой право отказать автору/авторам в публикации статьи.

Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в научно-практических мероприятиях Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова

28 – 29 января 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Рахмановские чтения «ДЕРМАДРОМЫ»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Дерматовенерология: диагностика и лекарственная терапия»

Организаторы: Кафедры кожных и венерических болезней
лечебного факультета.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8.

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

29 – 30 марта 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Лабораторное обеспечение стандартов медицинской помощи»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Лабораторная медицина - 2010»

Организаторы: Кафедра клинической лабораторной диагностики РМАПО,

Лаборатория проблем клинико-лабораторной диагностики

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8.

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

26 – 27 мая 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

**«Актуальные вопросы профилактики, диагностики и
лечения туберкулеза»**

Организаторы: Научно-исследовательский институт
фтизиатрии и туберкулеза.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8.

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

27 – 30 сентября 2010 г.

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ ДНИ
ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЫ РОССИИ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**«Лабораторная наука - практика:
первое десятилетие XXI века»**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Интерлабдиагностика — 2010»

Организаторы: Лаборатория проблем клинико-лабораторной
диагностики НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8.

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

14 – 15 октября 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Лучшая диагностика и научно-технический прогресс»

Организаторы: Кафедры лучевой диагностики и терапии.

Место проведения: Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1.

ЦКК ММА им. И.М. Сеченова.

14 – 15 октября 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕННАЯ

120-ЛЕТИЮ КЛИНИКО-ПЕРВЫХ МЕДИЦИН

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

**«120 лет Московской школы неврологии:
прошлое и будущее»**

Организаторы: Кафедры нервных болезней лечебного факультета.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8.

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

19 – 22 октября 2010 г.

VII СЪЕЗД НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ РОССИИ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«НЕФРОЛОГИЯ - сегодня»

Организаторы: Кафедры нефрологии и гемодиализа ФГПФОВ.

Место проведения: Москва, ул. Рухомини, д. 11, стр. 4.

27 – 28 октября 2010 г.

VI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Молекулярная медицина и биобезопасность»

Организаторы: НИИ молекулярной медицины.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2. Ресторан

ММА им. И.М. Сеченова.

02 – 03 ноября 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

**«Вегетативные расстройства в клинике нервных и
внутренних болезней»**

Организаторы: Отдел патологии вегетативной нервной системы

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8.

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

11 – 12 ноября 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**«Актуальные вопросы дерматовенерологии. Новые
лекарственные препараты в практике дерматовенеролога»**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

**«Новые лекарственные препараты в практике
дерматовенеролога»**

Организаторы: Кафедры кожных и венерических болезней ФГПФОВ.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8.

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

18 – 19 ноября 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**«Совершенствование педиатрической практики.
От простого к сложному»**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

**«Новые лекарственные препараты в педиатрии, питании
и стрессах у детей до 14 лет»**

Организаторы: Кафедры детских болезней.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8.

НИЦ ММА им. И.М. Сеченова.

24 – 25 ноября 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕННАЯ 90-ЛЕТИЮ ИНСТИТУТА

МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ И ТРОПОПИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ им. Е.И. Мазуровского

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Актуальные проблемы паразитарных болезней»

Организаторы: Институт медицинской паразитологии и тропической
медицины им. Е.И. Мазуровского.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8, НИЦ ММА

им. И.М. Сеченова.

09 декабря 2010 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

**«Новое в гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии
«Василенковские чтения»**

Организаторы: Сектор висцеральной гастроэнтерологии НИЦ ММА

им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Москва, ул. Трубевская, д. 8, НИЦ ММА

им. И.М. Сеченова.

М М А
МОСКОВСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА



Вышел в свет XI выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (ФРЛ).

Издание выпускается ежегодно с 2000 г. под редакцией главного внештатного специалиста терапевта Минздрава-соцразвития России академика РАМН Чучалина А.Г.

Успех, который сопровождает ФРЛ, основан на высоком профессиональном уровне информации, излагаемой в издании. Формулярная система в России стала развиваться под влиянием медицины, основанной на доказательствах. Ведущие ученые страны живо откликнулись на создание российского варианта глобальных информационных изменений. Ежегодно накапливается научная информация, дополняющая наши представления о

диагностическом и лечебном процессе при социально значимых заболеваниях, что требует от экспертов современного подхода к написанию разделов Руководства.

ФРЛ содержит 22 главы, в которых представлена объективная современная информация по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС). В Приложениях изложены особенности применения ЛС при наличии хронических заболеваний печени и почек, при беременности и кормлении грудью, представлены сведения о возможном взаимодействии лекарств, рациональном лечении пневмоний, анемий, заболеваний в стоматологии и другие вопросы. В Руководстве приведены только ЛС, включенные в «Государственный реестр лекарственных средств». Указаны препараты перечня «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», а также перечня «Лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».

ФРЛ рассчитано в первую очередь на врачей первичного звена. Значительная часть учреждений здравоохранения, оказывающих догоспитальную медицинскую помощь, широко и с большой эффективностью использует ФРЛ в своей повседневной работе.

Руководство будет также интересно для практикующих врачей всех специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей и студентов медицинских вузов, интернов, аспирантов и ординаторов.

Форма заявки на приобретение и квитанция размещены на сайте <http://www.medlife.ru>.

Календарный план мероприятий для медицинских работников на 2010 год

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер.,2

I полугодие 2010

- 31 марта** *Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины*
Руководители: Профессор А.С.Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ММА им. И.М.Сеченова Росздрава; Член-корреспондент РАМН Г.З.Пискунов, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ
- 14 апреля** *Новые подходы к лечению психических заболеваний*
Руководитель: Академик РАМН А.С.Тиганов, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, главный психиатр МЗиСР РФ, директор ГУ НЦПЗ РАМН
- 21 апреля** *Перинатальная патология у детей, связанная с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом во время беременности и родов*
Руководитель: Профессор А.С.Петрухин, заведующий кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ
- 28 апреля** *Современные аспекты диагностики и лечения аллергических заболеваний*
Руководитель: Профессор Л.А.Горячкина, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии РМАПО Росздрава
- 19 мая** *Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза*
Руководитель: Профессор С.А.Чорбинская, главный специалист по семейной медицине и гериатрии ГМУ Управления делами Президента Российской Федерации, заместитель директора по учебной работе, заведующая кафедрой семейной медицины УНМЦ Управления делами Президента Российской Федерации
- 26 мая** *Сердечная недостаточность. Школа ВНОК*
Руководители: Профессор С.Н.Терещенко, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ Росздрава; Профессор Б.А.Сидоренко, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ
- 2 июня** *Современные принципы диагностики, лечения и реабилитации женщин с доброкачественными опухолями внутренних половых органов*
Руководитель: Академик РАМН Л.В.Адамян, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ
- 9 июня** *Новое в диагностике, лечении и профилактике гепатитов*
Академик РАМН Н.А.Мухин, заместитель главного терапевта ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой терапии и профессиональных заболеваний ММА им. И.М.Сеченова
- 23 июня** *Диагностика, лечение и профилактика гинекологических заболеваний*
Председатель: Профессор В.Н.Прилепская, заместитель директора по научной работе ГУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова

Издательство «Медиа Медика»



«Специальное МедиаМедика»
 • для practitioners врачей
 • 12 номеров в год
 • особый номер посвящен различным разделам медицины
 • тираж 15 000 экз.



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



«Гинекология»
 • для врачей-гинекологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор В.И. Пилипенко
 • тираж 25 000 экз.



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



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



«Кардиологический вестник»
 • для кардиологов
 • 2 номера в год
 • гл. редактор С.М. Чалов
 • тираж 1 000 экз.



Хирургия – 2 номера



Педиатрия – 4 номера



Внутренние органы дыхания – 3 номера



Гастроэнтерология – 2 номера



Дерматология – 4 номера



Неврология – 2 номера

Присоединяя к журналу «Специальное МедиаМедика», вы получаете приложения по следующим специальностям:

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



«Психиатрия и психофармакотерапия»
 • для психиатров и психофармакологов
 • 3 номера в год
 • гл. редактор П.В. Жорданов
 • тираж 15 000 экз.



«История педиатрии и педиатрической науки»
 • для педиатров и историков
 • 4 номера в год
 • самый старый журнал по педиатрии (с 1886 г.)
 • тираж 10 000 экз.



«Психические расстройства в общей педиатрии»
 • для педиатров и психиатров
 • 4 номера в год
 • гл. редактор проф. А.Б. Скорняков
 • тираж 10 000 экз.



«Системная гипертензия»
 • для кардиологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.З. Чалов
 • тираж 20 000 экз.



«Участковый Терапевт»
 • для терапевтов поликлиник
 • 3 номера в год
 • тираж 35 000 экз.



«Участковый Педиатр»
 • для педиатров
 • 4 номера в год
 • тираж 35 000 экз.



«Специальное Провизорум»
 • для провизоров, работающих по аптекам России
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



«Первостольник (фельдшер)»
 • для фельдшеров и фельдшерок
 • 12 номеров в год
 • тираж 10 000 экз.



Spa-Salon
 • для специалистов beauty-сферы
 • 4 номера в год
 • тираж 20 000 экз.



«Массаж. Эстетика тела»
 • для профессиональных массажистов
 • 4 номера в год
 • тираж 20 000 экз.



Dental Tribune
 Специализированная газета (ежедневный выпуск)
 • для стоматологов
 • 5 номеров в год
 • гл. редактор Л.А. Валиев
 • тираж 15 000 экз.



DATA
 Газета, посвященная актуальным медицинским вопросам и дифференциальной диагностике
 • для врачей различных специальностей