

НЕВРОЛОГИЯ ^{№2} 2010

РЕВМАТОЛОГИЯ

**Терапевтическая реперфузия:
условия, возможности, эффективность**

**Проблемы лечения и реабилитации больных
с церебральным инсультом**

**Нарушение мозгового кровообращения у детей
и подростков: причины и особенности**

**Стратегия помощи пациенту при остром
и хроническом болевом синдроме**

Патогенетическая терапия остеопороза

**Агонисты рецепторов дофамина:
проблема эквивалентности доз при смене
лекарственного препарата**

**Безопасность и переносимость нестероидных
противовоспалительных препаратов**

Симптом-модифицирующая терапия остеоартроза

**Алиментарная и гормональная коррекция
метаболических нарушений при ревматоидном
артрите**

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 №2 (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.
Рег. номер: ПИ № ФС77-25114

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

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журналах или
на сайте издательства, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. ©2010 «Медиа Медика»

Для лечения начальных и развернутых стадий
болезни Паркинсона

В ритме С ЖИЗНЬЮ




Мирапекс[®]

таблетки прамипексола

Контроль движения и даже больше

СОДЕРЖАНИЕ

Острая неврология

Системный медикаментозный тромболизис в лечении пациентов с ишемическим инсультом

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова,
М.А. Лоскутников, М.В. Глебов, А.А. Никонов,
Т.А. Болотова, Э.А. Суслина 4

Нарушения мозгового кровообращения у детей и подростков

В.М. Делягин, Н.С. Зотова, М.Б. Мельникова,
Б.Ю. Коновалов, А.У. Уразбагамбетов 9

Окислительный стресс у больных с мозговым инсультом

М.Ю. Мартынов, А.Н. Ясаманова,
Т.И. Колесникова, И.А. Щукин, В.И. Чубыкин,
А.П. Глухарева, С.А. Авдеев 14

Болевые синдромы

Лечение острой боли в поясничной области спины

В.И. Шмырев, С.М. Крыжановский 17

Нейропатический болевой синдром: возможности применения прегабалина

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов 21

Альгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине

А.Б. Данилов, Т.Р. Жаркова, Л.Т. Ахметджанова 26

Практическая ревматология

Симптом-модифицирующая терапия остеоартроза: возможности Кетонала ДУО

Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова 30

Алиментарная и гормональная коррекция метаболических нарушений при ревматоидном артрите

А.В. Погожева, Е.Ю. Погожева 35

Пресс-релиз проекта

«Ревматологическая медсестринская служба» 41

Рациональная фармакотерапия

Реальная клиническая практика: насколько оправдано назначение генериков

Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская 42

Агонисты дофаминовых рецепторов и проблема эквивалентности доз

Е.А. Катунина 46

Новые данные по безопасности НПВП: осложнений меньше, чем мы думали раньше

А.Е. Каратеев 49

Нейрореабилитация

Тревожно-депрессивные расстройства в восстановительном периоде ишемического инсульта

П.П. Калинин, В.В. Назаров, М.Н. Улитина 57

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
Э.А. Суслина

А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Редакционный совет журнала Consilium Medicum по ревматологии

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

Системный медикаментозный тромболизис в лечении пациентов с ишемическим инсультом

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, М.В. Глебов, А.А. Никонов, Т.А. Болотова, З.А. Суслина
Научный центр неврологии РАМН, Москва

Результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждено, что терапевтическая реперфузия – устранение или растворение тромба, вызвавшего закупорку сосуда головного мозга, наиболее эффективна в первые минуты/часы развития ишемии мозга, когда большая часть выявляемых при помощи методов нейровизуализации изменений носит обратимый характер, а каскад ишемических изменений находится на своей начальной стадии снижения мозгового кровотока. В последние годы получила развитие концепция «окна терапевтических возможностей» – периода времени, непосредственно следующего за возникновением инсульта. В этот период проведение адекватной терапии может уменьшить степень повреждения мозга и улучшить исход инсульта. Основной мишенью воздействия является остающаяся жизнеспособной в зоне ишемии ткань мозга, так называемая область «ишемической полутени» (пенумбра). Ее существование обусловлено неравномерным уменьшением церебральной перфузии в ишемическом очаге. При определенном уровне снижения мозгового кровотока (<20 мл/100 г/мин) достигается его критический порог, когда подавляется возможность нейронов генерировать электрический импульс, что означает прекращение функционирования клетки. При продолжающейся редукции кровотока достигается следующий порог, когда уже начинает нарушаться целостность нейронов. Клетки, находящиеся между этими двумя порогами, и образуют «ишемическую полутень»: они не функционируют, но еще остаются структурно сохраненными, способными к восстановлению [1–3].

Чрезвычайная важность реперфузии обусловлена ее связью с клиническим исходом ишемического инсульта (ИИ). Так, в метаанализе J.-H. Rha и J. Saver (2007 г.) продемонстрировано, что по суммарным данным большинства крупных исследований по медикаментозной реперфузионной терапии хорошее восстановление утраченных функций спустя 3 мес после инсульта было отмечено у 58,1% больных – у них была достигнута реканализация, и только у 24,8% реперфузии не произошло: частота смертельных исходов составила в среднем 14,4% у пациентов с успешной реканализацией по сравнению с 41,6%, у которых реперфузии не состоялось [4].

Процент реканализации напрямую зависит от метода введения тромболитика (внутривенное или внутриартериальное, изолированное введение препарата или комбинация с инструментальными методами воздействия) и составляет, по данным разных авторов, от 43 до 71% [2, 4].

Доказательная база

«Золотым стандартом» любого вида лечения является доказательная база многоцентровых клинических исследований. На сегодняшний день завершен ряд проспективных рандомизированных многоцентровых исследований по тромболитической терапии при ИИ с охватом более 6 тыс. больных.

Изучению эффективности и безопасности применения стрептокиназы было посвящено 3 крупных исследова-

ния: MAST-E, MAST-I и ASK, результаты которых оказались негативными. По мнению многих авторов, основная причина отрицательных результатов данных исследований была связана с высокой частотой развития геморрагических осложнений при использовании данного препарата [5–7].

Появление в клинической практике рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), вызывающего меньший процент геморрагических трансформаций инфаркта мозга, явилось определенным прорывом к более широкому применению тромболизиса в клинической ангионеврологии.

В настоящее время опубликованы результаты 5 международных плацебо-контролируемых исследований (табл. 1), нескольких метаанализов, а также данных международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA для лечения острого ИИ.

ECASS I

Первым крупным исследованием по изучению эффективности применения rt-PA, внушившим оптимизм, явилось международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ECASS I. Достоверное снижение суммарной частоты смертельных исходов и инвалидизации при лечении rt-PA по сравнению с плацебо по достижении 3-месячного периода наблюдения за пациентами было отмечено соответственно у 59,1 и 70,8% больных ($p=0,035$). Однако такой показатель, как 30-дневная летальность, в группе rt-PA и группе плацебо был сопоставим, а частота геморрагической трансформации инфаркта мозга оказалась в 3 раза выше в группе больных, получавших rt-PA, по сравнению с контрольной группой [8].

NINDS

Почти одновременно с ECASS I были опубликованы результаты североамериканского рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности применения rt-PA при его внутривенном введении NINDS. В данном исследовании rt-PA или плацебо назначали больным в течение первых 3 ч от появления неврологической симптоматики. Исследование включало 2 этапа: на I этапе первичной конечной точкой являлся полный регресс неврологической симптоматики (полное «клиническое выздоровление») или уменьшение неврологических нарушений не менее чем на 4 балла по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) в течение первых 24 ч; на II этапе первичной конечной точкой являлся полный или выраженный регресс неврологических нарушений спустя 3 мес после инсульта. Положительные результаты на I этапе были получены у 31% пациентов, получавших тромболитическую терапию, и у 20% группы плацебо. На II этапе исследования положительные результаты были достигнуты у 50% пациентов, получавших тромболитическую терапию, по сравнению с 38% группы плацебо. Сходные показатели эффективности терапии сохранялись спустя 1 год после инсульта.



 **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**

Таблица 1. Международные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по внутривенному введению rt-PA при ИИ полушарной локализации

Аббревиатура и год публикации исследования	Количество пациентов	Возраст пациентов, лет	Доза rt-PA, мг/кг	Терапевтическое окно, ч	Основные результаты
ECASS I, 1995	620	18–80	1,1	0–6	Нейтральные
NINDS–rt-PA, 1995	624	Не ограничен	0,9	0–1,5 (1-я часть исследования) 1,5–3 (2-я часть исследования)	Позитивные
ECASS II, 1998	800	18–80	0,9	0–6	Нейтральные
ATLANTIS, 1999	613	18–79	0,9	0–5	Негативные
ECASS III, 2008	821	18–80	0,9	3–4,5	Позитивные

Несмотря на то, что частота развития симптомных внутримозговых кровоизлияний была выше у пациентов, получавших лечение rt-PA, – 6,4% (по сравнению с плацебо – 0,6%), такие показатели, как смертность через 3 мес и через 1 год после инсульта, были сходными и даже несколько более высокими в группе плацебо (в группе rt-PA и плацебо 17 и 20% через 3 мес; 24 и 28% через 1 год). Основным выводом исследования NINDS явилось доказательство того, что тромболитическая терапия с помощью rt-PA (0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза 90 мг), вводимого в течение 3 ч после начала инсульта, значительно улучшает исход у пациентов с острым ИИ [9]. Положительные результаты исследования NINDS легли в основу разрешения администрацией США по контролю за продовольствием и лекарственными препаратами (FDA) внутривенного применения rt-PA для лечения острого ИИ только в первые 3 ч после инсульта и только у больных, отвечающих критериям включения в исследование NINDS в 1996 г.

ECASS II

Проведенные в последующие годы крупные исследования ECASS II и ATLANTIS были направлены на изучение эффективности и безопасности внутривенной тромболитической терапии в более поздние сроки. Целью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ECASS II было изучение эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA по сравнению с плацебо в остром периоде ИИ в течение 6-часового терапевтического интервала. Первичной конечной точкой исследования был уровень функциональной независимости спустя 90 сут после начала ИИ, достигнутый у 165 пациентов исследуемой группы и у 143 группы плацебо [10].

ATLANTIS

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ATLANTIS было посвящено изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA в период от 3 до 5 ч от начала ИИ по сравнению с плацебо. На 90-е сутки 32% пациентов группы плацебо и 34% пациентов, получивших тромболитическую терапию, имели оценку по шкале NIHSS <1 балла, показатели смертности были несколько ниже у пациентов группы плацебо и составили соответственно 11 и 6,9% в основной и контрольной группах ($p=0,09$). Процент геморрагических осложнений был также выше в группе rt-PA: симптомные внутримозговые кровоизлияния были зарегистрированы у 7% пациентов группы rt-PA и 1,1% – группы плацебо; фатальные внутримозговые кровоизлияния развились у 3% пациентов основной группы и 0,3% – группы плацебо. Учитывая данные промежуточные результаты, исследование было прекращено из-за недостаточных доказательств эффективности тромболитика во временном интервале от 3 до 5 ч после ИИ [11].

Таким образом, в результате исследований ECASS II и ATLANTIS не было обнаружено статистически значимого превосходства rt-PA в отношении первичных конечных точек при терапии за пределами первых 3 ч.

Объединенный анализ

В последующие годы было опубликовано несколько крупных метаанализов по вопросам внутривенной тромболитической терапии в ангионеврологии [12]. Заслуживает особого внимания объединенный анализ индивидуальных данных 2799 пациентов, вошедших в исследования NINDS, ECASS I–II, ATLANTIS (так называемый pooled analysis), который продемонстрировал, что даже в течение 3-часового окна более раннее начало лечения приводит к лучшим результатам. В данном исследовании не было продемонстрировано увеличения смертности (прежде всего вследствие геморрагических осложнений) на фоне тромболитической терапии, начатой во временной интервал от 3 до 4,5 ч после инсульта [13].

ECASS III

Эти данные стали предпосылкой к проведению международного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ECASS III, целью которого была оценка эффективности и безопасности терапии rt-PA пациентов с ИИ в терапевтическом окне от 3 до 4,5 ч. Положительного эффекта от терапии удалось достичь у 52,4% пациентов, получивших тромболитическую терапию, и у 45,2% – группы плацебо ($p=0,04$). При этом, несмотря на увеличение частоты симптомных внутримозговых кровоизлияний в группе тромболитической терапии (2,4% по сравнению с 0,2% в группе плацебо, $p=0,008$), не было продемонстрировано статистически значимых различий в показателях летальности (7,7 и 8,4% в основной и контрольной группах соответственно, $p=0,68$). Таким образом, основным выводом данного исследования было заключение об эффективности тромболитической терапии в окне терапевтических возможностей от 3 до 4,5 ч [14].

Анализ индивидуальных данных

В 2010 г. был опубликован объединенный анализ индивидуальных данных (pooled analysis) 3670 пациентов, вошедших в исследования NINDS, ECASS I–III, ATLANTIS и ERGNET, подтвердивший эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии в окне терапевтических возможностей 0–270 мин (т.е. до 4,5 ч) от развития неврологической симптоматики при ИИ [15].

Интернет-регистр

В 2001 г. был создан международный Интернет-регистр назначения rt-PA SITS-MOST. Критериями включения в данный регистр являлись случаи назначения rt-PA пациентам 18–80 лет в течение первых 3 ч ИИ. В 2007 г. были опубликованы обобщенные данные 6483 пациен-

тов регистра из 285 центров и 14 стран. Такие показатели безопасности тромболитической терапии в регистре SITS-MOST, как фатальные геморрагические осложнения и смертность на 90-е сутки, составили соответственно 0,3 и 11%, что в целом соответствует данным, полученным в исследовании NINDS. Чрезвычайно важный показатель эффективности тромболитической терапии – уровень функциональной независимости – составил в регистре SITS-MOST 55% [16].

В 2010 г. были опубликованы обобщенные данные 23 942 пациентов регистра SITS-MOST, включившие 21 566 пациентов, которым тромболитическая терапия была проведена в течение первых 3 ч ИИ, и 2376 пациентов, пролеченных rt-PA в течение 3–4,5 ч после развития ИИ. Частота симптомных и фатальных геморрагических осложнений за период наблюдения в 3 мес и показатель летальности на 90-е сутки составили соответственно 2 и 12% как у пациентов, которым тромболитическая терапия была проведена в 3-часовой интервал окна терапевтических возможностей, так и в сроки 3–4,5 ч от развития неврологической симптоматики. При этом интегративный показатель эффективности тромболитической терапии – уровень функциональной независимости – составил в регистре SITS-MOST 57 и 60% для пациентов, которым была проведена терапия rt-PA в первые 3 ч и в интервале 3–4,5 ч соответственно [17].

Международные рекомендации

Подводя итоги обзора контролируемых международных исследований системного тромболитического rt-PA при ИИ, следует отметить, что внутривенное введение rt-PA (0,9 мг/кг, максимально – 90 мг) с введением 10% дозы болюсно и последующей инфузией в течение 60 мин в течение 4,5 ч после начала инсульта получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских [18], так и североамериканских [19] руководствах по ведению пациентов с острым ИИ. В табл. 2 представлены обобщенные международные рекомендации по проведению тромболитической терапии, в соответствии с которыми она проводится в Научном центре неврологии РАМН.

Собственный опыт

Результаты собственного опыта проведения системной тромболитической терапии у 30 пациентов с ИИ соответствуют мировым данным как по показателям безопасности, так и эффективности. По истечении 90 сут наблюдения за пациентами частота фатальных и симптомных геморрагических осложнений, по нашим данным, составила 6,7%, показатель летальности на 90-е сутки – 13,3%. Достигли функциональной независимости по истечении 3 мес ИИ 63,3% пациентов.

Риски и ограничения

Вместе с тем, как любой другой вид специфического лечения ИИ, применение тромболитического имеет ряд ограничений и связано с определенным риском осложнений. Основные осложнения тромболитической терапии: внутримозговые кровоизлияния, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, кровотечения из геморроидальных узлов, аллергические реакции, падение артериального давления.

Одним из наиболее тяжелых осложнений тромболитической терапии являются внутримозговые кровоизлияния – как симптомные, так и фатальные. Симптомные внутримозговые кровоизлияния включают кровотечение в зону инфаркта или новое кровотечение в другую анатомическую область или окружающие ткани. На каждые 17 пролеченных тромболитиками больных наблюдается 1 случай внутримозгового кровоизлияния, или четырехкратное увеличение частоты его развития по сравнению с контролем. Следует отметить, что частота развития внутримозговых геморрагий благодаря созда-

Таблица 2. Обобщенные рекомендации АНА-ААА (2007 г.), ESO (2009 г.), используемые в НЦН РАМН при проведении тромболитической терапии

- Развитие неврологической симптоматики не более чем за 4,5 ч до начала терапии
- Обязательное проведение методик нейровизуализации для исключения геморрагического инсульта, а также установления обширного ишемического повреждения (очаг пониженной плотности более 1/3 полушария большого мозга) с признаками выраженного отека мозга, что значительно увеличивает риск геморрагических осложнений и является фактором, лимитирующим применение тромболитического
- Клинические критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии:
 - малая или быстро исчезающая неврологическая симптоматика (сумма баллов по NIHSS < 5)
 - выраженные неврологические нарушения (сумма баллов по NIHSS > 20)
 - судорожный приступ в дебюте заболевания
 - наличие в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или геморрагического диатеза (содержание тромбоцитов в крови менее 100 тыс. в 1 мкл)
 - повышение АД > 185/110 мм рт. ст.
 - желудочно-кишечное кровотечение менее чем за 21 сут до тромболитического
 - гематурия давностью менее чем за 21 сут до тромболитического
 - инфаркт мозга или черепно-мозговая травма давностью менее 3 мес до тромболитического
 - хирургическое вмешательство или травма (за исключением травмы головы) в течение 14 дней до тромболитического
 - инфаркт миокарда давностью менее 3 мес до тромболитического
 - субарахноидальное кровоизлияние
 - наличие признаков активного кровотечения или травмы (перелома) при осмотре пациента
 - лечение гепарином в период менее 48 ч до тромболитического с повышением АЧТВ
 - пункция артерии в месте, в котором невозможна ее компрессия, за 7 сут до тромболитического
- Лабораторные критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии:
 - МНО > 1,7 (если пациент находится на терапии варфарином)
 - уровень сахара в крови менее 50 или более 400 мг/дл (менее 2,75 или более 22 ммоль/л)

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

нию современных тромболитиков снизилась с 10–56% до 6% [20].

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга на фоне тромболитической терапии а priori связана с достижением реканализации и обусловлена реперфузионным повреждением мозга вследствие поступления крови в зону ишемии. Одним из возможных механизмов геморрагической трансформации является сочетанная эндотелиальная дисфункция, как перемембранная, так и в связи с повреждением эндотелия металлопротеиназами. В большинстве случаев геморрагическая трансформация инфаркта мозга представлена петехиальным пропитыванием, однако в 16% случаев это малые, а у 8% – большие гематомы. При этом умеренная выраженность геморрагической трансформации инфаркта мозга по типу диапедезного пропитывания является маркером реперфузии и, как правило, ассоциируется с хорошим клиническим исходом, в то время как паренхиматозное кровоизлияние – признак замедленной реперфузии и соответственно увеличенной области ишемического повреждения мозга, сопровождающегося ухудшением состояния больного [21].

Факторы риска

M.Lansberg и соавт. (2007 г.) выделяют следующие возможные факторы, связанные с повышенным риском осложнений в виде внутримозговых кровоизлияний после использования rt-PA: повышенный уровень глюкозы, сахарный диабет в анамнезе, выраженные симптомы инсульта, пожилой возраст, длительный промежуток времени до лечения, предшествующий прием ацетилсалициловой кислоты, застойная сердечная недостаточ-

ность в анамнезе, недостаточная активность ингибитора активатора плазминогена, нарушение протокола проведения системного тромболитика [22].

При оценке эффективности тромболитической терапии необходимо учитывать и то обстоятельство, что медикаментозный тромболитизис по существу относится к симптоматическим методам лечения [23], не устраняя причин тромбообразования (атеросклероз с наличием стенозирующей бляшки, деформация сосуда при артериальной гипертензии, протромботическое состояние крови и т.д.), вот почему возможен ретромбоз/реокклюзия. При тромболитизисе с помощью rt-PA ранняя реокклюзия отмечена в 34%, обуславливая 2/3 случаев клинического ухудшения. Однако пациенты с реокклюзией все же прогностически более благоприятны по сравнению с больными без реканализации [24].

Прогноз

На исход тромболитической терапии при инсульте также влияют следующие факторы:

- объем и локализация тромба – протяженные, сложные по составу тромбы менее подвержены реканализации;
- характер тромба – свежие красные тромбы, состоящие из сетей фибрина, более чувствительны к действию тромболитиков, что подтверждается быстрым и успешным лизисом венозных тромбов по сравнению с артериальными, где преобладают морфологически белые тромбы; в то же время при большом содержании фибриногена и липидов тромб более устойчив к лизису;
- патогенетический подтип инсульта;
- период введения – «окно терапевтических возможностей» ограничено временным интервалом с оптимальным действием в пределах 3 ч;
- метод введения – уровень реканализации выше при селективном внутриартериальном введении препарата [2].

Выводы

Суммируя, можно отметить, что тромболитическая терапия является высокоэффективным методом лечения у определенной группы больных с ИИ. Однако данная терапия проводится в среднем не более чем у 1–3% от общего числа больных с ИИ. Причинами тому являются: сложности доставки больных, большое количество противопоказаний, высокая вероятность серьезных осложнений, необходимость проведения дорогостоящих нейровизуализационных методов (компьютерная и магнитно-резонансная томография, в ряде случаев и ангиография), отсутствие способов определения структуры тромбов, а также высокая стоимость тромболитиков [2].

Литература

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. М, 2001.
2. Суслина ЗА, Пирадов МА. Инсульт. Диагностика, лечение и профилактика. Руководство для врачей. М, 2008.
3. Суслина ЗА. Очерки ангионеврологии. М, 2005.
4. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome. A Meta-Analysis. Stroke 2007; 38: 967–73.

5. The Multicenter Acute Stroke Trial–Europe (MAST-E) Study Group. Thrombolytic therapy with Streptokinase in acute ischemic stroke. N Engl J Med 1996; 335: 145–50.
6. The Multicentre Acute Stroke Trial–Italy (MAST-I) Study Group. Randomised controlled trial of Streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. Lancet 1995; 346: 1509–14.
7. Donnan GA et al. for the Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. JAMA 1996; 276: 961–6.
8. Hacke W et al. for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995; 274: 1017–25.
9. The 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.
10. Hacke W et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet 1998; 352: 1245–51.
11. Clark WM. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 1999; 282 (21): 2019–26.
12. Wardlaw JM et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD000213.
13. Hacke W et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials Lancet 2004; 363: 768–74.
14. Hacke W et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. NEJM 2008; 359 (13): 1317–29.
15. Lees KR et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials Lancet 2010; 375: 1695–703.
16. Wablgren N et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. Lancet 2007; 369: 275–82.
17. Ahmed N et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. Lancet Neurology 2010; 9: 866–74.
18. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
19. Adams H et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. Stroke 2007; 38: 1655–711.
20. Wardlaw C, Wardlaw J. Therapeutic thrombolysis for acute ischaemic stroke. BMJ 2003 (1); 326 (7383): 233–4.
21. Molina CA et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction. A marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. Stroke 2002; 33: 1551–6.
22. Lansberg MG et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. Stroke 2007; 38: 2275–8.
23. Пирадов МА. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. Анналы клинич. и экспер. неврол. 2007; 1: 17–22.
24. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Neurology 2002; 59 (6): 862–7.

————— * —————

Нарушения мозгового кровообращения у детей и подростков

В.М.Делягин, Н.С.Зотова, М.Б.Мельникова, Б.Ю.Коновалов, А.У.Уразбагамбетов
ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) обычно воспринимаются с позиции неврологов, занимающихся лечением пожилых пациентов. В этой возрастной группе сосудистые катастрофы являются одним из основных факторов, определяющих смертность и стойкую инвалидизацию, так как более 10% больных, перенесших инсульт, постоянно нуждаются в посторонней помощи и уходе [1]. В педиатрии нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются предметом внимания неонатологов. Собственно же педиатрическая группа пациентов под предлогом редкости этого состояния изучена недостаточно [2–4], хотя доля пациентов, перенесших ишемический инсульт в возрасте 15–20 лет, составляет 0,8% от общего числа таких больных. Клиническая картина НМК у ребенка нетипична, вместо рвоты, тошноты, угнетения может появляться возбуждение.

Установление причин ОНМК у подростков и детей вызывает значительные затруднения, в связи с чем мозговые инсульты в детском возрасте в 20–30% случаев проходят под разнообразными ошибочными диагнозами, а в 1/3 случаев установленного диагноза не удавалось выяснить причину возникновения инсульта [1]. Педиатры в массе своей не готовы встретить таких пациентов, а врач не видит того, что не ждет. Разноречивы сведения о частоте инсультов. Нет полного представления о природе, частоте рецидивирования и исходах инсультов в разных возрастных группах.

Материал и методы

Мы наблюдали 143 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет (медиана возраста 5 лет) с НМК. Мальчиков было 68 (48%), девочек – 75 (52%).

У всех обследованных детей и подростков ОНМК развились на фоне основного заболевания. В дальнейшем при изучении отдельных проявлений инсульта выделяли другие группы: по основной нозологической единице, типу инсульта (геморрагический, ишемический), локализации инсульта и т.д. Для уточнения некоторых особенностей инсультов у детей по сравнению со взрослыми и построения кривых рецидивирования инсультов сформирована группа сравнения из 26 взрослых пациентов, наблюдавшихся в городских больницах.

Проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Для построения кривых рецидивирования инсульта у детей и взрослых использованы данные о времени, прошедшем от 1 до 2-го эпизода (или от 2 до 3-го). Результаты обработаны математически.

Собственные результаты

Заболееваемость ОНМК в детской популяции на примере одной из центральных областей России без учета неонатальных случаев колеблется по годам (2006–2009 гг.) в пределах 0,93–1,09–1,1 на 100 тыс. детского населения.

При расчете числа детей и подростков с инсультами на общее число госпитализированных в многопрофильные детские стационары частота инсультов по госпитальной статистике составляет 3,5:1 тыс. пациентов в год. Из них 2,8:1 тыс. пациентов в год – в возрасте от 0 до 11 лет (дети) и 0,7:1 тыс. пациентов в год – в возрасте от 12 до 17 лет (подростки).

Причины инсультов у детей

Чаще всего в нашей группе пациентов встречались следующие причины инсультов:

1. Мальформации сосудистые (25 человек).
2. Гипергомоцистеинемия – ГПЦ (15 человек).
3. Лейкоз (33 человека).
4. Группа больных с неустановленной причиной инсульта (29 человек).

В отдельную группу были отнесены больные (41 пациент), имевшие причиной инсульта следующие диагнозы: врожденный порок сердца, тромбофилия, отравление манилилом, болезнь моя-моя, отравление изониазидом, нейробластома, лимфома, неспецифический язвенный колит, Пиквикский синдром, герпетический энцефалит, первичный иммунодефицит, гистиоцитоз, дисфибриногенемия, ювенильный ревматоидный артрит, MELAS-синдром, системная красная волчанка, апластическая

Таблица 1. Распределение обследованных больных по типу инсульта в общей группе

Тип инсульта	Количество больных	
	абс.	%
ГИ	64	45
ИИ	52	36
Смешанный тип	18	13
ПНМК	9	6
Всего	143	100

Таблица 2. Медиана возраста пациентов с ОНМК в зависимости от его причины

Причина ОНМК	Медиана возраста
ГПЦ	3 года
Сосудистые мальформации	10 мес
Лейкоз	7 лет
Не установлена	7 лет

Таблица 3. Доля ГПЦ и инсультов неустановленной причины в общей группе детей с ГИ и ИИ (%)

Причина инсульта	Тип инсульта	
	ИИ	ГИ
ГПЦ	15	3
Неустановленная причина	17	37,5

Таблица 4. Локализация типов инсульта в зависимости от сосудистого бассейна (%)

Бассейны	ИИ	ГИ
ЗМА	4	20
СМА	90	80
ПМА	6	

Таблица 5. Характерные точки кривых рецидивирования

Вероятность повторного инсульта, %	Время возможного повторного инсульта, дни		Статистическая значимость различий
	дети	взрослые	
25	5	330	Метод χ^2 $p=0,001$
50	15	1200	
75	90	2160	

Таблица 6. Причины ОНМК с летальным исходом

Причина инсульта	Число случаев	Пол	Возраст
ГГЦ	1	Женский	8 лет
Мальформация	1	Женский	3 года
Лейкоз	19	Мужской (10)	От 8 мес до 17 лет
Причины, не вошедшие ни в одну группу	6	Женский (9)	Медиана – 2 года
		Мужской (3)	От 2 до 15 лет
		Женский (3)	

Таблица 7. Чувствительность и специфичность использованных в диагностике инсульта методов

Метод	Чувствительность	Специфичность
МРТ	0,935064935	1
КТ	0,890410959	-
МР-ангиография	0,714285714	1
Ангиография	0,75	-

Таблица 8. Прогностическая ценность использованных в диагностике инсульта методов

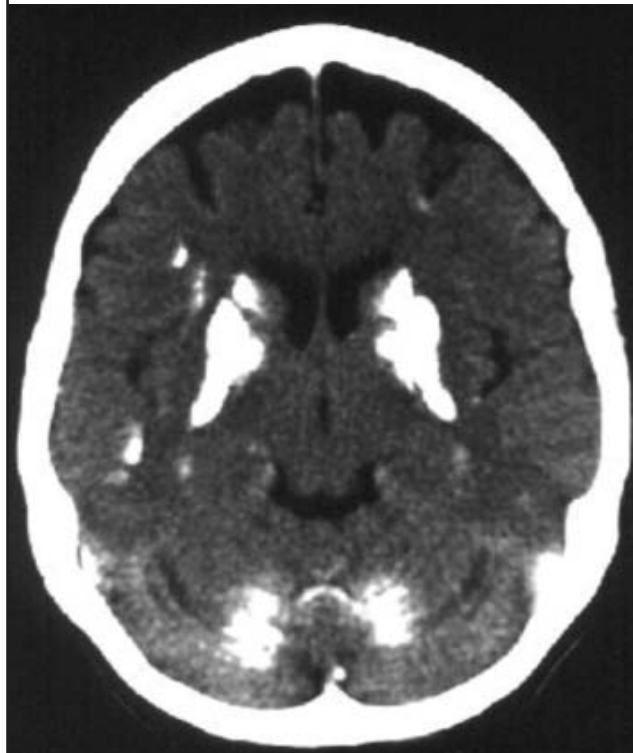
Метод	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
МРТ	1	0,625
КТ	1	1
МР-ангиография	1	0,571428571
Ангиография	1	1

анемия, неконтролируемая артериальная гипертензия, тромбоцитопеническая пурпура, объемное образование средостения, васкулит средней мозговой артерии, болезнь Фара (рис. 1), ангиофиброма основания черепа. Перечисленные заболевания отнесены нами к разряду редко вызывающих ОНМК (в обследованной группе встречаются не более 1–2 раз).

Возраст пациентов с инсультом

В нашей группе максимальное число инсультов (20%; 29 случаев из 143) зарегистрировано на 1-м году жизни ребенка. Среди больных 1-го года жизни на первые 6 мес включительно отмечено 18 случаев, в возрасте 7–12 мес – 11. По мере взросления ребенка вероятность инсульта становилась меньше (рис. 2). При построении гистограммы распределения частот инсультов у детей в зависимости от их возраста в месяцах удалось выявить статистически значимые различия: максимальная вероятность инсультов в обсуждаемой группе приходилась на возраст в первые 50 мес жизни с последующим подъемом в возрасте 100–150 мес.

Рис. 1. Пациентка 15 лет (наблюдается с 12 лет), диагноз: болезнь Фара (редкая генетическая патология с кальцификацией двигательных отделов мозга, включая базальные ганглии и кору). В 1-й половине дня почувствовала слабость в правой ноге, нарастающую к вечеру, стала «подволакивать» ногу. Через 1 сут появилась слабость в правой руке. Госпитализирована с подозрением на ОНМК. При осмотре в неврологическом статусе: в сознании. Асимметрия лица справа, дисфония, дисфагия, девиация языка вправо. Правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 2 баллов. При проведении компьютерной томографии (КТ) обнаружены высокоплотные включения, близкие в плотности костной ткани; в левой теменной области – значительных размеров очаг подобной плотности.



Пол пациентов с инсультом

В нашей группе пациентов отмечено некоторое преобладание девочек (75 человек, 52%) над мальчиками (68 человек, 48%). Повозрастное распределение в общей группе показало независимость частоты инсульта от пола по t-критерию среднего значения двух независимых выборок. По результатам аппроксимации до 1 года инсульт несколько чаще регистрировался у мальчиков, а в препубертатном и пубертатном периоде – у девочек (рис. 3). В общей группе медиана возраста для мальчиков составила 6 лет, для девочек – 4 года.

Типы инсультов и их особенности

Чаще всего зарегистрирован геморрагический инсульт (ГИ) – 44,76%, далее – ишемический (ИИ) – 36,36%, инсульт смешанного типа – 12,58%. Реже всего (6,3%) отмечены преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК). Таким образом, более 80% всех случаев инсультов приходится на его геморрагический и ишемический варианты (табл. 1). Различия между долями развития разных типов инсульта в общей группе статистически значимы ($p=0,05$).

Среди пациентов с ГИ мальформации зарегистрированы в 19% случаев, ГГЦ – в 3%, лейкоз – в 23%, другие заболевания – в 17%, неустановленная причина – в 38%. Среди больных с ИИ пациентов с мальформацией было 21%, ГГЦ – 15%, с лейкозом – 15%, с другими заболеваниями – 33%, с неустановленной причиной инсульта – 18%.

Сравнительный анализ числа больных мужского и женского пола во всех 4 группах (сосудистые мальформации, ГГЦ, лейкемии, неизвестные причины) показал статистически значимые различия только в группе па-

Рис. 2. Распределение больных в основной группе по возрасту (годы). Красным цветом выделена линия тренда, показывающая снижение частоты инсульта с увеличением возраста.

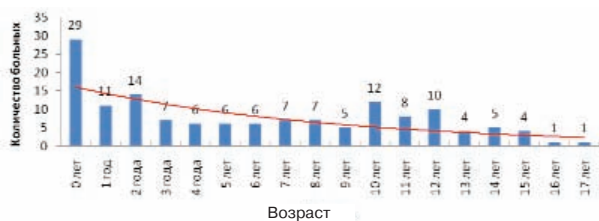
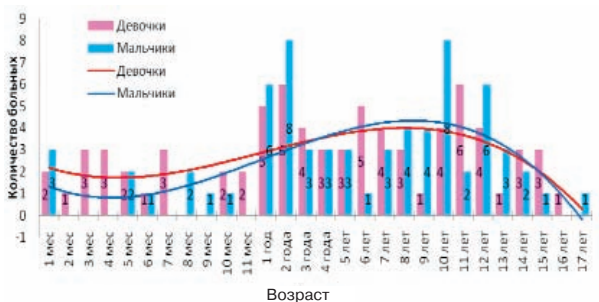


Рис. 3. Распределение случаев инсультов в общей группе в зависимости от пола. Красным и синим выделены аппроксимирующие кривые, характеризующие распределение по возрасту, соответственно, девочек и мальчиков.



циентов с ГПЦ; $p=0,05$ по одностороннему критерию Фишера. Больные распределились следующим образом: 80% девочек (медиана возраста 11 мес) и 20% мальчиков (медиана возраста 3 года).

И у девочек, и у мальчиков практически одинаково часто встречались ГИ, ИИ и смешанный вариант инсульта. Но ПНМК чаще развивались у девочек: 7 (4,9%) против 2 (1,4%) (рис. 4, 5).

Примечательно распределение пациентов по возрасту в зависимости от типа инсульта. При ГИ медиана возраста составила 6 лет. По аппроксимирующей кривой нельзя исключить 2 пика частоты ГИ у детей: в возрасте до 1 года и в возрасте 6–9 лет (рис. 6). Медиана возраста больных с ИИ составила 4 года, пик аппроксимирующей кривой приходился на возраст 6–7 лет (рис. 7). Медиана возраста пациентов с инсультом смешанного типа составила 3 года (рис. 8). Пиковые значения аппроксимирующей кривой приходились на возраст 3–8 лет (30% всех больных этой подгруппы). Подавляющее большинство случаев ПНМК отмечено у девочек пубертатного периода. Медиана возраста пациентов с ПНМК – 11 лет (рис. 9).

В нашей группе пациентов самыми частыми состояниями, сопровождавшимися ГИ, были лейкоз (23%), сосудистая мальформация (19%), ГПЦ (3%), другие редкие заболевания (17%). В 38% причину ГИ установить не удалось.

Причинами ИИ были лейкоз (15%), сосудистая мальформация (21%), ГПЦ (15%), другие заболевания (33%). В 18% случаев причина не выявлена.

Отмечена статистически значимая ($p=0,05$) связь возраста, в котором развился инсульт, с наличием у пациента сосудистых мальформаций или лейкоза в качестве причины ОНМК (рис. 10). Больше 1/2 инсультов на фоне сосудистых мальформаций отмечено у детей в возрасте до 1 года, от лейкозов – после 4 лет. Из рис. 11 видно, что мальформации как причины ОНМК у детей преобладают в раннем возрасте. Так, 96% мальформаций приходится на возраст от 0 до 5 лет, и в этом интервале больше 1/2 из них приходится на 1-й год жизни.

В группе больных с лейкозом медиана возраста составила 7 лет: 37% больных были в возрасте от 1 до 5 лет и



Церетон®

Холина альфосцерат



Капсулы 400 мг №14
400 мг №28

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения,
250 мг/мл 4 мл №3
250 мг/мл 4 мл №5

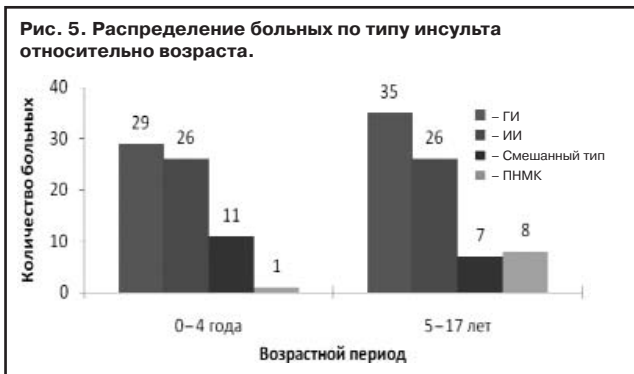
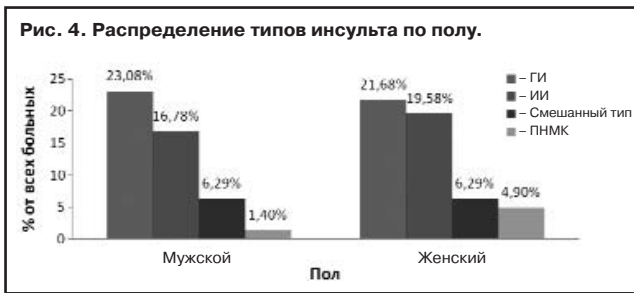
- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

www.cereton.ru

Регистрационный номер: ЛС-002652 от 29.12.2006

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
Тел./факс: (495) 231-1512 (09)
E-mail: info@sotex.ru, www.sotex.ru





59% – от 5 до 17 (рис. 12). Из 33 детей с лейкозом у 26 НМК развилось на фоне лечения (при проведении индукции у 21, консолидации – у 2, поддерживающей терапии – у 5). У 4 детей возникновение инсультов обусловлено нейролейкозом, у 1 ребенка инсульт развился до начала лечения. НМК у детей с лейкозами диагностированы на фоне сепсиса (8), геморрагического синдрома (2), гиперлейкоцитоза (3), гиперлейкоцитоза и опухоли переднего средостения (1), приема аспарагиназы, гиперлейкоцитоза и опухоли средостения (1), генерализованной цитомегаловирусной инфекции (1).

Медиана возраста пациентов с инсультом на фоне ГЦ – 3 года, с инсультом при неустановленных причинах – 7 лет (табл. 2).

Был проведен анализ подгруппы больных, выбранной из общего числа пациентов, по наличию у них инсульта геморрагического или ишемического типа. Размер группы составил 116 человек. Больные с ГИ и ИИ были сопоставлены между собой по наличию у них 1 из 4 перечисленных причин (мальформация, гиперомоцистеинемия, лейкоз, неустановленная причина). Статистически значимые различия частоты ГИ и ИИ (табл. 3) выявлены в группах с ГЦ и неустановленной причиной инсульта ($p=0,05$).

В нашей группе больных выявлена различная частота локализации ИИ и ГИ в бассейнах задней (ЗМА), средней (СМА) и передней мозговых (ПМА) артерий (табл. 4). ГИ и ИИ преимущественно развивались в бассейне СМА. В бассейне ЗМА локализовались 20% всех ГИ. Выявлены статистически значимые различия в локализации ГИ и ИИ ($p=0,05$).

Выявлена зависимость локализации инсульта от основной причины. Так, при ГЦ инсульта чаще локализовался в СМА, при мальформации – в ЗМА и ПМА, при лейкозе – в СМА. Указанные различия оказались статистически значимы (метод χ^2 , $p=0,05$).

Вероятность рецидивирования инсультов

Всего у 19 детей отмечено 26 случаев повторных инсультов. То есть повторные инсульты зарегистрированы у 13,3% всех детей. У 1 ребенка с ГЦ зарегистрировано 6 повторных эпизодов, у другого – 2. Всего из 26 повторных эпизодов инсультов 12 (46,2%) были у детей с ГЦ. Из всех 19 детей с повторными инсультами 6 (31,6%) страдали ГЦ, 3 (15,8%) – сосудистыми мальформациями, 2 (10,5%) – неконтролируемой АГ, системной красной волчанкой – 2 (10,5%), тромбофилией – 2 (10,5%), невыясненными причинами – 2 (10,5%). Повторные инсульты были у детей с лейкозом, синдромом MELAS.

Среди 26 случайно отобранных в качестве группы сравнения взрослых больных с повторным инсультом 3 и более эпизодов не было. Повторные инсульты у детей развивались значительно раньше, чем у взрослых в группе сравнения. Медиана срока до его появления (вероятность инсульта не менее 50%) у детей составляла в нашей группе пациентов 15 дней, у взрослых (рис. 14) – 1200 дней (3,3 года). В табл. 5 указаны точки, в которых доля рецидивов составляет 25, 50 и 75%. Как видно из табл. 5, различия высокодостоверны, что может свидетельствовать о большой вероятности рецидивирования инсультов у детей и подростков по сравнению со взрослыми. Причем, выявляются критические сроки рецидивирования инсультов.

Летальность при инсультах

Общая летальность как среди мальчиков, так и среди 14 девочек приближается к 20%. Летальность от ГИ в 3 раза выше, чем от ИИ. Показатель летальности сильно отличался в разных группах заболеваний (табл. 6). Летальность при ОНМК в случае лейкоза как этиологического фактора составила 70% (19 из 27). Летальность от ОНМК при ГЦ и мальформациях значительно ниже – 7% (1 из 15) и 4% (1 из 25) соответственно.

Клиническая ценность методов визуальной диагностики

Для визуализирующих методов диагностики были подсчитаны показатели чувствительности и специфичности (табл. 7), а также их прогностическая ценность (табл. 8). Из табл. 7, 8 видны преимущества инструментальных методов диагностики ОНМК. Наиболее чувствительным является метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), т.е. он часто дает положительный резуль-

тат при наличии заболевания (обнаруживает его). Однако особенно информативен он, когда дает отрицательный результат, так как очень редко не визуализирует поражение мозга. Максимальной специфичностью обладают МРТ и магнитно-резонансная (МР) ангиография, т.е. редко дают положительный результат при отсутствии заболевания. Особенно информативны указанные методы при положительном результате, подтверждая диагноз.

По результатам обследования нашей группы пациентов наибольшую прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов имеют КТ и ангиография, т.е. они дают максимальную вероятность наличия заболевания при положительном результате исследования и отсутствия заболевания – при отрицательном.

Заключение

НМК у детей периода новорожденности изучены достаточно хорошо в отличие от таковых у детей более старшего возраста. Ситуация а priori считается редкой и в силу редкости неактуальной. Проблема остается в ведении невропатологов, геронтологов. Педиатры в массе своей не готовы встретить таких пациентов, а врач не видит того, что не ждет. Круг замкнулся. Разноречивы сведения о частоте инсультов. Нет полного представления о природе, частоте рецидивирования и исходах инсультов в разных возрастных группах.

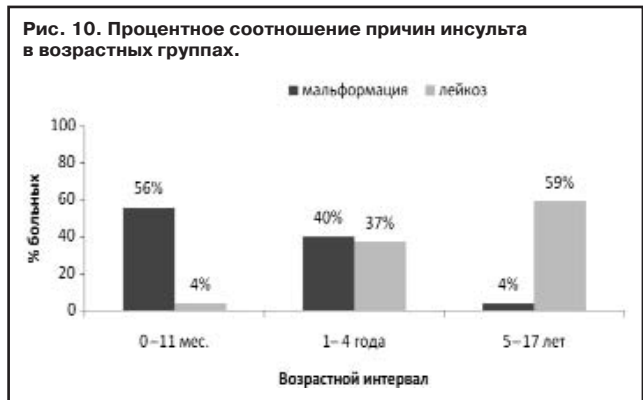
По данным литературы, частота инсультов у детей колеблется в широких пределах. Обычно ссылаются на показатель 2–3:100 тыс. детей до 14 лет. Для сравнения можно сказать, что эта величина составляет 1/2 от всех случаев опухолей мозга у детей, а частота перинатальных интракраниальных кровоизлияний в этой же популяции достигает 110:100 тыс.. Максимальные величины показателя распространенности НМК у детей даны по Исландии: 3,1:100 тыс. детей до 14 лет, а у подростков 15–19 лет – 8,1:100 тыс. По результатам больших популяционных исследований эта величина составляет от 0,63 до 7,9 на 100 тыс. детского населения [5–9] и определяется возрастом, полом, расой, основным причинным фактором. То есть полученные нами сведения о распространенности инсульта в российской популяции соответствуют мировым данным.

По нашим данным, максимальное число инсультов (38%) приходится на младшую возрастную группу – дети в возрасте до 3 лет за счет мальформаций и обменных нарушений. Среди всех НМК преобладают ГИ (45%) и ИИ (36%). Все типы встречаются одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек, за исключением ПНМК – у девочек они зарегистрированы в 3 раза чаще.

Обращает на себя внимание достаточно большая группа пациентов, причину инсультов у которых выявить не удастся. В литературе это объясняют наличием мельчайших мальформаций, которые невозможно диагностировать существующими на данный момент методами [10]. В пользу этого предположения свидетельствует и большой процент ГИ (37,5%) в группе детей с инсультами невыясненного генеза.

Мы отметили высокий процент (13%) рецидивов инсультов у детей. По данным литературы, вероятность рецидива инсульта у детей составляет 6–14% и даже 20–40% [11, 12]. По оценке кривой рецидивирования период максимального риска возникновения повторного инсульта в нашей группе пациентов составляет приблизительно 2 нед от первого эпизода НМК.

Особенности инсультов у детей, в основном младшей возрастной группы, определяются анатомо-физиологическими особенностями и возрастным спектром заболеваний. У плода примитивные сосуды мозга непосредственно проникают в межклеточное пространство, лишены глии. Финальный этап развития – процесс анастомозирования, поэтому часто встречаются артериовенозные мальформации.



Диаметр наружной сонной артерии больше диаметра внутренней (у взрослых диаметры равны). Ветви наружной сонной артерии отходят тут же после бифуркации общей. Все это снижает порог регургитации и заноса инфекции. Горизонтальный сегмент средней мозговой артерии извит (у взрослых – прямой). Передняя хориоидальная артерия расположена вертикально (у взрослых – горизонтально). Tegmen tympani не кальцинирована (проблема распространения инфекции и тромбозов). Коллатерали между наружной и внутренней сонной артериями через а. ophthalmica сформированы только у 17–22% детей. Виллизиев круг сформирован всего у 18–20% [13].

Проведенное нами исследование свидетельствует об актуальности проблемы инсультов среди детей и подростков, особенно в возрастной и половой распространенности инсультов и их вариантов с локализацией по бассейнам кровоснабжения мозга, их нозологической принадлежности, значительно большей вероятности повторных инсультов у детей по сравнению со взрослыми, ценности разных методов обследования больных.

Литература

1. Бабин В.Г., Атаманчук И.Н., Давиденко Г.М. и др. Множественные аномально расположенные хорды на верхушке левого желудочка – этиологический и патогенетический факторы ишемического инсульта у лиц молодого возраста. *Лікарська справа*. 2004; 5–6: 62–4.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. *Неврология и нейрохирургия*. М.: Медицина, 2000.

3. *Stroke in childhood. Clinical guidelines for diagnosis, management, and rehabilitation. Prepared by the Pediatric Stroke Working Group. Royal College of Physicians. London, 2004.*
4. Edwards M, Hoffman H. *Cerebral Vascular Disease in Children and Adolescents*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.
5. Lynch J, Hirtz D, DeVeber G et al. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on perinatal and childhood Stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 1343–8.
6. Murphy S. Death: final data for 1998. *National Vital Stat. Report*, 2000; 48: 1–105.
7. Roach E, Golomb M, Adams R et al. Management of stroke in infants and children. *Stroke* 2008; 39: 2644–91.
8. Schoenberg B, Mellinger J, Schoenberg D. Cerebrovascular disease in infants and childhood: a study of incidence, clinical features and survival. *Neurology* 1978; 28: 763–8.
9. Mackey M. Stroke in children. *Australian Family Physician*, 2007; 36: 896–902.
10. Siegenbaler W. (Hrsg.) *Differentialdiagnose innerer Krankheiten*. 17, neubearbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1993.
11. Str?ter R, Becker S, Eckardstein A et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow up study. *Lancet* 2020; 360: 1540–5.
12. Veber G. Canadian paediatric ischemic stroke group. Canadian paediatric stroke registry: analysis of children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurology* 2000; 48: 526–31.
13. Malamathbenion C, Adams M, Srinivasan L et al. The anatomic variations of the circle of Willis in preterm-at-term and term-born infants: an MR-angiography study at 3T. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1–8.

Окислительный стресс у больных С МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ

М.Ю.Мартынов, А.Н.Ясаманова, Т.И.Колесникова, И.А.Щукин, В.И.Чубькин, А.П.Глухарева, С.А.Авдеев
Кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ, Москва

Цереbrovascularные заболевания занимают одно из ведущих мест среди причин смертности и являются основной причиной инвалидизации населения в экономически развитых странах мира. В Российской Федерации инсульт ежегодно развивается более чем у 450 тыс. человек. Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3,0 случая на 1 тыс. населения в год, и частота мозговых инсультов у лиц старше 50–55 лет увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем 10-летии жизни [1]. Развитию острых нарушений мозгового кровообращения предшествуют продолжительные и сложные изменения в сердечно-сосудистой системе и в системе мозгового кровообращения, связанные с возникновением и прогрессированием таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет (СД), курение и др.

Окислительный стресс

В последние годы показано, что в развитии факторов риска и возникновении сопутствующих им осложнений большую роль играют нарушение равновесия анти- и прооксидантных систем и развитие окислительного стресса [2, 3]. Свободные радикалы образуются в организме несколькими путями, в том числе под влиянием эндогенных факторов и факторов окружающей среды. Активные формы кислорода, в первую очередь O_2^- , вырабатываются во всех клетках как звено аэробного метаболизма и принимают активное участие в физиологических процессах, в том числе в уничто-

жении микроорганизмов и неопластических клеток, в дыхательной цепи митохондрий, окислительных реакциях нейтрофилов и в регулировании активности разных ферментов [4]. Активные формы кислорода обеспечивают регуляцию клеточного роста и дифференциацию. Ряд сигнальных систем, в том числе связанных с фосфорилированием белков и их конформацией, с функционированием ионных каналов сосудистой стенки, находятся под сочетанным контролем анти- и прооксидантных систем. Эти системы влияют на активность ряда генов – в частности генов, регулирующих синтез белков адгезии и синтеза оксида азота (NO), генов, принимающих участие в воспалительном процессе и активации определенных клеточных рецепторов [5, 6]. В свою очередь активность окислительных систем в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов находится под контролем метаболических процессов, особенностей потока крови в сосуде, включая такие показатели, как вязкость крови, напряжение сдвига на сосудистую стенку [7].

Наличие свободного электрона придает нестабильность этим молекулам и обуславливает их повышенную способность вступать в биохимические реакции. Нарушение равновесия между прооксидантами и антиоксидантами обозначается как окислительный стресс. Окислительный стресс сопровождается различными биохимическими нарушениями и является важной причиной прогрессирования атеросклероза, АГ, СД и других заболеваний. При окислительном стрессе происходят раз-

нообразные повреждения структурных компонентов клетки: липидов, белков и нуклеиновых кислот. Свободные радикалы инициируют реакции белков с другими компонентами клетки, вызывая фрагментацию белковых молекул и нарушение их функций [8].

Одним из важных факторов, вызывающих значительное усиление окислительного стресса, являются переходные металлы, в первую очередь железо и медь. Супероксидный анион-радикал постоянно выделяется эндотелием сосудистой стенки для регуляции сосудистого тонуса, в том числе для нейтрализации избыточного действия NO.

С окислительным стрессом связано развитие эндотелиальной дисфункции, ускорение ангиогенеза, роста и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистого русла и их миграции, реорганизация клеточного и внеклеточного пространств. Эти механизмы лежат в основе развития и прогрессирования атеросклероза, АГ [9]. Сдвиг окислительно-восстановительных процессов в сторону окислительных реакций оказывает негативное влияние на функцию эндотелиальных клеток. Эндотелиальная дисфункция при атеросклерозе, курении, АГ, СД во многом обусловлена не только снижением синтеза NO, но и его избыточным разрушением свободными радикалами [10].

Артериальная гипертензия

У лиц с АГ отмечается снижение уровня физиологических антиоксидантов и одновременное повышение уровня продуктов перекисного окисления и продуктов окисления белков и нуклеиновых кислот [11]. Активация ренин-ангиотензиновой системы и увеличение выработки ангиотензина II при АГ приводят к увеличению синтеза реактивных производных кислорода в сосудистом русле и эндотелии сосудов [12, 13]. Повышенное осциллирующее растяжение сосуда или увеличение напряжения сдвига активирует определенные гены и прооксидантные процессы [14]. В условиях сочетания низкого напряжения на сосудистую стенку и высокого артериального давления (АД) клетки эндотелия могут приобретать черты провоспалительного фенотипа. Окислительный стресс приводит к увеличению выработки радикалов и как следствие – к уменьшению биодоступности NO. В головном мозге значение окислительного стресса еще обусловлено исходно высокой интенсивностью окислительно-восстановительных процессов и высоким содержанием липидов.

Поражение головного мозга

Морфологический и функциональный исход поражения головного мозга определяется разными факторами, среди которых ведущее место занимают исходная зрелость нервной и глиальной ткани, состояние микроциркуляторного русла. Экспериментальные и клинические исследования указывают, что выраженность окислительного стресса в острейшем периоде инсульта может влиять на динамику восстановления неврологических нарушений. Очаговое поражение головного мозга сопровождается сложной гаммой изменений межнейронных связей, взаимоотношения между нейронами и глиальными клетками, которые наблюдаются в перифокальной области, в других отделах пораженного полушария и противоположном полушарии. Сроки их возникновения колеблются от нескольких минут до месяцев, причем имеется определенная стадийность развертывания сценария восстановительных процессов [15]. Включение механизмов пластичности в ряде случаев и в определенной степени позволяет компенсировать нарушения неврологических функций при очаговом поражении головного мозга. Установлена возможность реорганизации корковых структур, обеспечивающая компенсацию функций пораженной зоны за счет рядом расположенных сохраненных областей. Эксперименталь-

ные исследования показывают, что, начиная со 2-й недели после инсульта, у крыс наблюдается увеличение содержания нейронспецифических белков как в зоне пенумбры, так и в смежных долях соответствующего полушария. Получены данные об усилении ветвления дендритов в полушарии, противоположном пораженному, причем максимальная степень процесса наблюдается на 2–3-й неделе повреждения [16].

Исследования острейшей стадии ишемического процесса в головном мозге показали отсутствие прямого тождества между острой фокальной церебральной ишемией, подразумевающей определенную последовательность и потенциальную обратимость метаболических изменений в ткани головного мозга, и инфарктом головного мозга – сформировавшимся морфологическим очагом. Гемодинамические нарушения при ишемическом инсульте приводят к запуску многоступенчатых биохимических реакций. Область мозга с наиболее значительным снижением кровотока (менее 10 мл/100 г/мин) становится необратимо поврежденной уже через 5–8 мин после появления первых клинических симптомов. В то же время, на протяжении нескольких часов, а иногда и дольше, по периферии этой зоны сохраняется ишемизированная, но живая ткань – зона ишемической полутени (зона пенумбры), в которой на более низком уровне сохранен метаболизм и присутствуют лишь функциональные изменения [1, 17]. Длительность существования этой области индивидуальна у каждого больного и определяет границы временного периода (терапевтическое окно), в течение которого лечебные мероприятия наиболее эффективны. В области пенумбры гемодинамические нарушения запускают разнообразные и параллельно протекающие биохимические процессы, среди которых важное место занимает интенсификация окислительных реакций. Еще более выраженное усиление окислительных реакций наблюдается у больных с геморрагическим инсультом. Это связано с процессом лизирования эритроцитов, высвобождением ионов железа и превращением оксигемоглобина в деокси- и метгемоглобин.

Современные представления о возможности выживания ткани мозга в зоне ишемической полутени в первые 2–3 сут заболевания обуславливают необходимость совершенствования методов нейропротекции и восстановительной терапии, направленных на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, снижение окислительного стресса, активации микроглии и трофической дисфункции.

Восстановительная терапия

Восстановительная терапия, направленная на улучшение пластичности здоровой ткани, активацию образования синаптических связей, увеличение плотности рецепторов, имеет большое значение с первых часов заболевания. Мозговой инсульт самостоятельно является фактором, активизирующим процессы пластичности. Однако возможность компенсации в значительной степени зависит от локализации и объема поражения, возраста больного, сопутствующих факторов риска и заболеваний, выраженности сосудистой мозговой недостаточности, предшествовавшей инсульту [16]. Кроме этого, с возрастом происходит биологически обусловленное уменьшение пластических возможностей головного мозга, поэтому при проведении восстановительной терапии следует учитывать сопутствующие мозговому инсульту заболевания: атеросклероз, АГ, их сочетание и др. С возрастом, особенно у лиц старше 70 лет, увеличивается значение атеросклеротического поражения экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий шеи и головы, при этом играет роль не только выраженность стеноза, но и распространенность процесса на другие сосудистые бассейны. Роль тяжелой АГ как основной причины несколько снижается. Одновременно возрастает частота сочетания атеросклеротического пора-

жения магистральных сосудов шеи и головы с мягкой и умеренной формами АГ. Большое значение имеют ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, наличие которых снижает компенсаторные возможности по поддержанию адекватной центральной (кардиальной) и церебральной гемодинамики. Определенную роль играют нарушения ритма сердечной деятельности, особенно пароксизмального характера. Необходимо учитывать наличие СД как дополнительного фактора, ускоряющего атеросклеротический процесс и влияющего на систему гемостаза и функцию эндотелия. Существенное влияние на течение восстановительного периода оказывает состояние системы гемостаза: повышенные вязкость крови и плазмы, агрегационная активность форменных элементов крови, уровень фибриногена.

Направления

Вследствие этого восстановительная терапия должна включать воздействия, направленные на коррекцию факторов риска, на фоне которых развился инсульт. Следует, однако, учитывать, что у лиц старших возрастных групп при наличии сопутствующих соматических заболеваний, снижении интенсивности метаболических процессов в организме, нарушении выведения препаратов повышается риск развития нежелательных побочных эффектов от комплексной фармакотерапии. Сочетание различных заболеваний зачастую требует применения большого количества лекарственных препаратов, что может приводить к изменению их фармакологической активности (взаимное потенцирование или антагонизм) или развитию аллергических реакций. Некоторые группы препаратов могут быть противопоказаны для применения больным с несколькими заболеваниями. В связи с частыми сопутствующими заболеваниями и осложнениями в ведении этих больных помимо невролога желательны участие терапевта, кардиолога, эндокринолога и врачей других специальностей.

Одним из наиболее значимых показателей, требующих адекватной коррекции при проведении реабилитационных мероприятий, является АД. У лиц старшего возраста с длительно протекающей АГ могут наблюдаться изменения суточного ритма АД с избыточным или, напротив, недостаточным снижением или повышением его в ночные часы. В этих случаях обязательным является изучение суточного ритма АД с проведением мониторинга и индивидуальным подбором антигипертензивных препаратов. В последние годы возрастает значение результатов фармакогенетических исследований для индивидуализированного назначения антигипертензивных препаратов.

Чрезвычайно важным является исследование и коррекция системы гемостаза. Применение антиагрегантных препаратов обосновано при повышенной агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов. При приеме этих препаратов, а также при изменении дозировки или при переходе на прием другого препарата необходимо повторно контролировать показатели спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов.

Пластичность

Проведенные исследования позволили показать необходимость активизации процессов пластичности для восстановления нарушенных функций у больных, перенесших мозговой инсульт. Широкий спектр лекарственных препаратов способен оказывать стимулирующее или ингибирующее воздействие на процессы пластичности в головном мозге после инсульта. Конечный эффект лекарственного вмешательства определяется не только распространенностью и локализацией очага поражения, но и сроками проводимой терапии, ее взаимодействием с другими терапевтическими мероприятиями.

Одним из важных направлений в активизации пластичности является медикаментозная терапия, преду-

сматривающая назначение препаратов, обладающих трофическими и модуляторными свойствами и усиливающими восстановительные процессы. Применение препаратов этих групп позволяет улучшить обменные процессы в головном мозге, уменьшить острые и отдаленные последствия ишемического поражения в виде развития избыточного синтеза NO, окислительного стресса, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, активации микроглии, нарушений микроциркуляции, трофической дисфункции.

Антиоксиданты

Одной из групп препаратов, обладающих трофическими и модуляторными свойствами, являются антиоксидантные препараты. Физиологическое значение антиоксидантов заключается в предотвращении повреждения клеточных компонентов при протекании в ней химических реакций с участием свободных радикалов. Антиоксиданты могут непосредственно связывать свободные радикалы (прямые антиоксиданты) или стимулировать антиоксидантную систему организма (непрямые антиоксиданты), влияя на активность генов, передачу сигнала и апоптоз [3]. В естественных условиях основными антиоксидантами в организме являются супероксиддисмутаза, глутатион, глутатион-пероксидаза, каталаза, церулоплазмин, витамины А, Е, С, К, флавоноиды.

Экспериментальными и клиническими исследованиями было установлено, что назначение антиоксидантной терапии уже в острейшем периоде ишемического инсульта сопровождается более быстрым и полным восстановлением неврологических функций [4].

Мексиприм®

Одним из эффективных антиоксидантных препаратов является Мексиприм® – генерический аналог мексидола – соли эмоксипина и янтарной кислоты. Мексиприм®, как и мексидол, влияет на активность перекисного окисления липидов, повышает концентрацию восстановленной формы глутатиона, активность супероксиддисмутазы и церулоплазмينا. Препарат улучшает состояние мембранных структур клеток: увеличивает текучесть липидного бислоя, модулирует активность ряда ферментов и ионных каналов. Кроме этого, Мексиприм® стимулирует митохондрии и улучшает энергетический обмен в клетке. Препарат улучшает мозговую кровоток, обладает гиполлипидемической активностью, снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов, тем самым нормализуя реологические свойства крови и улучшая микроциркуляцию, в том числе в головном мозге.

Другим важным направлением восстановительной терапии является использование методов растормаживающей терапии: пассивные и активные движения, различные виды массажа, электростимуляцию, занятия с логопедом. В период выздоровления показаны активный двигательный режим, лечебная гимнастика, физиотерапия. В экспериментальных исследованиях показана роль среды, насыщенной стимулирующими объектами, в восстановлении неврологических нарушений [18]. В то же время, несмотря на данные экспериментальных исследований о положительной роли двигательной мобилизации паретичных конечностей, в клинических условиях раннее начало физических нагрузок, особенно избыточных, может приводить к замедлению восстановления и нарастанию неврологических симптомов [16, 18].

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
2. Луцкий М.А., Мартынов М.Ю. Применение мексидола – современная стратегия лечения ишемического инсульта (Методические рекомендации для практического здравоохранения). М.: ВГМА им. Н.Н.Бурденко, 2006.

3. Frei B. *Molecular and biological mechanisms of antioxidant action*. FASEB. 1999; 13: 963–4.
4. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. *Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction*. Postgrad Med J 2003; 79: 195–200.
5. Malhotra JD, Miao H, Zhang K et al. *Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion*. PNAS 2008; 205 (47): 18525–30.
6. Shimizu Y, Hendershot LM. *Oxidative folding: cellular strategies for dealing with the resultant equimolar production of reactive oxygen species*. Antioxidants and REDOX signaling. 2009; 11 (9): 2317–21.
7. Heistad DD. *Oxidative stress and vascular disease*. 2005 Duff Lecture. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 689–95.
8. Yamato M, Siba T, Yoshida M et al. *Fatty acids increase the circulating levels of oxidative stress factors in mice with diet-induced obesity via redox changes of albumin*.
9. Vasan RS. *Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations*. Circulation 2006; 113: 2335–62.
10. Heistad DD. *Endothelial function in the time of the giants*: Paul M. Vanboutte Lecture. J Cardiovasc Pharmacol 2008; 52 (5): 383–92.
11. Redon J, Oliva MR, Tormos C et al. *Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension*. Hypertension 2003; 41: 1096–101.
12. Didion SP, Faraci FM. *Angiotensin II produces superoxide-mediated impairment of endothelial function in cerebral arterioles*. Stroke 2003; 34: 2038–42.
13. Sobn HY, Raff U, Hoffmann A et al. *Differential role of angiotensin II receptor subtypes on endothelial superoxide formation*. BJP 2000; 131: 667–72.
14. Chen XL, Varner SE, Rao AS et al. *Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells*. J Biol Chem 2003; 278 (2): 703–11.
15. Madinier A, Bertrand N, Mossiat C et al. *Microglial involvement in neuroplastic changes following focal brain ischemia in rats*. PLoS One 2009; 4 (12): e8101–9.
16. Pearson-Fuhrhop KM, Kleim JA, Cramer SC. *Brain plasticity and genetic factors*. Top Stroke Rehabil 2009; 16 (4): 282–99.
17. Hossmann K et al. *Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia*. Ann Neurol 1994; 36: 557–65.
18. Cameirão MS, Badiá SB, Oller ED, Verschure PF. *Neurorehabilitation using the virtual reality based Rehabilitation Gaming System: methodology, design, psychometrics, usability and validation*. J Neuroeng Rehabil 2010; 22 (7): 48–53.

Лечение острой боли в поясничной области спины

В.И.Шмырев, С.М.Крыжановский
ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

Боль в спине (БС), преимущественно в пояснице, является наиболее частой жалобой, с которой пациенты обращаются к участковому врачу или к неврологу на протяжении последних 10-летий. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, почти 90% людей хотя бы один раз в жизни испытывали БС. Согласно статистическим данным США, около 1/4 взрослого населения испытывали БС на протяжении дня в течение 3-месячного интервала и 7,6% отмечали эпизод острых болей на протяжении последнего года [1–4].

Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в клиническую практику и результаты проведенных клинических исследований позволили переоценить этиологические факторы БС, что в свою очередь привело к изменению терапевтических подходов к ведению больных.

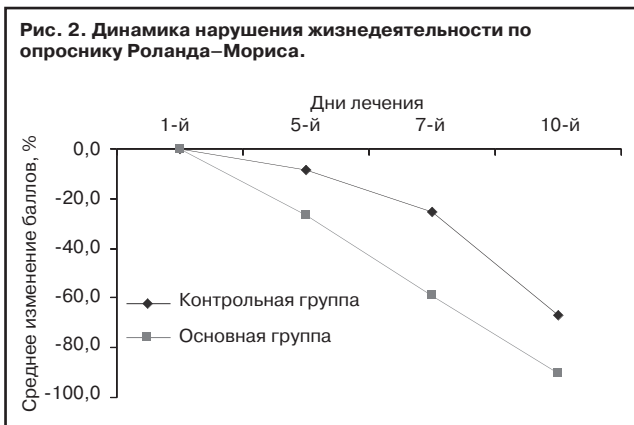
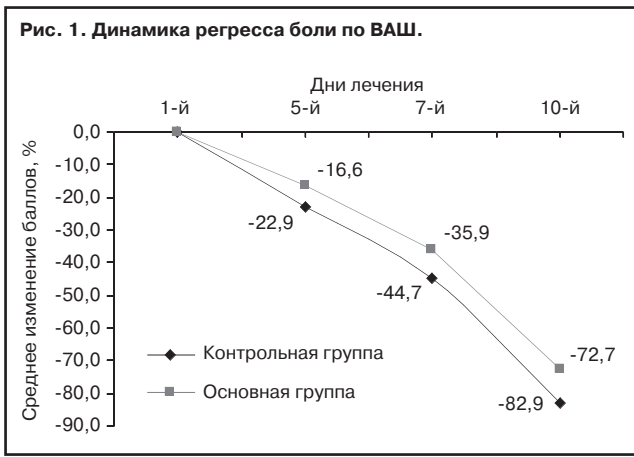
Особенности болевого синдрома

Исследования показали, что боль может исходить из разных структур: связок, фасеточных суставов, паравerteбральных мышц и связок, фиброзного кольца, нервных стволов и т.д. Наиболее частыми причинами являются мышечно-связочные повреждения и возрастные дегенеративные изменения в межпозвоночных дисках и фасеточных суставах. Причинами болей могут быть грыжи диска и стеноз позвоночного канала, как правило возникающие из-за гипертрофированных дегенеративных изменений позвоночных структур [5]. При этом в 70–85% случаев невозможно установить патолого-анатомическую причину болей и достоверную связь между выявленными изменениями при МРТ-обследовании больного и его клиническими симптомами. В связи с этим после исключения специфических причин болей (онкологические, воспалительные и т.д.) в большинстве случаев диагностируют наиболее вероятную причину, которая относится к неспецифическим: грыжа диска, фасеточный, мышечно-тонический синдром и т.д.

Неспецифические боли составляют около 70% клинических случаев [3, 5]. «Неспецифические боли» – термин, объединяющий большую группу причин при невозможности установить анатомический источник боли. Несмотря на то, что причины возникновения боли в поясничной или крестцовой области довольно многочисленны, принципы лечения такого рода нарушений в целом существенно не различаются. Уточнение характера изменений, индуцирующих болевые ощущения у большинства пациентов, не имеет практического значения для определения терапевтической тактики [6, 7]. Принципиальными являются клиническая картина и длительность болей, а именно разделение больных с острой и хронической болью, что обуславливает принципиально различную стратегию ведения данных пациентов.

Проявления

Острая боль в нижней части спины (БНС) может проявляться в виде люмбаго, люмбалгии и люмбоишалгии. Клиническая картина люмбаго достаточно типична: внезапная боль типа «прострела», пронизывающая, стреляющая (как удар током), длящаяся в течение нескольких секунд, минут или часов, часто возникает вследствие неловкого движения. Боль локализуется по всей пояснице, иногда отдает в подвздошную область и ягодицы, резко усиливается при кашле, чиханье, уменьшается в положении лежа, особенно если больной найдет удобную позу. При осмотре выявляются напряжение поясничных мышц, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, развивается анталгическая поза. Симптом Ласега, часто двусторонний, сухожильные рефлексы сохранены, нарушений чувствительности не регистрируется. Первый приступ заканчивается быстрее, чем последующие. Повторные приступы люмбаго имеют тенденцию переходить в хроническую боль в пояснице. В основе люмбаго лежит напряжение или повре-



ждение фиброзного кольца [1, 8]. В отличие от люмбаго люмбалгия характеризуется ноющими болями, усиливающимися при перемене положения тела, возникает в результате длительного напряжения, охлаждения. Наиболее частой причиной становятся патологические изменения межостистых связок, капсул межпозвоночных суставов, периартроз [8].

Интенсивные боли в области позвоночника наблюдаются и при формировании грыжи диска. Острая грыжа диска, надрыв наружной трети фиброзного кольца или смещение задней продольной связки сопровождаются интенсивной локальной болью в позвоночнике. Болевой синдром в таких случаях опосредован ноцицепторами, которые располагаются в задней продольной связке и наружной трети фиброзного кольца. Дополнительным источником болевых ощущений при грыже диска может стать раздражение или компрессия спинно-мозговых корешков. Клинической картиной является люмбаишиалгия – боль в пояснице с иррадиацией по ходу страдающего корешка. В значительной мере корешковая боль может быть обусловлена локальным воспалительным процессом. При обследовании больных, подвергшихся оперативному вмешательству, не было отмечено достоверной корреляции между степенью компрессии корешка и выраженностью клинической симптоматики. При исследовании фрагментов диска было обнаружено повышение уровня провоспалительных факторов, таких как лейкотриен В4 и тромбосан В2, выработки окиси азота, интерлейкина, простагландина Е₂, матриксных металлопротеиназ. В грыже содержались также фосфолипаза А2, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α. Накапливающиеся в грыже цитокины вырабатывались гистиоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками и хондроцитами. Таким образом, раздражение корешка скорее всего происходит не за счет механического фактора, а в результате воздействия широкого спектра биологически активных продуктов, ко-

торые продуцирует грыжа диска, вызывающих раздражение нервных структур [6].

Задачи и возможности терапии

Основными задачами лечения данных больных являются: обеспечение условий для проведения полноценного курса реабилитационных мероприятий, купирование болей, предупреждение хронизации болевого синдрома, профилактика рецидива обострений [2]. Прежде всего пациенту необходимо объяснить суть заболевания и благоприятный прогноз восстановления двигательной активности, а также совместно разработать дальнейшую тактику лечения. По нашему мнению, вовлечение пациента в процесс лечения и совместное обсуждение плана лечения снижают тревожность, которая возникает, особенно у пациентов с ограничением повседневной деятельности. Необходимо настроить пациента на быстрое возвращение к повседневному режиму, даже если пациенту требуется на некоторое время соблюдать постельный режим, особенно при сильных болях. С целью экономии времени на разъяснительную беседу пациентам могут быть предложены информационные брошюры, что является дополнением к сказанному врачом. Эффективность других форм предоставления информации пациентам (видеоматериалы, круглые столы, общение по телефону и т.д.) мало изучена [3]. Исходя из нашего опыта, большинство больных в достаточной мере пользуются Интернетом, читают форумы, на которых пациенты делятся впечатлениями, страхами, слухами, что в свою очередь оказывает влияние на впечатлительных, эмоционально лабильных больных. В этой связи предлагать всем больным воспользоваться дополнительными источниками информации не является правильным и может быть приемлемо только для определенной категории больных.

Несмотря на общую рекомендацию по наиболее быстрому возвращению к повседневной активности, проведение лечебной физкультуры, как под руководством, так и без, в острый период малоэффективно, поэтому рекомендуется упражнения начинать после утихания боли на 2–6-й неделе. Эффективность других методов терапии (массаж, мануальная терапия, йога, рефлексотерапия) в настоящее время не до конца изучена. На результаты лечения большое влияние оказывают опыт врача и используемые методики [5, 9–11].

Проведенные исследования показали эффективность анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов. Одним из препаратов для купирования боли может быть ацетоминофен, который по выраженности эффекта уступает НПВП, однако обладает более благоприятным профилем безопасности и ценой и может быть использован для лечения боли как в острый период, так и при хронических болях. В то же время для ацетоминофена характерно повышение аминотрансфераз в суточной дозе 4 г. Неселективные НПВП более эффективны для купирования боли, чем ацетаминофен, но с их применением связано развитие гастроинтестинальных и реноваскулярных осложнений. В частности, одним из наиболее частых побочных эффектов НПВП является гастропатия (от 15 до 30%), вследствие чего более 10% пациентов прекращают прием лекарств. При необходимости применения НПВП внутри предпочтение отдается селективным ингибиторам циклооксигеназы 2-го типа [2, 3]. Выбор препарата из группы НПВП или ингибиторов циклооксигеназы основывается на оценке риска осложнений и возможных путей его снижения. Последнее достигается назначением более низких эффективных доз НПВП, насколько возможным коротким курсом или же совместным использованием ингибиторами протонной помпы у пациентов с высоким риском развития гастропатии [3]. Купирование болевого синдрома и снижение дозы НПВП может достигаться комбинированным использо-

ванием НПВП с опиоидными анальгетиками, с бензодиазепиновыми транквилизаторами (усиление обезболивающего действия НПВП и уменьшение тревоги вследствие боли) или миорелаксантами. Сочетание миорелаксантов с НПВП способствует не только усилению обезболивающего эффекта, но и снижению дозы последних в 2 раза, тем самым уменьшая риск развития гастропатий [2].

Витаминопрепараты

В ряде клинических исследований было показано, что назначение препаратов, содержащих витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) как в комплексной, так и в монотерапии ведет к уменьшению продолжительности болевого синдрома у больных с патологией позвоночника [4, 11–14]. Это обусловлено нейротропным действием данных витаминов, обезболивающий эффект связан с участием в ингибировании синтеза и подавлении активности воспалительных медиаторов [15]. В табл. 1 приведены результаты нескольких исследований с применением витаминпрепаратов у пациентов с БС.

В клинической практике иногда применяется способ попеременного введения витаминов В₁, В₆ и В₁₂ по 1–2 мл внутримышечно с ежедневным чередованием. Курс лечения составляет 2–4 нед. К недостаткам этого метода относится применение малых доз препаратов, снижающих эффективность лечения, и необходимость частых инъекций [1].

КомплигамВ. Клинические наблюдения

В настоящее время широко используются препараты, содержащие комплекс витаминов и небольшие дозы лидокаина, что способствует усилению обезболивающего эффекта препарата. Одним из таких препаратов является КомплигамВ, содержащий в ампуле (2 мл): тиамина гидрохлорид – 100 мг, пиридоксина гидрохлорид – 100 мг, цианокобаламин – 1 мг, лидокаина гидрохлорид – 20 мг. При выраженном болевом синдроме лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата ежедневно в течение 5–10 дней с переходом в дальнейшем либо на прием внутрь, либо на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2–3 нед) [17]. Данный препарат мы использовали в клиническом наблюдении за 39 больными с люмбоишиалгией на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника (G 54, по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Препарат был предоставлен компанией «Сотекс».

Под наблюдением были пациенты, отвечающие следующим критериям: возможность и желание пациента находиться под наблюдением, возраст от 35 до 75 лет, установленный диагноз остеохондроза позвоночника, острая боль в поясничном отделе спины, обусловленная остеохондрозом позвоночника с клиническими признаками поражения корешков, балл по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 6 и более. Два и более баллов по шкале 5-балльной оценки вертеброневрологической симптоматики, при этом по критерию «корешковый синдром» должно быть не менее 2 баллов, отсутствие противопоказаний к приему препарата в течение предусмотренного исследованием периода (включая непереносимость к компонентам препарата), отсутствие тяжелых или нестабильных соматических заболеваний на момент рандомизации, отсутствие других клинически значимых неврологических или психических заболеваний. Критериями исключения стали: эпизод острой боли в поясничном отделе спины в течение последних 6 мес, наличие постоянных болей в области спины, наличие иных причин, вызывающих болевой синдром (травма, объемное образование, заболевания органов малого таза и тд.), отказ от участия в исследовании, наличие тяжелой депрессии (оценка по шкале Бека более 18), беременность и кормление грудью. Контрольную группу состави-

КомплигамВ®

Правильный комплекс нейровитаминов!



2 мл № 5
2 мл № 10

Содержит:

Вит. В₁ (тиамин) 100 мг
Вит. В₆ (пиридоксин) 100 мг
Вит. В₁₂ (цианокобаламин) 1 мг
+ Лидокаин 20 мг

- Восстанавливает поврежденные нервные волокна
- Регулирует болевую чувствительность



Таблица 1. Исследования комбинированного лечения пациентов с БС

<p>V.Vetter и соавт., 1988 238 пациентов с БНС Продолжительность лечения 2 нед 1-я группа: 50 мг Д + В₁ - 50 мг, В₆ - 50 мг, В₁₂ - 0,25 мг 2-я группа: 50 мг Д</p>	<p>Полный регресс симптомов был достоверен при комбинированной терапии. Сочетанная терапия оказывала более выраженный эффект в снижении боли в течение первых 3 дней. Профиль безопасности одинаков в 2 группах [14]</p>
<p>G.Bruggemann и соавт., 1990 376 пациентов с БНС Продолжительность лечения 2 нед 1-я группа: 25 мг Д + В₁ - 50 мг, В₆ - 50 мг, В₁₂ - 0,25 мг 2-я группа: 25 мг Д</p>	<p>Более интенсивный регресс боли у пациентов, получавших комбинированную терапию. Комбинированное лечение показано в случаях с выраженным болевым синдромом. Профиль безопасности одинаков в 2 группах [12]</p>
<p>The DOLOR study, 2009 Продолжительность лечения – 7 дней 1-я группа (n=187): 50 мг Д + В₁ - 50 мг, В₆ - 50 мг, В₁₂ - 1 мг 2-я группа (n=185): 50 мг Д</p>	<p>Сочетанная терапия оказывала более выраженный эффект в снижении боли в течение первых 3 дней. Профиль безопасности одинаков в 2 группах [13]</p>
<p>А.В.Данилов, 2010 Продолжительность лечения 10 дней 1-я группа (n=20): 100 мг Д + В₁ - 100 мг, В₆ - 50 мг, В₁₂ - 1 мг 2-я группа (n=20): 75 мг Д 3-я группа (n=20): 75 мг Д + В₁ - 100 мг, В₆ - 100 мг, В₁₂ - 1 мг</p>	<p>Монотерапия комбинацией витаминами приводит к обезболивающему эффекту со 2-го дня. Сочетанная терапия оказывает более выраженный эффект с 1-го дня. Профиль безопасности хуже в группе лечения Д [16]</p>

*Д – диклофенак.

Таблица 2. Результаты оценки опросника Роланда–Мориса (m±s)

Дни лечения	Основная группа, n=22	Контрольная группа, n=17	p
До лечения (1-й)	12,41±2,23	12,18±1,87	≤0,73
5-й	9,09±1,60	9,82±1,51	≤0,1
7-й	5,04±1,91	6,11±1,86	≤0,08
10-й	1,18±1,14	2,17±1,23	≤0,01

ли больные, отвечающие критериям включения/исключения, при этом имеющие или непереносимость к компонентам препарата, или изъявившие желание войти в группу контроля после подписания информированного согласия. Пациентам данной группы не назначались препараты, аналогичные компонентам исследуемого.

Пациентам основной группы был назначен КомплигамВ в дозе 2 мл ежедневно внутримышечно на протяжении 10 дней. В 2 группах в комплекс лечения включались препараты из группы миорелаксантов и НПВП.

Для исходной оценки и результатов лечения были использованы шкалы: 5-балльной оценки вертеброневрологической симптоматики, опросник Роланда–Мориса «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности», ВАШ [18]. Оценка проводилась на 1, 5, 7 и 10-й дни. Для статистического анализа подсчитывались средние значения и стандартное отклонение. Сравнения проводились с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна–Уитни, при оценке эффективности лечения использовался дисперсионный анализ повторных измерений. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработка данных проводилась с помощью программных пакетов статистического анализа Биостат и Statistica 6.0. В табл. 2 указаны среднее значение и стандартное отклонение (m±s).

Основную группу составили 22 пациента (средний возраст 62,3±1,5 года, 11 мужчин), контрольную – 17 (средний возраст 64,2±1,5 года, 9 мужчин). Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,3$) и полу ($p=0,1$).

Динамика интенсивности боли до и в течение курса лечения в исследуемых группах представлена на рис. 1 (результаты изменения баллов по ВАШ в процентах по отношению к интенсивности боли до лечения, взятого за 100%). Интенсивность боли в начале лечения была сопоставима в 2 группах и последовательно уменьшалась на протяжении всего периода лечения. К концу наблю-

дения более отчетливая положительная динамика была отмечена в основной группе, разница достигла статистической достоверности.

Простым и в то же время информативным, надежным тестом для оценки нарушений жизнедеятельности при БС является опросник Роланда–Мориса. В опроснике даны 18 утверждений, описывающих ограничения в связи с БС. Больной должен отметить те из них, которые соответствуют его состоянию на момент заполнения опросника. Максимальное количество пунктов – 18, если пациент отмечает более 7, то нарушения считаются выраженными [18]. В нашем наблюдении средний балл в 2 группах был около 12. Динамика и результаты анализа опросника представлены на рис. 2 и в табл. 2. Рис. 2 показывает динамику изменения количества пунктов, выраженных в процентах по отношению к 1-му дню наблюдения. Надо отметить, что динамика восстановления жизнедеятельности была выраженной в основной группе: на 90,5% отмечается улучшение жизнедеятельности к концу наблюдения по сравнению с 66,7% в контрольной группе. Обобщая результаты исследования, необходимо отметить хороший профиль переносимости препарата: за весь период наблюдения за пациентами, включенными в исследование, не было отмечено нежелательных явлений и аллергических реакций, связанных с препаратом. Таким образом, препараты, содержащие витамины группы В, в частности КомплигамВ, могут быть включены в комплексную терапию больных с неспецифической этиологией люмбаишиалгии после оценки противопоказаний.

В большинстве случаев на фоне медикаментозного лечения отмечается положительный эффект и большая часть больных восстанавливаются к концу 1-го месяца. В частности, 90% больных с неспецифическими БС восстанавливаются ко 2-й неделе, в случае если обратились за помощью в течение первых 3 дней от появления симптомов [3]. Если болевой синдром сохраняется более

1 мес, необходимо провести переоценку жалоб больного, возможно, провести дополнительное обследование с целью уточнения генеза болей и рассмотреть возможность иного лечения [12].

Выводы

Таким образом, проблема БС является достаточно актуальной в силу высокой распространенности среди взрослого населения. В большинстве случаев БС обусловлены неспецифическими причинами. Своевременно начатая медикаментозная терапия обуславливает более благоприятный прогноз восстановления. Основными направлениями терапии пациентов с острой болью в поясничной области является купирование боли, в основном за счет НПВП, использование миорелаксантов и витаминпрепаратов. Комбинации препаратов из указанных групп позволяют потенцировать эффект НПВП и добиться более быстрого регресса болевого синдрома и восстановления жизнедеятельности.

Литература

1. Манвелов Л.С., Тюриков В.М. Поясничные боли (этиология, клиника, диагностика и лечение). *Рус. мед. журн.* 2009; 17(20).
2. Маркин С.П. Современный взгляд на проблему боли в позвоночнике. *Рус. мед. журн.* 2009; 17(11).
3. Chou R, Qaseem A, Snow V. *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* 2008; 299(17): 2066–77.
4. Kublwein A, Meyer HJ, Koehler CO. *Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes.* *Klin Wochenschr* 1990; 68(2): 107–15.
5. Deyo RA, Weinstein J. *N Low Back pain.* *N Engl J Med* 2001; 344(5).
6. Олюнин Ю.А. *Острые и хронические боли в области позвоночника.* *Рус. мед. журн.* 2004; 12(6).
7. Bosch MA, Hollingworth W, Kimmont AL, Dixon AK. *Evidence against the use of lumbar spine radiography for low back pain.* *Clin Radiol* 2004; 59(1): 69–76.
8. *Дифференциальная диагностика нервных болезней: руководство для врачей.* Под ред. Г.А.Акимова, М.М.Одинак. Изд. 2-е испр. и доп. СПб: Гиппократ, 2000; 230–67.
9. Сурская Е.В. *Современные аспекты лечения дорсопатии.* *Рус. мед. журн.* 2010; 18(Болевой синдром).
10. James P. *Ratbmel A 50-Year-Old Man With Chronic Low Back Pain.* *JAMA Ann Intern Med* 2007; 147: 478–91.
11. Katz JN, Harris MB. *Lumbar Spinal Stenosis.* *N Engl J Med* 2008; 358: 818–25.
12. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. *Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study.* *Klin Wochenschr* 1990; 68(2): 116–20.
13. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al. *Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study.* *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11): 2589–99.
14. Vetter G, Bruggemann G, Lettko M et al. *Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes.* *Z Rheumatol* 1988; 47(5): 351–62.
15. Franca DS, Souza AL, Almeida KR et al. *B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice.* *Eur J Pharmacol* 2001; 421(3): 157–64.
16. Данилов А.Б. *Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП?* *Рус. мед. журн.* 2010; 18(Болевой синдром).
17. *Инструкция по медицинскому применению препарата КомплигамВ.*
18. *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации.* Под ред. А.Н.Беловой, О.Н.Щенетовой. М.: Антидор, 2002; с. 265–85.

Нейропатический болевой синдром: возможности применения прегабалина

П.Р.Камчатнов, А.В.Чугунов
ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Лечение нейропатической боли, принимая во внимание сложности механизмов ее формирования, выбор рациональной фармакотерапии с учетом эффективности и переносимости лекарственных препаратов является трудной клинической задачей. В соответствии с современными взглядами на механизмы формирования боли для лечения больных с нейропатическими болевыми синдромами (НБС) в качестве базисной терапии применяются антидепрессанты (трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и противосудорожные средства (карбамазепин, габапентин, прегабалин), при невозможности устранения болевых ощущений рассматривается вопрос о применении опиоидов [1]. Подтвердив свою эффективность в ходе клинических исследований, эти препараты в настоящее время включены в большинство региональных и международных рекомендаций по лечению пациентов с НБС [2, 3].

Вследствие разнообразия механизмов возникновения нейропатической боли, особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и фармакологических эффектов лекарственных препаратов различные способы лечения

отличаются по своей эффективности (при разнообразных патологических состояниях) и по-разному переносятся пациентами. В целом, переносимость многих лекарственных препаратов, вероятность лекарственных взаимодействий при одновременном приеме нескольких препаратов представляют собой серьезную проблему, требующую серьезного подхода к выбору того или иного лекарственного средства.

Прегабалин

Лекарственным препаратом, хорошо зарекомендовавшим себя при лечении пациентов с НБС, является прегабалин (Лирика). Фармакологические свойства прегабалина обусловлены, в первую очередь, способностью препарата связываться с $\alpha_2\text{-}\delta$ -субъединицами потенциалзависимых кальциевых каналов. Способность модуляции кальциевого тока, направленного внутрь нейрона, обеспечивает уменьшение выброса в пресинаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров и блокирование прохождения болевых сигналов.

В ходе проведенных многочисленных исследований прегабалин продемонстрировал свою значительную

эффективность при купировании НБС различного происхождения. Накоплен большой опыт применения препарата у пациентов с болевыми синдромами (БС), при этом важно, что большинство исследований было выполнено двойным слепым методом и носило многоцентровой плацебо-контролируемый характер.

Диабетическая полинейропатия

Одно из первых рандомизированных контролируемых клинических исследований было посвящено изучению эффективности прегабалина у пациентов с болевой диабетической полинейропатией [4]. Наблюдавшиеся 146 пациентов на протяжении 8 нед получали прегабалин (76 больных) по 300 мг/сут или плацебо. Оказалось, что в основной группе наблюдалось достоверное уменьшение выраженности БС, что сопровождалось также достоверным улучшением показателей качества жизни (в соответствии со стандартным опросником SF-36). Наиболее значимые изменения касались подшкал, позволяющих оценить интенсивность боли, общее состояние, уровень тревоги. Важным следствием применения прегабалина оказалось восстановление ночного сна, связанное, в первую очередь, с уменьшением выраженности боли. Авторы также отметили хорошую переносимость прегабалина. Наиболее частыми побочными эффектами оказались общая слабость и несистемное головокружение, возникновение которых, однако, не потребовало прекращения проводимого лечения и назначения дополнительных препаратов.

Постгерпетическая невралгия

Практически одновременно было проведено исследование, посвященное изучению возможности применения прегабалина у больных с постгерпетической невралгией [5]. В это исследование, носившее характер двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого, были включены 173 пациента с БС, персистирующим не менее 3 мес с момента заживления герпетических высыпаний. Одной из задач данной работы явилось изучение переносимости прегабалина, в частности, обусловленной состоянием функции почек. В связи с этим препарат на протяжении 8 нед назначался в различных дозировках (300 и 600 мг/сут) в зависимости от клиренса креатинина. Как показали результаты исследования, прием прегабалина характеризовался выраженным противоболевым эффектом: количество пациентов, у которых уменьшение интенсивности боли в результате проведенного лечения составило, соответственно, 30 и 50%, в 2,5 раза достоверно превышало количество больных с выраженным улучшением состояния в группе, получавшей плацебо. Авторы также зарегистрировали не только устранение (или уменьшение интенсивности) болей, но и достоверное улучшение ночного сна, и повышение показателей, характеризующих качество жизни больных.

Назначение препарата на протяжении 13 нед сопровождалось выраженным уменьшением интенсивности БС, при этом назначение препарата по 600 мг/сут оказалось практически в 2 раза более эффективным, чем при его использовании по 150 мг/сут [6]. Существование дозозависимого эффекта позволило авторам исследования рекомендовать назначение более высоких доз препарата для достижения обезболивающего эффекта.

Поражение периферической нервной системы

Сопоставимые данные об эффективности использования прегабалина у пациентов с НБС вследствие поражения периферической нервной системы были получены в ходе многоцентрового открытого несравнительного исследования [7]. Под наблюдением находились 111 больных, получавших прегабалин по 75 или 300 мг 2 раза в сутки. Особенностью данного исследования явился короткий курс терапии, составивший 3 нед. Тем не менее,

по мнению авторов, проведенного лечения оказалось достаточно для достижения достоверного противоболевого эффекта. Также детально изучалась эффективность применения прегабалина в зависимости от назначавшейся суточной дозы препарата и режима дозирования [8]. Для этого 250 пациентов с болевой диабетической полинейропатией и постгерпетической невралгией в течение 12 нед получали прегабалин в изначально фиксированной дозе (по 300 мг 2 раза в сутки) или при постепенном ее наращивании от 150 до 600 мг/сут. Исследование носило характер двойного слепого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого. Было установлено, что прегабалин оказался в равной степени одинаково эффективен при разных вариантах БС, причем различные режимы дозирования оказались достоверно более эффективны по сравнению с назначением плацебо. Аналогичные результаты, свидетельствующие о высокой эффективности прегабалина и его хорошей переносимости, были получены и в ходе ряда других рандомизированных клинических исследований [9–11].

Травма периферических нервов

Получены положительные данные о возможности применения прегабалина при лечении пациентов с НБС, обусловленным травмой периферических нервов [12]. Согласно протоколу двойного слепого рандомизированного исследования, 127 больных на протяжении 8 нед получали прегабалин (150 до 600 мг/сут), тогда как контрольная группа получала плацебо. Полученные данные продемонстрировали несомненное преимущество прегабалина (средняя доза составила 326 мг/сут) перед плацебо в отношении снижения интенсивности БС. Кроме того, важным результатом исследования оказалось установление не только противоболевого эффекта, но и купирование диссомнических нарушений, обусловленных болью. Также значительный интерес представляют данные о достоверном уменьшении выраженности депрессивных (но не тревожных) нарушений.

Поражение ЦНС

Не меньший интерес представляют данные об эффективности применения прегабалина у пациентов с БС вследствие поражения центральной нервной системы (ЦНС), в частности спинного мозга [13]. В ходе 12-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования препарат назначался, начиная с минимальных суточных доз, в среднем до 460 мг/сут (150–600 мг/сут). Эффективность прегабалина оказалась достоверно более высокой по сравнению с плацебо, причем положительный эффект заключался и в уменьшении выраженности диссомнических и эмоциональных нарушений.

Хроническая боль в нижней части спины

За последние годы получены данные о возможности применения прегабалина при лечении больных с хронической болью в нижней части спины. Учитывая присутствие несомненных признаков формирования хронического БС, нейропатического ее компонента [8], по своим патогенетическим механизмам отличающихся от боли, обусловленной дегенеративным поражением опорно-двигательного аппарата, для лечения таких пациентов представляется целесообразным применение препаратов, оказывающих влияние на центральные механизмы генерации боли.

Результаты одного из таких исследований были опубликованы в 2009 г. [14]. Исследование носило характер двойного слепого, имело проспективный характер и было посвящено изучению возможности комбинированного применения прегабалина (от 1 до 4 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 4 нед) в сочетании с селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (целекоксиб по

ЛИРИКА®

**Препарат выбора
для лечения
нейропатической боли¹**

**Контроль
над приступами
эпилепсии²**

**Новые возможности
в лечении
генерализованного
тревожного
расстройства
и фибромиалгии^{3,4}**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИРИКА (ПРЕГАБАЛИН)

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное 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. 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 головокружение 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 фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, 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. Методические рекомендации по диагностике и лечению нейропатической боли под редакцией академика РАНН НН Яхно, издательство РАНН, Москва 2008
2. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin Add-on treatment: A randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-response Study in Adults with partial seizures. *Epilepsia*, 2004., pages 20-27
3. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, *World Journal of Biological Psychiatry*, 9:4, 248-312
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика (прегабалин), одобрена 07.07.2006 с изменениями от 15.02.2010.



Представительство Корпорации
«Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн»
109147, Москва, ул. Таганская, 17-23
Тел.: (495) 258 55 35
Факс: (495) 258 55 38



LYR-10-30

3–6 мг/кг массы тела в сутки). Авторы исследования отметили, что при проведении комбинированной терапии наблюдалось более быстрое и полное купирование БС, чем при монотерапии цефекоксиком. Характер и частота нежелательных побочных эффектов достоверным образом не отличались от таковых при проведении монотерапии. Важно, что включение в схему лечения прегабалина позволяло уменьшить суточную дозу назначавшихся нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинически значимого взаимодействия между назначавшимися препаратами отмечено не было. Указанная схема терапии может иметь важное значение для выбора верной тактики ведения пациентов с болью в спине с полиморбидностью и высоким риском ятрогенного поражения внутренних органов.

Фибромиалгия

Не менее интересными являются и результаты проведенных за последние годы исследований, посвященных изучению возможности применения прегабалина у больных с фибромиалгией. Опубликованный в 2010 г. метаанализ включил 5 исследований, соответствующих требованиям доказательной медицины, в которые были включены 3808 пациентов с фибромиалгией [15]. Подавляющее большинство наблюдавшихся пациентов отметили значительное уменьшение интенсивности БС (уменьшение боли как минимум на 50%) и восстановление ночного сна. Применение препарата также сопровождалось повышением показателей качества жизни, оцениваемого на основании стандартного опросника SF-36. По мнению авторов метаанализа, лишь незначительное число пациентов расценивали эффективность проведенного лечения как низкую или недостаточную. Среди побочных эффектов наиболее часто отмечались сонливость или ощущение несистемного головокружения, при этом частота серьезных нежелательных побочных эффектов существенным образом не отличалась от таковой в группе больных, получавших плацебо. Как выраженность противоболевого эффекта, так и частота побочных эффектов носили дозозависимый характер. В заключение авторы отметили достаточную эффективность и хорошую переносимость препарата у больных с фибромиалгией. Эффективность не уступает таковой при приеме комбинации трамадола и парацетамола при более хорошей переносимости.

Методология проведения исследований

В том же году были опубликованы результаты исследования эффективности прегабалина в зависимости от методологии проведения исследований [16]. С этой целью были проанализированы результаты указанных выше исследований, в которые были включены 2757 пациентов. Оказалось, что наиболее часто положительный эффект наступал на 4–6-й неделе лечения и оставался на этом уровне в последующем. Число больных, которых необходимо было лечить (NNT) на протяжении 12 нед для достижения не менее 50% уменьшения интенсивности БС, составило 22 (11–87,0) при применении прегабалина в суточной дозе 300 мг, 16 (9,3–59,0) – 450 мг и 13 (8,1–31,0) 600 мг. Соответственно, для 50% коррекции диссомнических нарушений значения NNT составили 13 (8,2–30,0) для дозы 300 мг/сут, 8,4 (6,0–14,0) – 450 мг/сут и 8,4 (6,1–14,0) – 600 мг/сут. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что достижение выраженного положительного эффекта при лечении прегабалином требует адекватной длительности курса терапии, так как кратковременное лечение не всегда способно продемонстрировать достаточную эффективность. Кроме того, авторы подчеркивают целесообразность применения в качестве оценки эффективности лечения данного контингента больных ее субъективные характеристики (интенсивность боли, особенности ночного сна). Важным выводом данного исследо-

вания явилась констатация неэффективности применения прегабалина при купировании острого БС, в частности, послеоперационной боли. В целом установлено, что применение прегабалина в суточной дозе 300–600 мг, по мнению самих пациентов (в соответствии со Шкалой общего улучшения), приводит к значительному или очень значительному улучшению у 35% больных с постгерпетической невралгией, у 50% – с диабетической полинейропатией и у 40% – с фибромиалгией [17].

К настоящему времени опубликованы результаты систематизированного обзора серии рандомизированных клинических исследований (15 исследований, всего включены 1468 больных) [18]. Из указанных работ в 7 были включены больные с диабетической полинейропатией, в 2 – с постгерпетической невралгией, по 1 исследованию было посвящено проблеме купирования боли у пациентов с онкологическими заболеваниями, поражением ЦНС, синдромом Гийена–Барре, фантомными болями, травмой спинного мозга, другими заболеваниями. По мнению авторов анализа, NNT 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) [17]. Всего в настоящее исследование были включены 7003 больных с постгерпетической невралгией, болевой диабетической полинейропатией, центральным НБС и фибромиалгией, участвовавших в 19 клинических исследованиях. Следует подчеркнуть, что пациенты с хроническими болевыми ноцицептивными синдромами (в частности, обусловленными суставной патологией) в метаанализ не включались. Результаты анализа позволили авторам подтвердить положение о дозозависимом эффекте препарата: назначение прегабалина по 150 мг/сут является неэффективным. Максимальный эффект при хорошей переносимости наблюдается при применении препарата по 600 мг/сут. При назначении прегабалина в этой дозировке NNT для лечения больных с постгерпетической невралгией составляет 3,9 (95% ДИ 3,1–5,1), болевой диабетической нейропатии – 5,0 (96% ДИ 4,0–6,6), центральной невропатической боли – 5,6 (95% ДИ 3,5–14,0), фибромиалгии – 11 (95% ДИ 7,1–12,0). Прекращение лечения, обусловленное наступлением нежелательных эффектов (сонливость, несистемное головокружение), наблюдается в 18–28%. Как отмечалось и другими исследователями, частота развития тяжелых побочных эффектов не имела зависимости от дозы препарата и не отличалась от таковой при приеме плацебо. Авторы исследования отмечают наличие несомненной эффективности прегабалина при постгерпетической невралгии и диабетической болевой нейропатии при удовлетворительной переносимости препарата. В то же время нет убедительных свидетельств эффективности его применения при хронических ноцицептивных болевых синдромах, в частности, у пациентов с ревматоидным артритом, после перенесенного оперативного вмешательства.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения о высокой эффективности прегабалина при лечении пациентов с НБС, обусловленными поражением периферических нервов, позволили Европейской федерации неврологических обществ рекомендовать его для лечения таких пациентов [2]. В последующем с учетом полученных за

последние годы данных рекомендации были пересмотрены и прегабалин с рядом других препаратов был рекомендован для лечения больных с НБС как в качестве монотерапии, так и в комбинации с трициклическими антидепрессантами или опиоидами (уровень доказательности А) [3]. Полученные данные позволяют обсуждать вопрос о продолжении исследований эффективности прегабалина у пациентов с фибромиалгией, ВИЧ-ассоциированной нейропатией, болями центрального происхождения, радикулярными БС, позволяют обсуждать возможность применения прегабалина и у этих больных.

Особенности действия и рекомендации

Прегабалин характеризуется высокой биодоступностью, которая составляет не менее 90% и не зависит от принятой дозы препарата, обладает линейной фармакокинетикой при приеме 150–600 мг/сут. Прегабалин не связывается с белками плазмы, не метаболизируется в печени и не взаимодействует с цитохромом Р-450, при этом большая часть препарата (до 98%) 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. 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 появляются при применении препарата в дозе не менее 600 мг/сут. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что даже в максимальной дозировке препарат отличается хорошей переносимостью, применение его сопровождается незначительными побочными эффектами, большинство из них имеет легкую и умеренную выраженность и не требует прекращения применения препарата. 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 и эффективно купировать НБС у разного контингента больных. Имеющиеся данные позволяют рассматривать прегабалин в качестве препарата первого ряда для лечения больных с НБС.

Литература

1. 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.

2. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M et al. *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain*. *Eur J Neurol* 2006; 13 (11): 1153–69.
3. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision*. *Eur J Neurol* 2010 Apr 9. [Epub ahead of print]
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Freynbagen R, Rolke R, Baron R et al. *Pseudoradicular and radicular low-back pain—a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing*. *Pain* 2008; 135 (1–2): 65–74.
9. Freynbagen R, Strojek K, Griesing T et al. *Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens*. *Pain* 2005; 115 (3): 254–63.
10. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. *Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial*. *Neurology* 2004; 63 (11): 2104–10.
11. Richter R, Portenoy R, Sharma U et al. *Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial*. *J Pain* 2005; 6 (4): 253–60.
12. 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]
13. 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.
14. Romanò C, Romanò D, Bonora C et al. *Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain*. *J Orthop Traumatol* 2009; 10 (4): 185–91.
15. Straube S, Derry S, Moore R, McQuay H. *Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports*. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (4): 706–15.
16. Straube S, Derry S, Moore R et al. *Pregabalin in fibromyalgia – responder analysis from individual patient data*. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 150–6.
17. Moore R, Straube S, Wiffen P et al. *Pregabalin for acute and chronic pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007076.
18. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore R. *Gabapentin for acute and chronic pain*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005452.

Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине

А.Б.Данилов, Т.Р.Жаркова, Л.Т.Ахметджанова
Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Боль в нижней части спины является пятой по распространенности причиной для обращения к врачу. В большинстве случаев она возникает на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, которые обнаруживаются у 90–95% взрослого населения. Главной проблемой в лечении является хроническая боль, которая не всегда коррелирует с патологией структур позвоночника, выявляемой при нейровизуализации [1–3]. Увы, на сегодняшний день нет одного универсального эффективного метода или препарата, который однозначно доказал бы свою эффективность в терапии хронической боли в спине. Это определяет поиск новых возможностей для лечения. Одним из таких направлений является применение хондропротекторов. Интерес к этой группе препаратов как к потенциальным анальгетикам обусловлен их противовоспалительными свойствами и безопасностью применения. Хорошо изучена эффективность этих средств в лечении патологии суставов [4], тогда как в лечении хронической боли в спине они используются значительно реже [5]. В специальных работах показано, что такие компоненты хондропротекторных препаратов, как глюкозамин и хондроитин, в больших дозах обладают определенными противовоспалительными эффектами и уменьшают боль [4, 6]. Традиционно существующие на рынке препараты этого ряда являются таблетированными формами и применяются длительно в комплексной терапии заболеваний суставов. В этих случаях лечебный эффект, как правило, ожидается в течение нескольких месяцев. Более привлекательными с точки зрения терапии боли выглядят инъекционные препараты, содержащие хондропротективные компоненты.

В последние годы опубликовано несколько исследований об эффективности инъекционного препарата Алфлутоп при остеоартрозе и болях в спине [7–13]. Алфлутоп – оригинальный инъекционный препарат, представляющий собой экстракт из морских рыб, который содержит гликозаминогликаны, в том числе гиалуроновую кислоту, хондроитина сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат. Препарат обладает хондропротекторным и противовоспалительным эффектом, регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Его хондропротекторное действие связано с угнетением активности гиалуронидазы и других ферментов, которые принимают участие в разрушении межклеточного матрикса и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. Алфлутоп тормозит биосинтез медиаторов воспаления, снижает проницаемость капилляров. Протеогликаны, входящие в его состав, оказывают трофическое действие и обладают замещающим эффектом, достоверно увеличивая показатели магнитно-резонансной томографии (МРТ), гидрофильности, высоты хряща и однородности костной ткани.

Весьма интригующим является анальгезирующее действие препарата, которое, по данным многих авторов, проявляется довольно быстро. В открытом многоцентровом исследовании по оценке эффективности и безопасности препарата Алфлутоп у пациентов с верте-

брогенной цервикобрахиалгией продемонстрирована его способность снижать выраженность болевого синдрома, увеличивать подвижность в шейном отделе позвоночника и плечевом суставе [9]. В целом, положительный результат отмечен у 82% больных, при этом обезболивающий эффект проявился уже в течение первых 2 нед после начала лечения. В специальном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по применению препарата Алфлутоп при хронической люмбоишиалгии также была продемонстрирована его высокая эффективность [10]. В этих и других работах по применению препарата Алфлутоп отчетливо продемонстрировано, что наступление обезболивающего эффекта начинается на 2-й неделе терапии [7, 8, 12, 13]. Маловероятно, что уменьшение боли в эти сроки связано с восстановлением хрящевой ткани или другими структурными изменениями в тканях позвоночника или сустава. Таким образом, остается недостаточно ясным вопрос о механизмах обезболивающего эффекта препарата Алфлутоп, который появляется достаточно быстро, сохраняется на протяжении всего курса лечения и после его окончания.

Исследование эффективности

Цель настоящего исследования – уточнение механизмов обезболивающего эффекта препарата Алфлутоп в лечении пациентов с хроническими болями в нижней части спины.

Материал

В исследовании приняли участие 30 пациентов (7 мужчин и 23 женщины, средний возраст 40,6±10,8 года).

Критерии включения:

- 1) возраст пациентов от 25 до 70 лет;
- 2) хронический болевой синдром в нижней части спины длительностью не менее 3 мес, не обусловленный специфическими причинами (онкология, инфекция и др.) на фоне подтвержденных дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике по данным рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) и МРТ;
- 3) интенсивность боли не менее 4 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

У 13,3% больных была диагностирована протрузия межпозвонкового диска без компрессии корешка, у 23,3% – фасеточная атропатия, у 16,6% – патология подвздошно-крестцового сочленения, у 10% – радикулопатия вследствие грыжи диска. Болевой синдром на уровне шеи и плечевого пояса имели 12 пациентов, на уровне поясницы – 18 пациентов. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых человек (8 мужчин и 7 женщин), средний возраст которых составил 44,37±10,3 года.

Лечение

Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом Алфлутоп по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней. До проведения терапии пациенты полу-

Алфлутоп®

Эффективность, доказанная опытом

чали нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (83,3%), миорелаксанты (60%), физиотерапевтическое лечение (53,3%). За 3 дня до начала исследования в соответствии с протоколом предшествующая фармакотерапия боли прекращалась. Во время лечения не использовались физиотерапия, массаж и мануальная терапия.

Методы исследования

Оценка интенсивности болевого синдрома определялась по ВАШ на каждой неделе лечения и через 1 мес после его завершения. Оценка наличия нейропатического компонента болевого синдрома осуществлялась с помощью опросника DN4 до и после лечения [14]. Для определения уровня депрессии использовался опросник Бека. Для оценки уровня реактивной и личностной тревожности использовался тест Спилбергера в модификации Ханина. Используемый в исследовании опросник «Качество жизни» (SF 36) оценивал степень адаптационных нарушений пациентов [15]. С целью оценки степени нарушения деятельности использовалась Шкала нарушения деятельности Роланда–Морриса [16].

С целью оценки функционального состояния ноцицептивных и антиноцицептивных систем до и после лечения использовалась методика ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) [17, 18]. НФР относится к группе защитных рефлексов и интересен тем, что позволяет объективно и количественно оценить порог боли у человека. Доказано, что у здорового человека имеется тесная связь между порогом субъективного болевого ощущения и порогом возникновения этого рефлекса. Этот рефлекс также позволяет оценить состояние ноцицептивных и антиноцицептивных систем у человека, изучить роль и влияние различных нейромедиаторов и лекарственных препаратов, вовлеченных в контроль боли.

Описание методики НФР

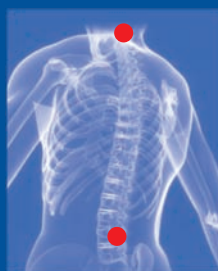
Испытуемый должен сидеть в удобном кресле, ноги максимально расслаблены, колени согнуты под углом 130°, а стопа в голеностопном суставе должна находиться под углом 90°. Для уменьшения эмоционального напряжения необходимо проинформировать испытуемого об условиях эксперимента. Стимулирующие электроды располагают позади лодыжки или несколько ниже по ходу малоберцового нерва, на расстоянии 2 см друг от друга, катод – проксимальнее, анод – дистальнее. Регистрирующие электроды располагают на брюшке *m. biceps femoris capitis brevis* (катод) и на сухожилии этой мышцы (анод). Заземляющий электрод располагают на середине между стимулирующими и регистрирующими электродами. В качестве стимула используют тренд (пачки) стимулов общей длительностью 20 мс, с частотой 300 Гц и длительностью каждого стимула 1 мс. Во избежание габитуации пачки стимулов рекомендуется подавать в нерегулярном порядке. Исследование начинают с подачи стимулов малой интенсивности, постепенно ее увеличивая, и наблюдают за появлением мышечных ответов. При появлении ответа фиксируют его порог (порог рефлекса – Пр), т.е. величину электрического тока, при которой он появился. Фиксируют также порог субъективной боли (порог боли – Пб), т.е. величину электрического стимула, при которой пациент впервые указывает на появление локализованной острой боли в области расположения стимулирующих электродов. У здоровых лиц пороги боли и рефлекса обычно совпадают или первый несколько ниже второго. Для точного определения соотношения между болью и порогом рефлекса вычисляют коэффициент – порог боли/порог рефлекса (Пб/Пр), который у здоровых людей равен примерно 0,9–1,0.

После лечения проводилась общая оценка результатов терапии пациентом и врачом по 10-балльной системе: 0 – нет эффекта, 10 – очень высокая эффектив-

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 недели от начала терапии) наступление анальгетического эффекта
- Дополнительный гастропротективный и антиоксидантный эффект.



НОВИНКА!



ROMPHARM COMPANY

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

Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ на фоне лечения.

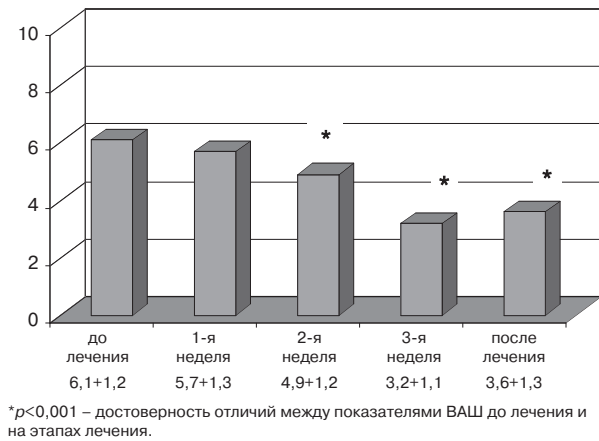


Таблица 1. Параметры тревоги и депрессии

	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Реактивная тревога	32,6±7,1	31,4±6,8	0,4
Личностная тревога	31,8±5,6	30,1±5,5	0,2
Депрессия	2,7±2,4	2,5±2,2	0,7

Рис. 2. Параметры НФР у здоровых, пациентов до и после лечения.

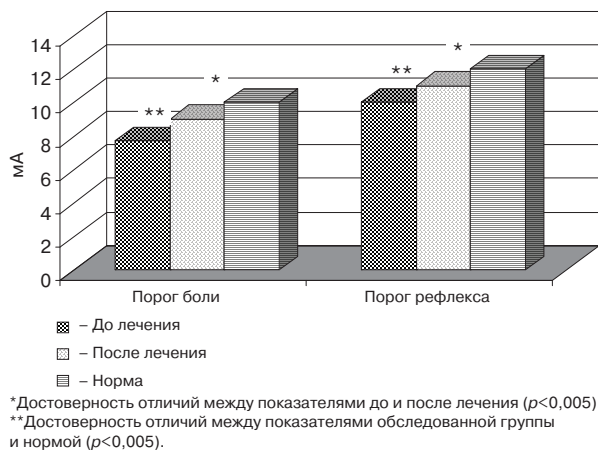


Таблица 2. Параметры НФР у здоровых, пациентов до и после лечения

	Здоровые	Пациенты до лечения	Пациенты после лечения
Порог боли	8,5±1,3	7,7±2,0*	9,0±1,5**
Порог рефлекса	11,5±2,1	10,0±2,2*	11,0±2,0**
Коэффициент Пб/Пр	0,74±0,17	0,77±0,18	0,82±0,16**

*Достоверность отличий между здоровыми и больными до лечения ($p < 0,05$).
**Достоверность отличий между пациентами до и после лечения ($p < 0,05$).

ность. Статистическая обработка осуществлялась с помощью стандартного программного пакета Statistica 6.

Результаты исследования

Длительность заболевания в среднем по группе составила от 3 мес до 2 лет (8,6±5,5 мес), интенсивность боли – 5,7±1,3. В жалобах пациентов были представлены следующие типы боли: стреляющая (10%), давящая (33,3%), ноющая (50%), тянущая боль (6,7%).

Динамика интенсивности боли по ВАШ на фоне лечения препаратом Алфлутоп по неделям указана на рис. 1. Достоверное уменьшение болевого синдрома по ВАШ отмечено уже на 2-й неделе лечения. На протяжении дальнейшего лечения отмечено уменьшение интенсивности болевого синдрома в среднем до 3,2 балла. Через 1 мес после завершения лечения интенсивность боли достоверно не отличалась от параметров ВАШ сразу после завершения курса инъекций.

Выявлено высоко достоверное уменьшение степени нарушения деятельности на фоне лечения по шкале нарушения деятельности Роланда–Морриса (до лечения 4,9±2,8, после лечения 3,3±1,4; $p < 0,009$). Достоверных уменьшений выраженности тревоги и депрессии на фоне лечения выявлено не было (табл. 1).

По данным анкеты SF36, на фоне лечения отмечалось достоверное улучшение качества жизни пациентов (до лечения 82,2±8,9, после лечения 86,7±4,9; $p < 0,02$). При анализе данных опросника DN4 средний балл среди обследованных пациентов составил 1,93±1,87. Наличие нейропатического компонента было выявлено у 20% пациентов. Достоверного уменьшения количества баллов, по данным опросника DN4, на фоне лечения выявлено не было, однако отмечалась тенденция к его уменьшению (до лечения 1,93±1,87, после лечения 1,6±1,5; $p = 0,4$).

По данным исследования НФР, пороги боли и ноцицептивного рефлекса в обследованной группе были достоверно ниже, чем у здоровых. Коэффициент Пб/Пр достоверно не отличался от здоровых. После лечения отмечалось достоверное повышение порогов боли и рефлекса до уровня нормативных значений. Результаты НФР до и после лечения указаны на рис. 2 и в табл. 2.

По оценке врача эффективность лечения в среднем по группе составила 7,8±1,6 балла, оценка эффективности лечения самим пациентом достигла 7,9±1,7 балла.

Переносимость препарата у пациентов была удовлетворительной. Побочных явлений в ходе проведенного исследования выявлено не было.

Обсуждение

Одним из важных периферических факторов патогенеза, предопределяющих тенденцию к хронизации боли в спине, является разрушение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвонковые диски, так и межпозвонковые суставы. Оно вызывает стойкие биомеханические нарушения, способствующие постоянному возобновлению болевого синдрома, и провоцирует дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника, замыкая порочный круг при остеохондрозе позвоночника. В связи с этим применение хондропротекторов в комплексном лечении остеохондроза позвоночника выглядит логичным. Однако в настоящее время мало работ, которые бы подтверждали эффективность хондропротекторных препаратов при остеохондрозе позвоночника [5]. В недавних российских исследованиях эффективности одного из комплексных хондропротекторов препарата Алфлутоп показано, что у больных с хроническими алгическими вертеброгенными синдромами препарат способствует стойкому уменьшению боли, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов [9, 10]. Лечебный эффект препарата Алфлутоп проявлялся уже в течение первых 2 нед лечения и нарастал на протяжении всего курса проводимой терапии.

Результаты нашего исследования с применением методики НФР показали, что у пациентов с хронической болью достоверно снижены пороги боли и ноцицептивного рефлекса при нормальном коэффициенте Пб/Пр. Это свидетельствует об усилении периферической ноцицептивной афферентации и недостаточности антиноцицептивного контроля у этих больных.

После окончания лечения было получено достоверное повышение как порогов боли, так и рефлекса до уровня нормативных значений. Эти результаты указывают на нормализацию функционального состояния систем контроля боли прежде всего за счет редукции ноцицептивной афферентации. Такой обезболивающий эффект, полученный за довольно короткий период лечения (3 нед), позволяет обсуждать роль неспецифического воспаления (периферической сенситизации) как одного из известных значимых механизмов поддержания хронической боли [1–3]. Вероятно, Алфлутоп оказывает обезболивающее действие в довольно короткие сроки за счет компонентов, обладающих противовоспалительными свойствами. Во многих работах подчеркивается, что хондропротективные препараты, содержащие глюкозамин сульфат, хондроитин и др., обладают противовоспалительными свойствами и могут уменьшать боль независимо от структурно-модифицирующего эффекта [4, 5, 8, 11, 12]. Однако применение пероральных форм хондропротекторных препаратов не всегда оказывает обезболивающий эффект [6]. Возможно, за счет инъекционной формы и содержания комплекса компонентов, обладающих хондропротективными и противовоспалительными свойствами, Алфлутоп значительно быстрее, чем пероральные хондропротекторы, снижает интенсивность боли. Немаловажны хорошая переносимость препарата и его безопасность, что является его существенным преимуществом по сравнению с НПВП.

Одним из результатов проведенного исследования было достоверное уменьшение степени нарушения функциональных способностей пациента на фоне лечения, оцениваемых по шкале Роланда–Морриса. С нашей точки зрения этот результат чрезвычайно важен, так как быстрее возвращение пациента к повседневной двигательной активности является главным фактором профилактики рецидивов и препятствует хронификации боли [1–3]. Известно, что при хронической боли в спине длительный постельный режим («лежание»), отказ от каких-либо физических нагрузок ассоциированы с плохим прогнозом в плане восстановления и уменьшения интенсивности боли. Нередко пациенты чаще всего из-за боли и страха ее усиления выбирают такую тактику (пассивная копинг-стратегия), что в дальнейшем формирует их «болевое поведение», приводящее к плохому восстановлению и дезадаптации [3]. В нашей работе мы показали, что постепенное снижение интенсивности боли, начиная со 2-й недели лечения препаратом Алфлутоп, позволило пациентам исследуемой группы быстрее восстановить свои двигательные функциональные способности. В целом проведенное лечение привело к достоверному улучшению показателя качества жизни по опроснику SF36.

Заключение

Курс лечения препаратом Алфлутоп на протяжении 3 нед (по 1 внутримышечной инъекции ежедневно) привел к достоверному снижению интенсивности болевого синдрома в исследуемой группе пациентов с хронической болью в спине. Уменьшение боли отмечалось со 2-й недели инъекций, достигало максимума к завершению курса. Обезболивающий эффект сохранился в течение 1 мес после окончания лечения. В результате терапии отмечено достоверное улучшение двигательных функций пациентов, что является важным фактором профилактики рецидивов и хронификации боли. Данные исследования НФР указывают на роль периферической ноцицептивной афферентации (периферической сенситизации) в механизмах поддержания хронической боли. Можно предположить, что обезболива-

ющий эффект препарата связан с редукцией периферических ноцицептивных механизмов за счет противовоспалительных свойств этого препарата. Мы не можем также исключить и возможные анальгетические свойства других компонентов препарата Алфлутоп.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют рассматривать Алфлутоп как эффективный и безопасный препарат для лечения хронической боли в спине как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении.

Литература

1. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М.Вейна. М.: Медпресс, 1999; с. 217–83.
2. Данилов А.Б. Болевые синдромы. В кн.: Неврология. Национальное руководство. 2009; с. 423–41.
3. Подчуфарова Е.В. Хронические боли в спине: патогенез, диагностика, лечение. РМЖ. 2003; 11 (25): 32–7.
4. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. Cons. Med. 2009; 11 (9): 91–5.
5. Гориславец В.А. Структурно-модифицирующая терапия неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. Cons. Med. 2010; 12 (9): 62–7.
6. Walsb AJ, O'Neill CW, Lotz JC. Glucosamine HCl alters production of inflammatory mediators by rat intervertebral disc cells in vitro. Spine J 2007; 7 (5): 601–8.
7. Гронта Л.Г., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. Клини. ревматол. 1995; 3: 20–2.
8. Коршунов Н.И., Марсаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. РМЖ. 2003; 11 (23): 1320.
9. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии (Открытое многоцентровое исследование). Фарматека. 2008; 6: 48–54.
10. Левин О.С. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбашииалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Науч.-практ. ревматол. 2004; 4: 80–4.
11. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Клини. ревматол. 1996; 4: 40–3.
12. Светлова М.С., Игнатъев В.К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. Клини. мед. 2004; 82 (6): 52–5.
13. Ходырев В.Н., Голиков Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-месячное исследование). Науч.-практ. неврол. 2003; 3: 104.
14. Boubassira D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114 (1–2): 29–36.
15. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара: Бахрах-М, 2004.
16. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain: part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. Spine 1983; 8: 141–4.
17. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Вейн А.М. Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения мозговых механизмов контроля боли. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 1996; 1: 101–7.
18. Sandrini G, Serrao M, Rossi P et al. The lower limb flexion reflex in humans. Prog Neurobiol 2005; 77: 353–95.
19. Wilkens P et al. Effect of Glucosamine on Pain-Related Disability in Patients With Chronic Low Back Pain and Degenerative Lumbar Osteoarthritis. JAMA 2010; 304 (1): 45–52.

Симптом-модифицирующая терапия остеоартроза: возможности Кетонала ДУО

Н.В.Чичасова, Г.Р.Имаметдинова
Кафедра ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Остеоартроз (ОА) – самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого в целом наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [1]. Основные проблемы лечения ОА связаны с развитием хронического синовита, болевого синдрома, дегградацией суставного хряща и постепенным ухудшением качества жизни больных. Известно, что ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, уступая в этом только ишемической болезни сердца (ИБС). Хотя рентгенологические признаки ОА обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, частота и тех и других нарастает с возрастом [2].

Особенности терапевтического процесса

Наибольшая распространенность ОА среди лиц пожилого возраста создает для врача определенные трудности при выборе того или иного лекарственного средства. Врач должен учитывать наличие и выраженность коморбидных состояний, взаимодействие препаратов, спектр их побочных эффектов. Чаще всего у больного ОА имеет место несколько сопутствующих заболеваний. По данным G. van Dijk и соавт. [3], у 50% больных ОА имеется 3–6 сопутствующих заболеваний и еще у 28% – 6–9 болезней (рис. 1). Кроме того, врач должен проводить надежную анальгезию, так как боль является фактором, усугубляющим сердечно-сосудистые, легочные заболевания, вызывающим психологические расстройства (тревога, депрессия). Показано, что боль при ОА не только ухудшает качество жизни больных, но и коррелирует с уменьшением продолжительности их жизни даже в большей степени, чем наличие сопутствующих потенциально urgentных заболеваний – ИБС, артериальной гипертензии (АГ) и др. (рис. 2) [4]. При сочетании у больных ОА и сердечно-сосудистых заболеваний относительный риск – ОР (95% доверительный интервал – ДИ) 5-летней летальности увеличился в 4,2 раза при уровне боли более 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с больными, имевшими боль менее 40 мм по ВАШ [4].

Среди сопутствующих ОА заболеваний наиболее часто выявляются АГ и ИБС [1, 5–7]. Данный факт также создает серьезные проблемы в лечении ОА. С одной стороны, эти заболевания являются общеизвестными факторами риска непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), с другой – прием НПВП усугубляет течение АГ, уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность (ЗСН) [8–11]. Нарастание частоты НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста хорошо известно. В меньшей степени освещено в литературе, что прием НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и двукратно увеличивает риск госпитализации по поводу ЗСН [10, 11], а у лиц, имеющих ЗСН, прием НПВП увеличивает риск ее нарастания в 10,5 раза [10]. Внедрение в практику селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) позволило снизить частоту развития неосложненной НПВП-гастропатии. Хотя практика показывает, что у больных с наличием факторов рис-

ка повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) частота развития язв и эрозий в его верхних отделах возрастает и на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ-2 [12, 13]. А если говорить о серьезных осложнени-

Рис. 1. Число коморбидных состояний у пациентов с ОА (n=288) [3].

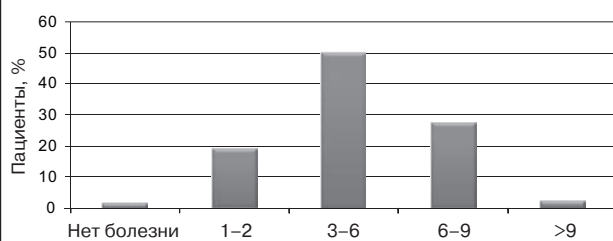
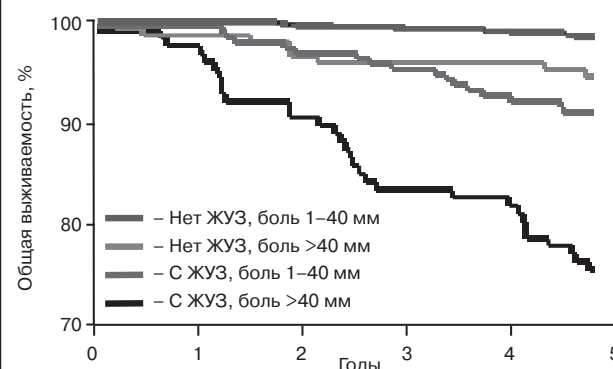
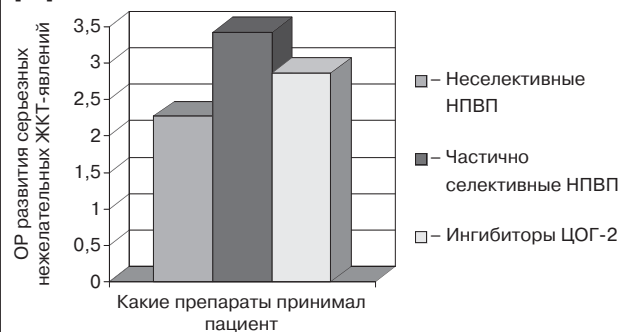


Рис. 2. Смертность в течение 5 лет в пожилой популяции в зависимости от интенсивности боли в суставах [4].



Боль по ВАШ >40 мм vs ≤40 мм в группах с жизнеугрожающими заболеваниями (ЖУЗ) и без них.

Рис. 3. ОР развития желудочно-кишечного кровотечения, перфорации или обострения язвенной болезни, требующих госпитализации, у пациентов, впервые использующих НПВП [14].



Число случаев серьезных нежелательных явлений на фоне приема неселективных НПВП (n=267), частично селективных – мелоксикам, нимесулид (n=121) и ингибиторов ЦОГ-2 – цефекоксиб, эторикоксиб (n=81)

ях (кровотечение, перфорация и обострение язвенной болезни, требующие госпитализации), то недавнее исследование, проведенное методом «случай-контроль» в Финляндии [14], продемонстрировало, что в отношении этих осложнений 5-летний период наблюдения не показал преимуществ селективных НПВП в сравнении с неселективными (рис. 3), а в ряду неселективных НПВП ибупрофен, напроксен и кетопрофен обладали лучшим профилем безопасности (рис. 4).

Селективные НПВП

Прием селективных НПВП, как правило, не влияет на течение АГ, но и они не свободны от риска развития кардиоваскулярных осложнений и требуют у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы комбинации с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК), что вновь увеличивает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Тем не менее, купирование болевого синдрома при ОА является необходимой составляющей терапии этого заболевания. Помимо ухудшения качества жизни больных и, как уже говорилось, уменьшения продолжительности жизни пациентов, боль прямо коррелирует с прогрессированием ОА и нарастанием необходимости проведения эндопротезирования суставов (рис. 5) [15]. Именно поэтому в лечении ОА используют быстродействующие симптом-модифицирующие препараты (анальгетики и НПВП) и медленнодействующие базисные (хондропротективные) препараты.

При выборе НПВП для лечения пациента с ОА врач должен подобрать препарат, обладающий достаточной терапевтической активностью и хорошей переносимостью. По данным отечественных авторов, среди 1200 больных ОА в возрасте около 63 лет, поступивших в общетерапевтический стационар, 72% пациентов получали диклофенак [5]. Известно, что при ОА синовит может быть выраженным и не всегда возможна терапия селективными НПВП. Сами больные предпочитают препараты, дающие наибольший анальгетический эффект.

Кетонал

В нашей стране широко используется препарат Кетонал. Известно, что его обезболивающее действие выше, чем у ибупрофена, диклофенака и индометацина. Кетонал используют для купирования острого болевого синдрома в хирургии [16, 17], онкологии [18], гинекологии [19].

Кроме того, многими исследователями отмечен высокий процент больных, «отвечающих» положительно на применение Кетонала (уменьшение болевого и воспалительного синдромов). По нашим данным, частота развития положительного эффекта даже у больных ревматоидным артритом составляет 93% при назначении Кетонала в пероральной форме [20]. Для большинства НПВП процент больных-«ответчиков» составляет 70–80%.

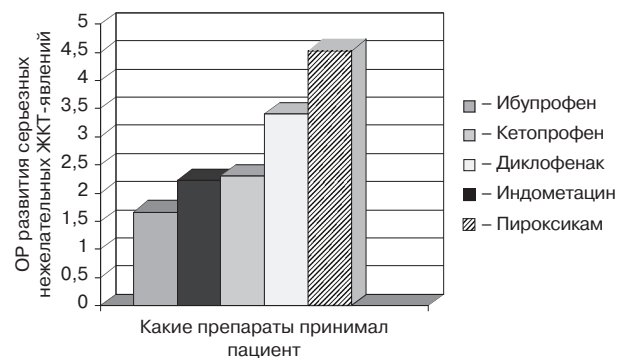
Стали известны некоторые особенности фармакодинамики и фармакокинетики Кетонала: быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава и длительная задержка препарата в синовиальной жидкости, что в сочетании с коротким периодом полужизни (до 2 ч), быстрой элиминацией препарата снижает риск развития серьезных побочных проявлений [21]. Действительно, по данным метаанализа исследований на большом контингенте больных (около 20 тыс.), Кетонал обладает низким риском развития ЖКТ-осложнений (табл. 1) [22].

Кетонал ДУО

Недавно была зарегистрирована в России новая форма – Кетонал ДУО. Это новая лекарственная форма, отличающаяся от обычных капсул способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет:

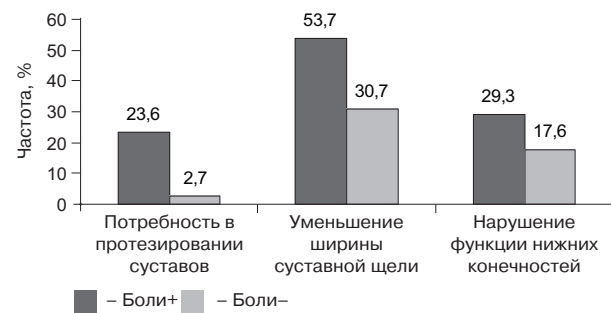
- белые (около 60% общего количества) высвобождают кетопрофен в желудке;

Рис. 4. ОР развития желудочно-кишечного кровотечения, перфорации или обострения язвенной болезни, требующих госпитализации, у пациентов, впервые использующих неселективные НПВП [14].



Число случаев при использовании ибупрофена (n=70), напроксена (n=51), кетопрофена (n=36), диклофенака (n=77), индометацина (n=98) и пироксикама (n=48)

Рис. 5. Прогрессирование коксартроза в зависимости от болей в суставе.



- желтые (около 40% общего количества), покрытые оболочкой, высвобождают кетопрофен в кишечнике.

Таким образом, белые пеллеты обеспечивают быструю наступления анальгетического эффекта, а желтые – длительное противовоспалительное действие. За счет того, что данная форма обеспечивает постепенное поступление кетопрофена в плазму и пиковая концентрация препарата не достигает тех значений, которые наблюдаются при использовании других форм Кетонала, что уменьшает риск развития нежелательных явлений. После перорального приема 1 капсулы с модифицированным высвобождением максимальная плазменная концентрация ~10 мг/мл достигается к окончанию 2-го часа (рис. 6), а постепенное снижение плазменной концентрации действующего вещества происходит в течение суток. Прием 1 капсулы Кетонала с модифицированным высвобождением препарата обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект в течение 1 сут. Биодоступность кетопрофена не отличается от биодоступности других пероральных форм и составляет 90%, прием пищи не влияет на общую биодоступность кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания препарата.

Исследование эффективности

Нами закончено открытое исследование эффективности и переносимости новой формы кетопрофена Кетонал ДУО у больных ОА. В исследование были включены 25 больных с гонартрозом. Критерии включения:

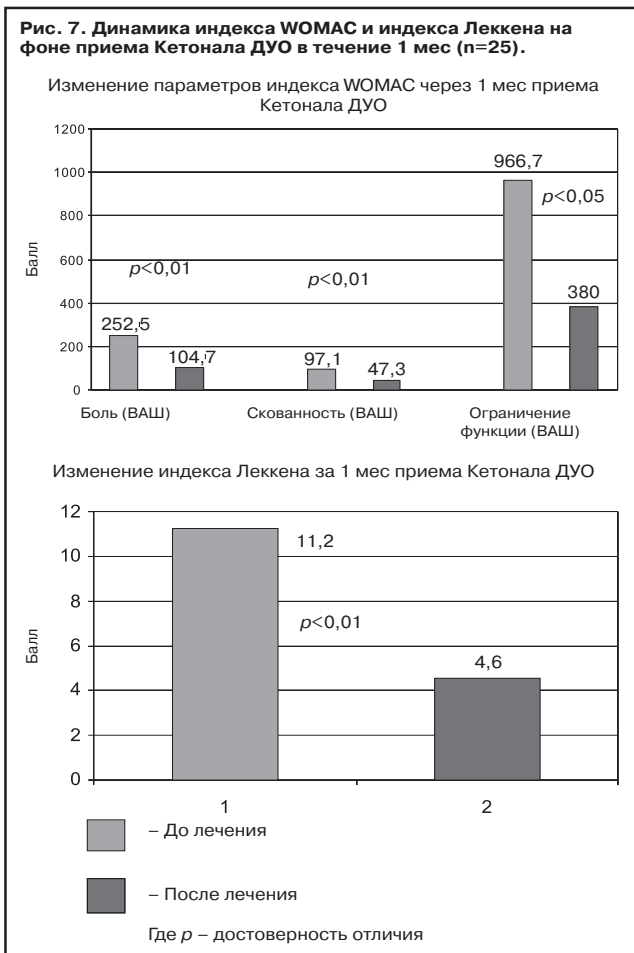
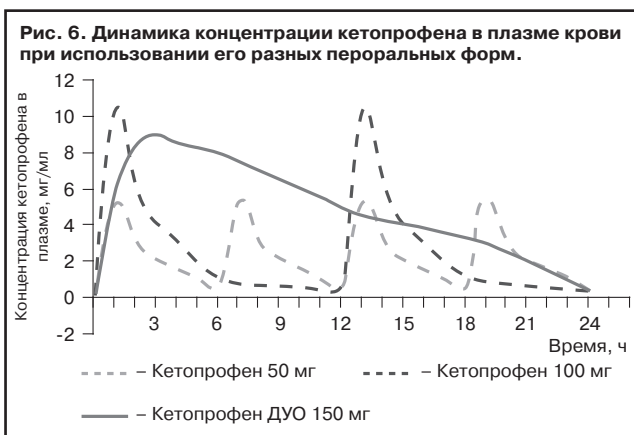
1. Достоверный диагноз ОА.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании.
3. Возраст не старше 80 лет.
4. Наличие II–III рентгенологической стадии гонартроза по Келлгрону.

Таблица 1. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ у 19 289 больных [22]

Препарат	Число больных	Число осложнений	ОР (95% ДИ)
Диклофенак	1042	12	0,93 (0,43–1,510)
Ибупрофен	1999	19	0,94 (0,55–1,38)
Кетопрофен	506	7	0,96 (0,31–1,78)
АСК	6201	74	1,13 (0,88–1,43)
Напроксен	3364	38	1,2 (0,77–1,64)
Пироксикам	1592	24	1,39 (0,85–2,01)
Индометацин	968	28	2,96 (1,97–4,31)

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ОА, включенных в исследование эффективности и переносимости Кетонала ДУО (n=25)

Пол		Возраст, лет			Стадия		Длительность ОА, годы			
Мужской	Женский	45–60	61–75	>75	2	3	<3	3–5	5–7	>7
4	21	3	18	4	9	16	2	8	9	6



5. Наличие боли в коленном суставе не менее 40 мм по ВАШ и наличие потребности в анальгетической терапии в течение 3 последних месяцев до включения в исследование (прием НПВП не менее 20 дней в месяц).

В исследование не включались пациенты, имеющие другие заболевания суставов, старше 80 лет, с I и IV рентгенологическими стадиями по Келлгрену, имеющие выраженную функциональную недостаточность внутренних органов и систем, онкологические заболевания. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2. Как видно из данных табл. 2, в исследование были включены преимущественно женщины (84%) в возрасте 61–75 лет (72%), у 68% больных длительность ОА составляла от 3 до 7 лет. Сопутствующая патология была выявлена у всех больных. Наиболее часто отмечались АГ (73%), хронический гастрит (66%) и ИБС (62%), у 5 пациентов – сахарный диабет типа 2, у 7 – хронический холецистит, мочекаменная болезнь была выявлена у 8 пациентов. В качестве НПВП пациенты получали мовалис (8 больных), диклофенак (11), целебрекс (1), нимесулид (3), ибупрофен (2) в общепринятых при лечении ОА суточных дозах, что не давало достаточного симптоматического эффекта.

До назначения препарата больным отменялся принимаемый НПВП на 5 дней, при выраженном нарастании боли предлагалось использование парацетамола не более 6 таблеток в сутки. Для оценки эффективности препарата использовали следующие параметры:

1. Выраженность боли в суставе по ВАШ.
2. Продолжительность утренней скованности.
3. Индекс WOMAC.
4. Индекс Леккена.

Кроме того, пациенты в течение 1-й недели приема Кетонала ДУО отмечали скорость наступления эффекта и его продолжительность (в часах).

Переносимость препарата оценивалась по клиническим признакам и по динамике лабораторных параметров: аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, уровень Hb, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови. Полностью закончили прием Кетонала ДУО в течение 1 мес 24 из 25 больных. У 1 больной отмена препарата была произведена через 8 дней приема вследствие развития аллергической кожной сыпи (мелкопятнистая сыпь с зудом), хотя больная отметила за этот срок значительное уменьшение боли в оцениваемом коленном суставе.

В период отмены НПВП до назначения исследуемого препарата никто из больных парацетамол не принимал. Все пациенты отмечали довольно быстрое наступление обезболивающего эффекта в первые же дни приема Кетонала ДУО: в первые 1–3 дня эффект наступал через 3–4 ч (медиана 3,64 ч), через 1 нед – через 1–1,5 ч (медиана 1,36 ч), при этом уже в первые дни приема препара-

КЕТОНАЛ®

кетопрофен

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БОЛЬЮ

та 4 больных из 24 сообщили о практически полном купировании боли через 3–4 ч. В течение первых 3–4 дней приема продолжительность такого эффекта сохранялась 12 ч, далее уровень боли несколько начинал нарастать. Через 1 нед приема у 22 из 24 больных эффект препарата сохранялся в течение 20–24 ч.

Общую эффективность терапии к концу исследования мы предполагали оценивать по следующей градации:

- отличный эффект – полное купирование боли и отсутствие потребности в приеме НПВП;
- очень хороший эффект – уменьшение выраженности боли, оцениваемой по ВАШ и по шкале индекса WOMAC, отражающей боль в суставе не менее чем на 80% и уменьшение потребности в приеме НПВП;
- хороший эффект – уменьшение выраженности боли не менее чем на 50% и уменьшение потребности в приеме НПВП;
- удовлетворительный эффект – уменьшение выраженности боли менее чем на 50% и сохранение потребности в приеме НПВП.

Пациенту к концу приема Кетонала ДУО предлагалось оценить эффективность терапии по следующей градации: хороший эффект, удовлетворительный и отсутствие эффекта.

Динамика количественно оцениваемых параметров гонартроза на фоне приема Кетонала ДУО приведена на рис. 7. Как видно из приведенных данных, средние значения выраженности боли, скованности и ограничения функции по индексам WOMAC и Леккена за 1 мес приема Кетонала ДУО уменьшались достоверно ($p < 0,05–0,01$). При этом по индексу WOMAC уровень боли в среднем на группу уменьшился на 58%, скованности – на 51% и ограничения функции – на 61%, в такой же степени отмечено и уменьшение среднего балла индекса Леккена, который отражает боль и функциональные нарушения, – на 59%. Для пациентов, имеющих высокий уровень боли и скованности, нарушения функции, постоянно нуждавшихся в приеме НПВП, улучшение на 50–60% является весьма хорошим результатом.

По оценке врачом общей эффективности лечения больных ОА через 4 нед приема 1 капсулы Кетонала ДУО в сутки отличный эффект терапии был зарегистрирован у 62,5% (у 15 из 24) больных, очень хороший – у 16,7% (4 из 24) и хороший – у 20,8% (5 из 24). По оценке пациентов, 1 мес лечения Кетоналом ДУО привел к развитию хорошего эффекта в 92% (22 пациента из 24) случаев и 2 больных отметили, что эффект был удовлетворительным (2 пациентки в возрасте старше 75 лет).

Помимо 1 аллергической реакции, о которой упоминалось, у остальных больных ОА и по клиническому, и по лабораторным параметрам переносимость препарата была хорошей, хотя средний возраст больных, включенных в исследование, составил $66,4 \pm 11,6$ года.

Таким образом, Кетонал ДУО продемонстрировал отчетливый аналгетический и противовоспалительный эффект у больных гонартрозом при очень хорошей переносимости препарата. Лучшая переносимость капсул с модифицированным освобождением препарата (Кетонал ДУО) по сравнению с формой кетопрофена при обычном освобождении действующего вещества отмечается и зарубежными исследователями [23].

Влияние НПВП на течение ОА

Еще на один аспект при выборе симптоматической терапии больных ОА хотелось бы обратить внимание врачей. Следует учитывать, что прием неселективных НПВП ухудшает течение ОА. Ряд авторов разделяют НПВП на потенциально «хондроагрессивные» и «хондропротективные» [24]. Для понимания возможной положительной или отрицательной роли НПВП в развитии и течении ОА следует обратить внимание на некоторые аспекты патогенеза этого заболевания. На рис. 8 схематически представлены процессы, приводящие к прогрессирующей



- **быстрый эффект и продолжительный контроль при болевом синдроме**
- **разнообразие форм для лечения любого вида боли**
- **доказанная эффективность и безопасность¹**



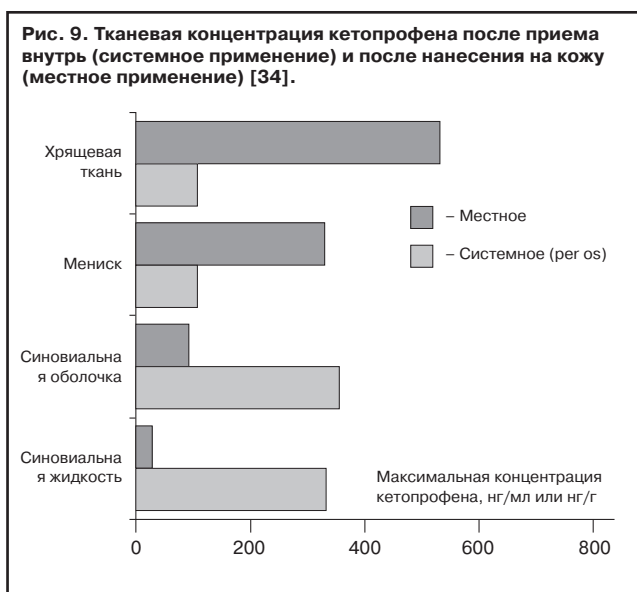
Регистрационные номера:
П № 013942/01; П № 013942/02;
П № 013942/03; П № 013942/04;
П № 013942/05; П № 013942/06;
ЛСР-008841/08; ЛСР-010502/08

1. Veys E.M. et al. 20 Years Experience with Ketoprofen, 1991; Scand J Rheumatol; Suppl.90:3-44

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09



деградации матрикса хряща, и видно, что основными процессами, приводящими к развитию ОА, являются деструкция хряща, ригидность субхондральной кости и синовиальное воспаление.

Считается, что подавление образования провоспалительных простагландинов (ПГ), цитокинов, свободных кислородных радикалов, протеаз (т.е. подавление синовиита) может иметь и некоторое «хондропротективное» действие [24, 25]. Позднее появились новые данные, которые освещают влияние неселективных НПВП на синтез матрикса хряща. Для некоторых НПВП (ибупрофен, салицилаты, фенпрофен) механизм ускорения деструкции хряща при систематическом применении в течение 4–6 мес изучен: угнетение синтеза ПГ, пролиферации хондроцитов, ингибция ферментов, необходимых для синтеза гликозаминогликанов [26, 27]. Применение неселективных НПВП приводит к выраженному снижению содержания гиалуроновой кислоты в хряще при

экспериментальном ОА [28] и в хряще человека [29, 30], не зависящее от возраста пациентов [31]. Оценка влияния на хрящ некоторых неселективных НПВП показала зависящие от дозы различия негативного воздействия на катаболические и анаболические процессы. Эти данные были получены для диклофенака и индометацина. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что неселективные и умеренно селективные НПВП ингибируют синтез ПГ хряща [32]. Кетопрофен не оказывал существенного влияния на синтез протеогликанов хондроцитами в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [33], т.е. не обладает отрицательным действием на суставной хрящ.

Отмечается разная концентрация кетопрофена в тканях при различных способах его применения (пероральный или местный) [34], что представлено на рис. 9. С учетом отсутствия у кетопрофена явного «хондронегативного» действия данные, представленные на рис. 8, говорят о возможности потенцировать эффект у больных с поражением суставов при сочетании пероральной и местной форм (Кетонал крем или Кетонал гель).

Представляется, что внедрение в практику новой формы кетопрофена – Кетонал ДУО позволит более эффективно и безопасно проводить симптоматическую терапию у больных ОА, вне зависимости от возраста и наличия у них коморбидных состояний.

Литература

1. Smith MM, Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions. *APLAR J Rheum* 1998; 2: 27–53.
2. Lawrence RC, Brummer JM, Bier F. Osteoarthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 1–24.
3. van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 95.
4. Sokka T, Pincus T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California.
5. Caporali R, Cimmino MA, Sazzi-Puttini P et al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study. *Sem Arthr Rheum* 35: 31–7.
6. Верткин АЛ, Наумов АВ. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии. *РМЖ*. 2007; 15 (4): 1.
7. Верткин АЛ, Алексеева ЛИ, Наумов АВ. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *РМЖ*. 2008; 16 (7).
8. Warksman JC. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Rheum Dis* 2007; 41: 1163–73.
9. Савенков МП, Бродская СА, Иванов СН, Судакова НИ. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *РМЖ*. 2003; 19: 1056–9.
10. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Int Med* 2000; 160: 777–84.
11. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC et al. NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Int Med* 1998; 158: 1108–12.
12. Карамеев АЕ, Коновалова НН, Литовченко АА. и др. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России. *Клини. мед.* 2005; 5: 33–8.
13. Насонов ЕЛ, Лазебник ЛБ, Беленков ЮН. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации*. М., 2006.
14. Arja Helin-Salmivaara 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. Lance NE, Nevitt MC, Hochberg VC et al. Progression of radiographic hip osteoarthritis over eight years in a community sample of elderly white women. *Arthr Rheum* 2004; 50: 1477–86.
16. Ветишев П.С., Ветишева М.С. Принципы анальгезии в раннем послеоперационном периоде. *Хирургия*. 2002; 12: 49–52.

17. Кириенко ПА, Гельфанд БР, Леванович ДА и др. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезбоживания. *Cons. Med. Хирургия*. 2002; 2.
18. Новиков ГА, Вайсман МА, Прохоров БМ и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2002; 3: 48–51.
19. Айламазян ЭК, Ниаури ДА, Зиятдинова ГМ. Клинико-экономическое обоснование применения кетонала с целью обезбоживания после эндоскопических вмешательств в гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2002; 6: 51–3.
20. Чичасова НВ, Каневская МЗ, Имамтдинова ГР, Иголкина ЕВ. Кетопрофен в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов. *Cons. Med*. 2007; 9 (8): 124–8.
21. Williams RL, Upton RA. *The clinical pharmacology of ketoprofen*. *J Clin Pharm* 1988; 28: 13–22.
22. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20000 patients. *Scand J Rheum* 1989; 83: 21–7.
23. Morley KD, Bernstein RM, Hughes GRV et al. A comparative trial of a controlled-release formulation of ketoprofen and a conventional capsule formulation of ketoprofen in patients with osteoarthritis of the hip. *Curr Med Res* 1984; 9: 28–34.
24. Haskisson EC. Clinical aspects of chondroprotection. *Sem Arthr Rheum* 1990; 19: 30–2.
25. Doberty M. Chondroprotection by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 619–21.
26. Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheum* 1991; 18: 120–1.
27. Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiplogistics have positive or negative effects? *Tidsskr-Nor-Laegeforen*, 1991; 111: 838–40.
28. Manicourt DH, Pita JC. Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs. *Arthr Rheum* 1988; 31: 538–44.
29. Sweet MB, Thonar EJ, Immelman AR, Solomon L. Biochemical changes in progressive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 387–98.
30. Thonar EJ, Sweet MB, Immelman AR, Lyons G. Hyaluronate in articular cartilage: age-related changes. *Calcif Tissue Res* 1978; 26: 19–21.
31. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J* 1988; 250: 435–41.
32. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1413–21.
33. Huber-Bruning O, Willbrinck B, Vanroy J, Vanderveen MJ. Potential influences of ketoprofen on human healthy and osteoarthritic cartilage in vitro. *Scand J Rheum* 1989; 18: 29–32.
34. Rolf C, Engstrom B, Beauchard C et al. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology* 1999; 38: 564–7.

Алиментарная и гормональная коррекция метаболических нарушений при ревматоидном артрите

А.В.Погожева¹, Е.Ю.Погожева²

¹НИИ питания РАМН;

²НИИ ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии, что объясняется его социальной значимостью. Это заболевание поражает лиц преимущественно трудоспособного возраста и, несмотря на последние достижения в терапии, имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию, приводящему к снижению качества жизни и частой инвалидизации пациентов. Распространенность РА весьма велика и составляет 0,6% взрослого населения. Заболевание встречается повсеместно, во всех возрастных группах вне зависимости от расовой и этнической принадлежности.

Известно, что наиболее агрессивное течение РА наблюдается именно в первые несколько лет от начала заболевания. По данным биопсии синовиальной оболочки суставов, признаки активного воспалительного процесса выявляются уже в самом начале болезни, часто даже в клинически не пораженных суставах. Прогрессирование костной деструкции приводит к необратимой потере функции суставов и снижению качества жизни пациентов. При этом показано, что предотвращение структурных повреждений на ранних стадиях заболевания способствует сохранению функциональной активности пациентов и улучшает отдаленный прогноз. Однако промежутки времени, в течение которого активная противовоспалительная терапия может эффективно затормозить прогрессирование поражения суставов, очень короткий и иногда составляет всего несколько месяцев

от начала заболевания. Таким образом, стратегия современного лечения РА заключается в как можно более раннем назначении адекватной базисной противовоспалительной терапии.

Терапия биологическими агентами

В последние несколько лет в клиническую практику все более широко внедряется терапия биологическими агентами, осуществляющими коррекцию метаболических нарушений на гормональном уровне.

Роль эндокринных нарушений в патогенезе РА изучается достаточно давно, при этом наиболее активно исследовались связи с половыми гормонами и гормонами коры надпочечников. Хорошо известно, что РА является заболеванием с четко выраженной циркадной (суточной) периодичностью. Так, боль и припухлость в суставах более выражены в ранние утренние часы, а симптом «утренней скованности» является важным диагностическим критерием заболевания. Есть основания полагать, что в формировании этого типичного симптома важную роль играют нейроэндокринные нарушения.

Суточные ритмы

Суточные ритмы симптоматики артрита могут являться отражением циркадных изменений концентраций медиаторов иммунновоспалительных процессов при РА. Период максимальной выраженности этих симптомов

точно совпадает с пиками концентрации провоспалительных цитокинов: интерферона γ (ИФН- γ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2 и, в первую очередь, ИЛ-6. Последние соответствуют изменениям активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (снижение продукции кортикостероидов в ранние утренние часы) и эпифиза (повышение ночной продукции мелатонина – МЛТ). Литературные данные свидетельствуют о глубоком вовлечении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в механизмы развития ревматоидного воспаления и формирования симптоматики РА, при этом особое значение могут иметь цитокиноопосредованные изменения циркадного ритма МЛТ и кортизола.

МЛТ

МЛТ – это гормон эпифиза, синтезирующийся из незаменимой аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей. Попав с кровотоком в эпифиз, эта аминокислота превращается в серотонин в два этапа: с участием ферментов триптофангидроксилазы и 5-окситриптофан-декарбоксилазы. Затем, также в две стадии, с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксииндол-О-метилтрансферазы из серотонина образуется МЛТ.

Активность ферментов, регулирующих превращение серотонина в МЛТ, подавляется под действием освещения. Поэтому продукция этого гормона происходит по ночам. В дневные часы в тканях железы, напротив, накапливается серотонин. Синтезируемое вещество транспортируется к клеткам-мишеням и связывается со специфическими рецепторами на мембране и в ядре клеток. В настоящее время установлено, что МЛТ синтезируется не только в эпифизе, но также в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и других органах. Выявлен активный синтез гормона также в неэндокринных клетках – тучных клетках, естественных киллерных клетках, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах.

Суточные колебания уровня МЛТ в крови (мелатониновая кривая) имеют некоторые сходные черты у всех людей. Так, его концентрация, низкая днем, начинает возрастать примерно за 2 ч до привычного для данного субъекта времени засыпания (если нет яркого света). После наступления темноты концентрация МЛТ быстро увеличивается. Максимум ночной секреции приходится на 2 ч ночи. В предутренние часы обычно начинается спад его активности, который завершается после пробуждения. В эксперименте было установлено, что любая процедура, направленная на ингибирование синтеза и секреции МЛТ, провоцировала состояние иммунодепрессии, в то время как введение МЛТ противодействовало этому эффекту.

Роль МЛТ в регуляции иммунной системы человека основана на следующих фактах: специфические рецепторы МЛТ присутствуют на мембране иммуокомпетентных клеток, кроме мембранных рецепторов имеются ядерные рецепторы МЛТ в лимфоцитах, связывание МЛТ со специфическими рецепторами приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИФН- γ .

Особенности

Таким образом, МЛТ может рассматриваться как «провоспалительный» гормон, являющийся антагонистом кортизола. Взаимодействие между этими гормонами, вероятно, осуществляется как через посредничество системы цитокинов, так и вследствие прямого воздействия МЛТ на кортизол. Так, МЛТ способен нейтрализовать иммуносупрессивный эффект эндогенных или экзогенных кортикостероидов. Механизм этого эффекта может быть связан как со стимуляцией продукции цитокинов

T-лимфоцитами, так и с непосредственным ингибированием экспрессии гена глюкокортикоидных рецепторов. Показано, что МЛТ регулирует экспрессию гена глюкокортикоидных рецепторов, уменьшая их количество.

Было показано, что концентрация МЛТ в сыворотке крови больных РА (особенно старше 60 лет) в 8 ч утра и 8 ч вечера выше, чем у лиц контрольной группы. У пациентов с РА концентрация МЛТ достигала пика в 24 ч, т.е. на 2 ч раньше, чем у здоровых. Затем у больных РА концентрация МЛТ выходила на плато длительностью 2–3 ч, чего не наблюдалось у лиц контрольной группы. После 2 ч ночи уровень МЛТ снижался как у больных, так и у здоровых. У пациентов с РА отмечалась более высокая концентрация МЛТ в синовиальной жидкости. Полученные данные позволили предположить, что лекарственное воздействие, направленное на нормализацию секреции МЛТ (путем подавления его синтеза, регулирования времени достижения его пиковой концентрации и т.д.), может быть терапевтически целесообразным при РА.

Ультрафиолетовое излучение

Имеются данные о протективном влиянии ультрафиолетового излучения на течение РА. Было показано, что колебания заболеваемости РА зависят от географической широты и сезонных вариаций. У пациентов северно-европейских стран с РА по сравнению с больными из Южной Европы отмечается более высокая концентрация МЛТ с более ранним пиком, а также уровень ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови. Таким образом, повышенная распространенность аутоиммунных заболеваний, таких как РА, в странах Северной Европы может быть связана с повышением иммуностимулирующего эффекта МЛТ в ночное время и уменьшением нейроэндокринного влияния кортизола в течение светлого времени суток. Так, распространенность РА составляет 1,96% в Финляндии, 1,1% в Англии, 0,9% в Швеции и Нидерландах в сравнении с 0,2% в Греции и 0,3% в Италии и Израиле.

Нарушения сна

По результатам большинства исследований, распространенность нарушений сна у пациентов с РА составляет 54–70%. Причиной их возникновения могут быть как хронический болевой синдром, так и специфические иммунные и нейроэндокринные нарушения, характерные для РА, в том числе гиперпродукция провоспалительных цитокинов. В некоторых исследованиях была продемонстрирована связь между параметрами сна и активностью заболевания. Таким образом, комплексная терапия РА с учетом данных нарушений может улучшить качество жизни этих пациентов.

В последние годы перспективным представляется применение МЛТ в качестве легкого снотворного средства. А.М.Вейном, Я.И.Левиным и соавт. проводилось изучение действия МЛТ на качество ночного сна. В частности, у 11 исследуемых, получавших МЛТ в дозе 1,5 мг/сут, отмечалось субъективное улучшение сна, подтвержденное объективно полисомнографической регистрацией: облегчение засыпания, укорочение периода бодрствования во время сна, улучшение самочувствия, снижение уровня депрессии и улучшение тонкой моторики рук в дневное время. Было также отмечено положительное действие МЛТ в дозе 3 мг/сут на качество сна у 15 пациентов, перенесших мозговой инсульт. Еще в одном исследовании при сравнении действия вечернего (в 18 ч) приема МЛТ в широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мг) с приемом темазепама в дозе 20 мг существенных различий не наблюдалось.

Таким образом, фармакологическая активность МЛТ как мягкого седативного средства сравнима с таковой у соответствующих бензодиазепиновых производных, но так как первый представляет собой эндогенное вещество, лишённое токсичности и других побочных эффектов, характерных для бензодиазепинов, его применение представляется предпочтительным.

Свободные радикалы

Роль свободных радикалов в патогенезе воспалительных заболеваний хорошо известна. В экспериментах *in vitro* было показано, что МЛТ является эффективным нейтрализатором гидроксильных радикалов даже в большей степени, чем известный антиоксидант глутатион. Как *in vitro*, так и *in vivo* при сравнении эффективности витамина Е и МЛТ было отмечено, что МЛТ в 2 раза активнее в плане инактивации пероксильных радикалов. Таким образом, перечисленные эффекты МЛТ позволяют считать его одним из наиболее мощных эндогенных антиоксидантов.

Применение МЛТ

Применение в НИИ ревматологии РАМН препарата МЛТ при лечении РА в дозе 3 мг/сут перед сном не вызвало обострения заболевания, напротив, на фоне приема препарата отмечалось уменьшение утренней скованности, числа припухших и болезненных суставов, интенсивности болей в суставах, и не оказывало отрицательного влияния на концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Положительная динамика симптомов РА свидетельствует о способности МЛТ потенцировать эффект противоревматических препаратов, а возможно, и уменьшать выраженность воспаления. Хотя, по результатам исследований, эндогенный МЛТ и обладает скорее провоспалительным действием, можно предположить, что экзогенный МЛТ по механизму обратной связи снижает синтез эндогенного МЛТ пинеалоцитами и тем самым усиливает выработку и «сдвигает» во времени пик поступления в кровь гормонов, регулирующих развитие воспалительного процесса в утренние часы, в частности, кортизола. Поэтому экзогенное применение МЛТ может способствовать восстановлению гормонального баланса в организме.

Несмотря на то, что в последние годы в лечении РА достигнуты определенные успехи, обусловленные использованием противовоспалительной терапии, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессоров, терапия этого заболевания представляет сложную задачу. Прогрессирующий и рецидивирующий характер ревматоидного процесса требует проведения сочетанной, длительной терапии с использованием комплекса лекарственных средств, постоянный прием которых приводит к развитию аллергических реакций, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, системы кроветворения. Эти обстоятельства диктуют необходимость разработки методов немедикаментозной терапии и профилактики этого заболевания.

Диетотерапия

Адекватно подобранная диетотерапия является неотъемлемой составляющей комплексного лечения РА, цель которого – замедление прогрессирования патологического процесса и улучшение прогноза заболевания. Считают, что наряду с гормональными нарушениями разбалансированное питание служит одним из триггерных факторов развития ревматических заболеваний.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о существенных нарушениях структуры питания у больных РА: избыточное потребление жира (особенно животного происхождения), снижение содержания в рационе моно- и полиненасыщенных жиров и пищевых волокон, витамина Е, В₆, фолиевой кислоты, кальция, магния, цинка, меди и селена. Применение длительной медикаментозной терапии также накладывает негативный отпечаток на состояние пищевого статуса этих пациентов: отмечается снижение уровня сывороточного железа, повышается экскреция цинка, кальция и азота.

Особенности

При РА особо важное значение имеет количество и качественный состав жира в рационе, что оказывает влияние на активность ревматоидного процесса. Показано,

что назначение больным рациона со значительным ограничением содержания жира (в частности, животного, содержащего насыщенные жирные кислоты – НЖК) привело к снижению утренней скованности и уменьшению опухания суставов. Положительная динамика клинических симптомов нивелировалась при употреблении в пищу высокожировых продуктов. Источниками НЖК являются жиры животного происхождения – жирное мясо, рыба, колбасные изделия, молочные продукты и др.

В то же время было установлено, что адекватное содержание (1–2 г) в диете полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), особенно длинноцепочечных кислот семейства омега-3 (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), на фоне низкого содержания НЖК способствует уменьшению утренней скованности и числа пораженных суставов, дозировки применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов, снижению в клеточных мембранах соотношения ПНЖК омега-6 и омега-3, метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриены 4-й серии), с провоспалительными свойствами, фактора, активирующего тромбоциты, и нормализации гемостаза нейтрофилов.

Применение при РА длинноцепочечных ПНЖК омега-3 из рыбьего жира снижает активность этого заболевания и оказывает выраженное противовоспалительное действие посредством регуляции уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1α и ИЛ-1β, ФНО-α, эйкозаноиды – метаболиты ПНЖК омега-6.

ПНЖК омега-3 оказывают также гиполипидемическое (особенно значительно снижают уровень триглицеридов сыворотки крови), антиагрегантное, гипотензивное, противовоспалительное, иммунокорректирующее действие. Метаболиты длинноцепочечных ПНЖК омега-3 (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) способствуют снижению образования вазоконстрикторов и агрегантов (простагландины), а также оказывают противовоспалительное действие (лейкотриены).

Источники

В качестве источников ПНЖК семейства омега-3 целесообразно использовать морскую рыбу (скумбрия, сардина, сельдь иваси, палтус и др.) или полученные при плавании режимах тканевые жиры морских рыб и применяемые в виде биологически активных добавок к пище (эйконол, эйфитол, эйколен и др.). Примечательно, что у эскимосов, которые потребляют в большом количестве жирную морскую рыбу и рыбий жир, практически не встречаются воспалительные заболевания суставов аутоиммунного генеза.

Жиры морских рыб содержат высоконасыщенные длинноцепочечные предшественники ПНЖК омега-3 (эйкозапентаеновую С 20:5 и докозагексаеновую С 22:6 кислоты). Другими источниками этих кислот являются растительные масла (льняное, соевое, рапсовое, горчичное, кунжутное, ореховое и др.), богатые α-линоленовой кислотой (С 18:3). Оптимальным считается потребление ПНЖК семейства омега-3 в количестве 1% от общей калорийности рациона. Для достижения этого количества необходимо потреблять в неделю 300–400 г жирной рыбы.

Масло вечернего первоцвета. Также имеются данные о положительном влиянии при РА масла вечернего первоцвета (примула вечерняя), содержащего γ-линоленовую кислоту, относящуюся к семейству ПНЖК омега-6. Особенно благоприятный эффект достигается при одновременном употреблении масла вечернего первоцвета и рыбьего жира.

Содержание белка. В связи с тем, что при РА нарушается метаболизм соединительной ткани, в диете необходимо обеспечить достаточное количество белка. Имеются данные о нарушении при этом заболевании обмена некоторых аминокислот (фенилаланина и тирозина),

Таблица 1. Пищевые продукты, содержащие витамины-антиоксиданты

Вещества	Продукты
Витамин Е	Растительные масла, масла из семян растений однократного прессования, проросшая пшеница, плоды облепихи, шиповника, овощи, фрукты, мясо, птица, рыба
Витамин С	Шиповник, облепиха, черная смородина, цитрусовые, клубника, киви, черника, клюква, малина, перец болгарский, томаты, листовая зелень, брокколи и цветная капуста
Каротиноиды	
β-каротин	Желто-оранжевые овощи, ягоды и фрукты, темно-зеленые овощи
α-каротин	Морковь
Ликопин	Томаты
Лютеин и зеаксантин	Темно-зеленые листовые овощи, брокколи
β-криптоксантин	Цитрусовые

ограничение которых в рационе способствовало улучшению клинических и лабораторных показателей.

Установлено, что очень часто обострению ревматического процесса может способствовать наличие пищевой аллергии, в связи с этим у больных РА необходимо также ограничение содержания в диете продуктов-аллергенов белкового происхождения. К настоящему времени аллергические свойства найдены у 160 пищевых продуктов. При этом 90% всех аллергических реакций на пищу приходится на 8 продуктов, так называемую «большую восьмерку»: коровье молоко, яйца, рыба, ракообразные, соя, арахис, орехи, пшеница.

Углеводы. Для снижения гиперсенситизации у больных РА необходимо также ограничение содержания в диете простых сахаров. Из источников углеводов предпочтение следует отдавать растительным продуктам – зерновым, овощам, фруктам и ягодам, содержащим в достаточном количестве пищевые волокна, потребность в которых составляет 30–50 г в день.

Натрий. Наряду с этим многими исследователями признается целесообразным при РА ограничение в рационе натрия (поваренная соль) до 5–6 г в день (1 чайная ложка), что способствует уменьшению отечности суставов и гипосенситизирующему эффекту. При обострении процесса можно полностью исключить досаливание пищи в процессе ее кулинарной обработки.

Кальций. Для предотвращения гиперсенситизации и последствий длительного применения кортикостероидной терапии необходимо включать в рацион продукты, богатые кальцием. Наилучшим источником кальция являются низкожирные молоко и молочные продукты.

Антиоксиданты

В последние годы обращают значительное внимание на роль активации процессов свободнорадикального окисления в патогенезе РА, в связи с чем очевидна целесообразность потребления природных антиоксидантов. Известно, что избыточному образованию продуктов свободнорадикального и перекисного окисления препятствует наличие в организме системы антиоксидантной защиты, состоящей из высоко- (ферменты и белки сыворотки крови) и низкомолекулярных (некоторые аминокислоты, витамины, глутатион, мочевины, мочевая кислота и др.) соединений.

К пищевым антиоксидантам относятся незаменимые вещества прямого (витамины А, Е, С, флавоноиды, цистеин и др.) и непрямого (витамины В₂, РР, аминокислота метионин, микроэлементы селен, цинк, медь, марганец) действия.

Известно, что окислительный стресс легче развивается при снижении активности иммунной системы и недостатке в пище естественных антиоксидантов, таких как витамины А, С, Е, селен и другие микроэлементы, минорные компоненты пищи. Хотя организм и сам может вырабатывать эти вещества, для укрепления его защит-

ных функций необходимо употреблять продукты, богатые антиоксидантами.

Особенно важно потребление трех ключевых витаминов: Е, С и каротиноидов (например, витамин β-каротин, который в организме превращается в витамин А). Эти витамины, действуя совместно, очень эффективно удаляют активированные формы кислорода. Фрукты и овощи, которые являются основными источниками этих важнейших витаминов-антиоксидантов, представлены в табл. 1.

Витамин Е – это собирательное название токоферолов. Токоферолы представляют собой основные жирорастворимые антиоксиданты, находящиеся во всех клеточных мембранах. Они защищают ПНЖК от окисления. Токоферолы защищают мембраны от процессов перекисного окисления. Хорошими источниками витамина Е являются растительные и ореховые масла и масла из семян растений, проросшая пшеница, овощи, мясо и рыба.

Витамин С, или аскорбиновая кислота, – это водорастворимый антиоксидант, находящийся во внеклеточной жидкости организма. Хорошими источниками витамина С являются фрукты и овощи, особенно цитрусовые.

Витамин А обладает способностью повышать местную и общую сопротивляемость организма, снижает риск возникновения некоторых форм рака, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Провитамин А помимо β-каротина являются также α- и γ-каротины. β-Каротин относится к важнейшим каротиноидам, входящим в состав пищи. Он присутствует в оранжевых овощах и фруктах, а также в темно-зеленых овощах. Считают, что употребление ежедневно как минимум 220 г оранжевых овощей и фруктов дает возможность получить необходимое количество β-каротина, который впоследствии превращается в витамин А, необходимый для нормального состояния кожи и зрения.

Остальные каротиноиды провитаминной активностью не обладают, но имеют выраженную антиоксидантную активность. Лютеин и ликопин также содержатся в оранжевых и зеленых овощах и фруктах. Кроме упомянутых свойств, эти каротиноиды защищают кожу от вредного воздействия солнца, препятствуют образованию морщин.

Ликопин – пигмент, придающий томатам красный цвет. Лучше всего ликопин усваивается из термически обработанных продуктов, однако и свежими томатами не стоит пренебрегать. Сходными свойствами обладают розовый грейпфрут, гуава, арбуз, острый красный перец.

Лютеин придает темно-зеленый цвет листовым овощам (брокколи, шпинат и др.). Рекомендуется употреблять 350 г листовых овощей в неделю. Замороженные овощи не теряют своих полезных свойств.

Исследования показали, что лучшему усвоению каротиноидов (ликопина из томатов, β-каротина из оранжевых, зеаксантина и лютеина из листовых овощей) способствует одновременное потребление авокадо, оливок, масла оливкового, грецкого ореха и льняного семени, которые содержат моно- и полиненасыщенные жирные кислоты.

Таблица 2. Традиционные пищевые продукты, содержащие минорные компоненты пищи

Вещества	Продукты
Фенольные кислоты	Яблоко, груша, айва, виноград, манго, земляника, черника, клюква, брусника, капуста, сладкий перец, томаты, шавель, сельдерей, чабер, ревен, портулак, чай, кофе, шоколад, семена масличных, малина, клубника, сок красного винограда, вино
Флавоноиды	Яблоко, абрикос, персик, слива, манго, цитрусовые, смородина, клубника, черника, голубика, вишня, шиповник, брусника, клюква, облепиха, виноград, терн, лук, капуста белая, красная, цветная, брокколи, сладкий перец, сельдерей, репа, петрушка, зеленый салат, томаты, редис, репа, ревен, шавель, морковь, свекла, хрен, чай зеленый и черный, красное вино, фасоль, морковь, горох, тимьян, рябина черноплодная, шафран, калина, боярышник, актинидия, жимолость, мята, арахис, миндаль, ячмень, кукуруза, шоколад, авокадо, кола
Катехины, полифенолы и танины	Чай зеленый и черный, виноград, гранат, рябина, яблоко, айва, клубника, малина, облепиха, кизил, крыжовник, абрикос, черника, голубика, зеленая фасоль, шоколад (какао), красное вино, фисташки, каштан, лавровый лист, ревен, шавель
Антоцианы	Шиповник, яблоко, черная смородина, черника, голубика, терн, базилик, вишня, брусника, красный виноград (косточки и кожица), капуста красная, лук красный, бобы красные, морковь, какао, красное вино
Резвератрол	Красный и черный виноград (кожура)
Лигнаны	Плоды лимонника китайского, семена льна, кунжута
Изофлавоны	Соя, фасоль
Индолы	Капуста белокочанная, цветная, брокколи, брюссельская, репа, кресс-салат, брюква, редька, редис, хрен, горчица
Серосодержащие соединения	Лук, чеснок, черемша

Витамины группы В

Имеются сведения о наличии антиоксидантной активности некоторых витаминов группы В. Учитывая нарушения структуры питания больных РА, в их рацион необходимо добавлять витамин В₆ и фолиевую кислоту. Витамина В₆ особенно много в печени, мясе, некоторых видах рыб, бобовых, гречневой крупе, пшенице, дрожжах, молоке, овощах. Низкий уровень фолиевой кислоты отмечается у больных РА, которые получают метотрексат, являющийся ее антагонистом. Фолиевая кислота содержится в муке грубого помола и хлебобулочных изделиях из этой муки, в гречневой и овсяной крупах, пшенице, сое, фасоли, цветной капусте, зеленом луке.

Минералы

Некоторые из минеральных веществ (цинк, медь, селен) тоже обладают антиоксидантной активностью. В основном это объясняется тем, что они входят в состав ферментов антиоксидантной защиты. Имеются данные, что у больных РА констатируется недостаточная обеспеченность организма этими микроэлементами.

Цинк входит в состав более чем 20 ферментов, в том числе антиоксидантных. Основными его источниками являются мясо, птица, твердые сыры, орехи, креветки.

Медь является составной частью фермента супероксиддисмутазы, которая защищает клетки от повреждающего воздействия свободных радикалов. Основные источники поступления меди в организм: печень, продукты моря, зернобобовые, орехи, гречневая и овсяная крупы.

Селен входит в состав другого важного антиоксидантного фермента – глутатионпероксидазы. При его дефиците повышается риск развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний; возрастает риск отравления тяжелыми металлами. Основные источники поступления селена в организм: мясо, рыба, овощи и фрукты. Улучшается его всасывание в присутствии аскорбиновой кислоты.

Другие вещества

Помимо пищевых веществ продукты питания содержат комбинации других веществ, большинство из которых в изобилии присутствует в лекарственных растениях. Продукты растительного происхождения содержат множество биологически активных составляющих, или их метаболитов, которые веками применялись как лекарственные в традиционных снадобьях и лекарствах на травах.

Листья и семена растений постоянно подвергаются воздействию видимых, ультрафиолетовых лучей и другого облучения, в результате чего образуются активиро-

ванные формы кислорода. Поэтому в них содержатся многочисленные натуральные антиоксиданты.

Однако многие растительные антиоксиданты не являются пищевыми веществами в традиционном смысле и иногда их называют непищевыми веществами, или минорными компонентами пищи (табл. 2).

К ним относятся лигнаны, флавоноиды, изофлавоны, индолы, фенольные кислоты, катехины, антоцианы и соединения, содержащиеся в луке.

В растениях, употребляемых в пищу, содержится более 2000 пигментов. Чтобы обеспечить потребление всех этих веществ, обладающих защитным действием, важно употреблять как можно больше разнообразных растительных продуктов.

Выраженным антиоксидантным действием обладают флавоноиды – неотъемлемые компоненты растительных тканей, постоянно поступающие в организм человека в составе пищи. Так, наряду со значительным содержанием масел (25–30%) в семенах шалфея, арахиса, хлопчатника присутствуют флавоноидные соединения, защищающие от окисления масла «своих» растений.

Изофлавоны бобовых, особенно сои (генистеин, дайдзеин и др.), и лигнаны, источниками которых являются плоды лимонника китайского, семена льна, кунжута, помимо антиоксидантных имеют эстрогеноподобные свойства.

Антиоксиданты – антоцианы, содержатся в чернике, красном винограде, ежевике, сливах (свежих и сушеных), краснокочанной капусте и др. В замороженных фруктах их активность сохраняется.

Индолы, содержащиеся в брокколи, брюссельской, цветной и белокочанной капусте, оказывают антиоксидантное и детоксикационное действие. Чем моложе брокколи, тем выше содержание индолов. Перед заморозкой капусту подвергают бланшированию, поэтому данного элемента в них значительно меньше.

ПНЖК омега-3, витамины, минеральные вещества и минорные компоненты пищи можно употреблять не только в составе продуктов, но и в зависимости от состояния пищевого статуса включать в свой рацион в виде биологически активных добавок.

Некоторые исследователи выделяют группу продуктов, обладающих антиоксидантным и противовоспалительным действием. Так, Николас Перрико подразделяет пищевые продукты на те, которые усиливают, уменьшают воспалительный процесс и не влияют на него.

По мнению автора, развитию воспалительных процессов способствуют насыщенные и трансжиры, сахар,

крахмал, избыточное потребление которых на фоне стресса, гормональных нарушений, воздействия ультрафиолетового облучения и снижения иммунитета ведет к старению. К пище, богатой антиоксидантами и противовоспалительными компонентами, он относит рыбу холодных морей, зерна, разноцветные овощи и фрукты, орехи.

Рыбу, особенно богатую ПНЖК омега-3 и обладающую противовоспалительными свойствами, необходимо употреблять не реже 2–3 раз в неделю.

Овощи и фрукты содержат большое количество антиоксидантов. Это очень разноцветные продукты. Для максимального эффекта необходимо употреблять овощи и фрукты 5 раз в день.

Цельные зерна содержат растворимые пищевые волокна, которые способствуют снижению уровня холестерина, а также содержат растительные ингредиенты, такие же, как в овощах и фруктах. Их необходимо употреблять до 3 порций в день.

Бобовые содержат те же нутриенты, что овощи и фрукты, малокалорийны. Их необходимо употреблять 3–4 раза в неделю.

Йогурты содержат все полезные вещества молочных продуктов, а также пробиотики, которые способствуют образованию полезной микрофлоры в кишечнике. Более полезно употреблять йогурты с живыми культурами в количестве одной из 3 ежедневных доз молочных продуктов.

Орехи – важный источник витаминов группы В, которые необходимы для здоровья и нормального функционирования головного мозга. Жиры орехов способствуют выработке в коже эластина и коллагена, поддерживающих ее структуру. Рекомендуются небольшие порции орехов в связи с их значительной калорийностью.

Вода необходима для увлажнения кожи, мышц, системы кровообращения и всех органов. Необходимо употреблять 3–4 стакана чистой воды в добавлении к другим напиткам и жидкой пище.

«Суперпродукты»

В настоящее время выделяют 10 «суперпродуктов» на основании наличия у них противовоспалительных свойств: чеснок, лук (репчатый, лук-порей, зеленый лук, шнитт-лук, шалот-лук), ячмень, зелень (например, пырей), ростки и зерна гречихи, бобы и чечевица, жгучий перец, орехи и семечки, брюссельская капуста, йогурт и кефир.

Принципы питания

В НИИ питания РАМН разработаны принципы диетотерапии при РА, из которых наиболее важными являются:

- адекватное обеспечение организма большого пищевыми веществами и энергией;
- физиологическая квота в рационе белка со сбалансированным аминокислотным составом;
- уменьшение в диете общего содержания жира за счет животного;
- увеличение потребления ПНЖК семейства омега-3;
- ограничение легкоусвояемых углеводов;
- уменьшение количества поваренной соли (не более 5–6 г в день);
- обеспечение поступления с пищей адекватного количества витаминов, особенно обладающих антиоксидантным действием;
- соблюдение в процессе кулинарной обработки пищи принципов механического и химического щажения с максимальным удалением экстрактивных веществ;
- частое и дробное питание (5–6 раз в день);
- включение в диету специализированных диетических продуктов и биологически активных добавок к пище.

Лечебное голодание

Альтернативным немедикаментозным методом лечения РА признается разгрузочно-диетическая терапия

(РДТ) – лечебное голодание. Имеются данные, что при назначении в стационарных условиях 7–10-дневного курса РДТ у больных отмечалось уменьшение клинических проявлений суставного синдрома, экссудативных явлений в суставах, уменьшение активности воспалительного процесса по данным лабораторных исследований, нормализация показателей гуморального иммунитета. При этом наибольшая эффективность наблюдалась у больных, которые длительно не принимали кортикостероидные препараты.

В то же время наблюдаемый в процессе РДТ клинический эффект не отличается достаточной стойкостью и его выраженность постепенно уменьшается на фоне восстановительного питания. В литературе нет четких показаний для проведения этого метода. По мере нарастания активности воспалительного процесса эффективность этого метода уменьшается, а при активности 3-й степени назначение РДТ приводит к усилению выраженности суставных явлений. Учитывая тяжесть и непредсказуемость развития осложнений, эта методика должна проводиться под постоянным врачебным контролем, хорошо обученным персоналом, в специализированных отделениях.

Список использованной литературы

1. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Тер. архив.* 2004; 12: 64–8.
2. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Насонова В.А. Первый опыт применения мелатонина для коррекции нарушений сна у больных с ревматоидным артритом. *Науч.-практ. ревматол.* 2004; 4: 73–6.
3. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н. и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Тер. архив.* 2008; 80 (5): 8–13.
4. Каратеев Д.Е., Раденска-Лоповок С.Г., Насонова В.А., Иванова М.М. Синовальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клиничко-морфологические сопоставления. *Тер. архив.* 2002; 5: 13–20.
5. Кветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин, роль и значение в возрастной патологии. СПб, 2004; с. 5–23.
6. Ковальзон В.М. Мелатонин, этифиз и сон млекопитающих. *Нейрохимия.* 2003; 20 (2): 93–100.
7. Левин Я.И. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии. *РМЖ.* 2005; 13 (7): 498–501.
8. Мелатонин в норме и патологии. Под ред. ФИКомарова, СИРапорт, НКМалиновской, ВНАнисимова. М., 2004; с. 7–85.
9. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Ревматические болезни в России в начале XXI века. *Науч.-практ. ревматол.* 2003; 1: 6–10.
10. Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите. *Науч.-практ. ревматол.* 2008; 3: 54–61.
11. Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. и др. Влияние мелатонина на клинические и эндокринные показатели при раннем ревматоидном артрите. *Науч.-практ. ревматол.* 2008; 5: 26–32.
12. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Науч.-практ. ревматол.* 2008; 4: 4–13.
13. Шарафетдинов Х.Х. Разработка методики диетической терапии больных ревматоидным артритом. Дис. ... канд. мед. наук. 1990.
14. Эрдес Ш., Фоломеева О.М. Проблема ревматических заболеваний в России. *Рос. мед. журн.* 2004; 20: 1121–2.
15. Carrillo-Vico A, Garcia-Perganeda A, Naji I et al. Expression of membrane and nuclear melatonin receptor mRNA and protein in the mouse immune system. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 2272–8.
16. Cutolo M, Serio B, Cravio C et al. Circadian rhythms in RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 593–6.
17. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K et al. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun Rev* 2005; 8: 497–502.
18. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N et al. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 15. [Epub ahead of print]
19. Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11 (6): 481–4.
20. *Clinical Nutrition*. Ed. Gibney M, Elia M et al. Blackwell Publishing. 2005.

Пресс-релиз проекта «Ревматологическая медсестринская служба»



В конце 2009 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России (АРР) стартовал образовательный проект «Ревматологическая медсестринская служба» (RMS) для медицинских сестер кабинетов терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Это первый подобный проект в России, а его спонсорская поддержка осуществляется фармацевтической компанией «Эбботт Лэбораториз».

Основная цель проекта – внедрение нового стандарта профессиональной деятельности медицинских сестер кабинетов терапии ГИБП в реальной клинической ревматологической практике.

В рамках проекта предусматривается проведение регулярных образовательных и обучающих мероприятий для медицинских сестер на базе НИИ ревматологии РАМН. Кроме того, планируется и участие медицинских сестер в профильных научных мероприятиях, проводимых НИИ ревматологии РАМН и АРР.

17–21 мая 2010 г. в НИИ ревматологии РАМН состоялся первый образовательный тренинг для медицинских сестер кабинетов генно-инженерной биологической терапии из 14 городов РФ.

Новый цикл обучения проводился с 28 октября по 3 ноября 2010 г. Тренинг начался с посещения медицинскими сестрами V Всероссийской конференции «Системные ревматические болезни и спондилоартриты», проходившей в НИИ ревматологии РАМН. Медсестры стали слушателями сателлитного симпозиума «Терапия ГИБП: вопросы эффективности и безопасности», проведенного в рамках научной программы конференции под председательством заместителя директора НИИ ревматологии РАМН профессора Д.Е.Каратеева и руководителя отделения ревматологии Научного центра здоровья детей РАМН профессора Е.И.Алексеевой.

В последующие дни были проведены семинары и практические занятия по вопросам этиологии и патогенеза ревматических заболеваний, клиническим исследованиям суставов и позвоночника при ревматоидном артрите и спондилоартритах, методике подготовки и введения ГИБП, мониторингу пациентов и вопросам туберкулезной безопасности при проведении терапии ГИБП. В качестве лекторов и преподавателей выступили ведущие специалисты и научные сотрудники НИИ ревматологии РАМН: проф. Ш.Ф.Эрдес, проф. Д.Е.Каратеев, проф. Н.В.Чичасова, проф. Г.В.Лукина, В.Н.Амирджанова, О.А.Румянцева, Т.В.Дубинина, Ю.В.Муравьев. По окончании тренинга директор НИИ ревматологии РАМН, президент АРР, академик РАМН Е.Л.Насонов вручил участникам дипломы об успешном завершении тренинга.

25 октября 2010 г. у проекта RMS появился собственный интернет-сайт www.r-n-s.ru, а его презентация состоялась на V Всероссийской конференции «Системные ревматические болезни и спондилоартриты».

На сайте размещены материалы о содержании проекта, его истории, участниках, образовательных тренингах, новостях и предстоящих событиях. Кроме того, на сайте можно ознакомиться с методическими руководствами для медсестер, работающих в кабинетах терапии



Главная страница интернет-сайта проекта RMS.

ГИБП, новостями об актуальных событиях в мире ревматологии, общими сведениями о заболеваниях и данными об эффективности и безопасности терапии ГИБП и профильными законодательными документами.

15 ноября 2010 г. начал свою работу еще один справочно-информационный ресурс проекта – телефонная «Горячая линия». В ее работе принимают участие медицинские сестры проекта RMS. Телефонные звонки на «Горячую линию» принимаются круглосуточно и являются бесплатными из любой территории РФ. Номер телефона «Горячей линии» **8-800-200 75 88** указан на каждой странице сайта проекта RMS.

На заседании профильной комиссии Экспертного совета Минздравсоцразвития РФ по специальности «ревматология», состоявшемся 30 октября 2010 г., было отмечено, что применение ГИБП требует продолжения специального обучения не только врачей-ревматологов, но и высококвалифицированных медицинских сестер. Проект RMS продолжает активно развиваться, расти и привлекать новых участников. Более подробную информацию о предстоящих событиях проекта можно получить на интернет-сайте www.r-n-s.ru.

Реальная клиническая практика: насколько оправдано назначение генериков

Н.В.Торопцова, О.А.Никитинская
НИИР РАМН, Москва

Остеопороз (ОП) является одним из социально значимых заболеваний во всем мире вследствие его высокой распространенности среди населения и тяжести осложнений, приводящих к снижению качества жизни, нетрудоспособности и инвалидности, повышенной смертности, особенно среди лиц пожилого возраста.

Вовремя начатая и длительно продолжающаяся, не менее 3–5 лет, качественная антиостеопоротическая терапия является залогом профилактики его осложнений – переломов. И неслучайно в настоящее время препараты из класса бисфосфонатов являются препаратами 1-й линии лечения ОП, так как имеют доказанный эффект на снижение риска переломов разной локализации. Однако в реальной клинической практике было показано, что даже после перенесенного перелома вследствие минимальной травмы лечение по поводу ОП получали только 86% пациентов, из которых бисфосфонаты принимали лишь 13%. Среди опрошенных лиц с переломами, не принимавших противоостеопоротических препаратов, 26% указали, что причиной отказа от лечения ОП была стоимость рекомендованной терапии [1].

Сегодня алендронат, относящийся к бисфосфонатам, является первым препаратом, имеющим опыт длительного применения в клинических исследованиях и использования в реальной клинической практике. Наряду с оригинальным алендронатом в арсенале врачей в последние годы появился широкий спектр генериков, которые имеют существенные преимущества по ценовой политике. Эти препараты были зарегистрированы на основании исследований по биоэквивалентности. Что это значит?

Биоэквивалентность

По современным представлениям, выделяют 3 типа эквивалентности оригинального и генерического лекарственного средства (ЛС):

1) фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность), изученная на добровольцах, реже, при особых условиях, на больных (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, психозы и депрессии и т.д.) или животных (по этическим соображениям);

2) клиническая терапевтическая эквивалентность лекарств с изучением эффективности на больных людях;

3) клиническая терапевтическая эффективность лекарств с акцентом на переносимость и безопасность при применении у пациентов с определенным патологическим состоянием.

Фармакокинетическая эквивалентность на практике представляет собой определение скорости и степени всасывания оригинального ЛС и генерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма, т.е. биодоступности. Если два лекарственных препарата обеспечили одинаковую биодоступность ЛС, то они считаются биоэквивалентными. Биоэквивалентность у генериков может значительно отличаться от оригинала. Так, согласно российским требованиям и регламенту управления по

контролю качества продуктов и ЛС США (FDA), отдельные показатели фармакокинетики могут различаться до 20%, поэтому исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии. Следовательно, для доказательства терапевтической эквивалентности необходимо проведение клинических исследований лекарства-генерика на больных с изучением профиля его безопасности.

Исследование

Целью нашей работы было изучение эффективности и переносимости генерика алендроната – препарата Осталон® производства компании «Гедеон Рихтер» в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В поликлинических условиях НИИР РАМН в течение 12 мес проводилось клиническое наблюдение за пациентами с постменопаузальным ОП, 30 из которых принимали препарат Осталон® 70 мг 1 раз в неделю в сочетании с препаратами кальция и витамина D и 15 – только препараты кальция и витамина D, которые вошли в группу сравнения.

Все пациенты были обследованы клинически с заполнением стандартного опросника, включающего анамнез, антропометрические данные, гинекологический статус, сведения о переломах, оценку физической активности, болевого синдрома в позвоночнике и качества жизни, потребления кальция с молочными продуктами. В рамках оценки безопасности и эффективности проводились биохимические анализы крови и мочи, определение маркеров костного ремоделирования, денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA, Hologic DelphW).

Статистический анализ включал общепринятые процедуры с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения (Statistica 6,0 StatSoft). При сравнении количественных признаков в двух выборках использовался критерий Стьюдента, для сравнения с исходным уровнем непрерывных параметров эффективности использовался парный критерий Вилкоксона, парное сравнение групп проводилось с помощью непараметрического теста Манна–Уитни, достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентки 2 групп не отличались по возрасту, величине минеральной плотности костей (МПК) в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости (ШКБ) и общего показателя бедра (ОБ), не имели различий в показателях биохимических маркеров костного обмена на начало наблюдения (табл. 1).

В ходе проведенного наблюдения анализ МПК показал, что через 12 мес в группе, получавшей терапию препаратом Осталон®, отмечалось повышение МПК в пояс-

ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д

70 мг алендроната

600 мг кальция

400 МЕ витамина D₃

Таблица 1. Характеристика женщин, включенных в наблюдение

Характеристика выборки	Женщины с ОП, получавшие терапию (n=30)	Женщины с ОП без терапии (n=15)
Возраст, лет	65,7±6,78	64,8±5,20
МПК Л1-Л4, г/см ²	0,733±0,059	0,758±0,054
МПК шейки бедра, г/см ²	0,599±0,076	0,617±0,083
МПК общего показателя бедра (ОБ), г/см ²	0,723±0,094	0,785±0,104
T-критерий Л1-Л4	-2,86±0,53	-2,65±0,50
T-критерий шейки бедра	-2,21±0,70	-2,1±0,74
T-критерий общего показателя бедра	-1,79±0,77	-1,28±0,85
Костная ЦФ (bALP)	35,95±10,85	42,41±14,17
СТХ	0,44±0,29	0,42±0,31

Таблица 2. Динамика МПК в ходе 12-месячного наблюдения

Группа	МПКТ, г/см ²		p	
Осталон®	Исходно (n=30)	Визит 4 (n=30)		
	Л1-Л4	0,733±0,059	0,772±0,065	0,016
	ШБК	0,599±0,076	0,618±0,077	0,39
Сравнения	Исходно (n=15)	Визит 4 (n=15)		
	Л1-Л4	0,758±0,054	0,749±0,050	0,8
	ШБК	0,617±0,083	0,610±0,082	0,9
ОБ	0,785±0,104	0,877±0,106	0,8	

Примечание. МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

Таблица 3. Динамика показателей МПК за 12 мес (M±SD)

Группа	Осталон®	Группа сравнения	p
Отдел		ΔМПК, %	
Л1-Л4	5,96±3,6	-0,56±3,4	<0,0000
ШБК	2,9±4,5	-0,9±2,5	0,0043
ОБ	2,10±3,89	-1,06±2,55	0,007

ничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, в то время как в группе, получавшей терапию кальцием и витамином D, минеральная плотность уменьшилась во всех оцениваемых зонах (табл. 2).

При сравнении динамики МПК (в процентах от исходных данных) у лиц, получавших Осталон®, с результатами пациентов, принимавших только кальций с витамином D, было выявлено достоверное повышение МПК в 1-й группе по сравнению со 2-й. Различия между приростом МПК во всех оцениваемых отделах в 1-й группе больных и снижением МПК в группе сравнения представлены в табл. 3.

Среди получавших Осталон® у 77% пациентов отмечен достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника более 2%, в шейке бедра – у 47% и в общем показателе бедра – у 27%, что было достоверно больше, чем в группе сравнения.

Анализируя динамику болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника, мы выявили уменьшение выраженности болей уже через 3 мес у женщин, получавших терапию антирезорбтивным препаратом, по сравнению с их выраженностью на визите включения в наблюдение. Достоверное снижение болевого синдрома было в поясничном отделе позвоночника к 12-му месяцу лечения по сравнению с его выраженностью на начало терапии и по сравнению с группой контроля (табл. 4, 5). В то же время в грудном отделе было отмечено почти 2-кратное снижение интенсивности болей, хотя и не достигшее уровня достоверности ($p>0,05$) (табл. 6). За весь период наблюдения достоверных изменений в динамике болей в грудном и поясничном отделах позвоночника в группе сравнения не было (см. табл. 4, 6).

У пациентов, принимавших изучаемое ЛС, качество жизни, оценивавшееся по визуальной аналоговой шкале



- Соответствует Российским и Европейским рекомендациям по лечению остеопороза
- Достоверно снижает риск остеопоротических переломов
- Обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Таблица 4. Динамика болей в поясничном отделе позвоночника

Группа	0 мес	3 мес	6 мес	12 мес	<i>p</i>
Осталон®	30,0±27,9	19,1±28,2	26,8±27,2	16,1±22,4	0,14/0,67/0,004
Сравнения	30,7±24,6	32,3±23,1	25,5±19,9	32,4±30,8	0,85/0,5/0,86

Таблица 5. Динамика болей в позвоночнике (%)

Группа	3 мес	6 мес	12 мес
Осталон®	-57,5±53,6	-34,2±62,3	-53,6±55,5
Сравнения	-21,9±51,6	-37,5±38,6	-11,9±73,6
<i>p</i>	0,1	0,9	0,04

Таблица 6. Динамика болей в грудном отделе позвоночника

Группа	0 мес	3 мес	6 мес	12 мес	<i>p</i>
Осталон®	19,6±27,8	18,6±28,9	16,6±24,9	11,4±21,4	0,14/0,7/0,21
Сравнения	12,7±23,7	7,6±18,3	11,9±23,7	13,6±24,7	0,65/0,09/0,9

Таблица 7. Изменение качества жизни (ВАШ) в ходе 12-месячного наблюдения

Группа	Визит 0 мес	Визит 12 мес	<i>p</i>	$\Delta\%$	<i>p</i>
Осталон®	61,5±17,3	68,8±14,2	0,008	16,9±28,1	0,31
Сравнения	60,1±17,1	60,3±17,6	0,9	6,4±39,7	

(ВАШ), до начала исследования и через 12 мес достоверно улучшилось, что не наблюдалось в группе сравнения (табл. 7).

Нами было проведено определение биохимических маркеров костного обмена, а именно, костной щелочной фосфатазы – ЩФ (bALP) и С-телопептида коллагена 1-го типа (СТХ) до лечения, через 3 мес и 1 год от начала наблюдения. У пациенток, получавших терапию, было получено статистически достоверное снижение уровней как костной ЩФ, так и СТХ (табл. 8). В группе сравнения также отмечалось снижение показателей маркеров ремоделирования, но оно было статистически незначимое, и это снижение, вероятно, связано с регулярным приемом пациентами препаратов кальция, обладающих слабым антирезорбтивным эффектом.

У пациентов, получавших терапию препаратом Осталон®, снижение уровня СТХ через 3 мес от начала наблюдения составило 38,6% по сравнению с его исходным уровнем, сохранялось на протяжении всех 12 мес терапии (-33,5%) и было статистически достоверным на протяже-

нии всего периода наблюдения ($p < 0,001$) (табл. 9). В группе получавших терапию только кальцием и витамином D через 3 мес было отмечено небольшое снижение уровня маркера костной резорбции на -9,9% ($p > 0,05$), но через 12 мес уровень СТХ немного повысился (+3,2%, $p > 0,05$).

Было выявлено достоверное снижение уровня костной ЩФ как через 3 мес, так и через 12 мес наблюдения в каждой из исследуемых групп (-15,2 и -20,5% в группе принимающих препарат Осталон®, -8,6 и -9,7% в группе сравнения соответственно) ($p < 0,001$), однако достоверных различий между группами не было ($p > 0,05$) (см. табл. 9).

При оценке результатов биохимических исследований не было различий в показателях кальция, фосфора, креатинина и ЩФ в сыворотке крови в 2 группах. Было установлено достоверное снижение фосфора и ЩФ, а также увеличение креатинина в сыворотке крови у пациенток, получавших Осталон®, при этом данные показатели не выходили за рамки референтных значений, т.е. находились в пределах нормы и не потребовали отмены препарата ни одному человеку. К 12-му месяцу наблюдения у пациентов, получавших терапию препаратом Осталон®, отмечалось снижение показателя криренса креатинина (КК), что связано с фармакокинетикой препарата и выделением его через почки (табл. 10). Ни у одного больного не было зафиксировано снижения КК ниже 35 мл/мин, что является противопоказанием для назначения данной терапии.

Нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии были отмечены у 10 пациенток, среди них были метеоризм и запоры – 3, изжога и тошнота – 5, боли в животе – 3, боли в костях – 2, однако они не потребовали отмены лечения, были кратковременными, а связь с препаратом отмечалась как возможная, так как это были пожилые пациентки с сопутствующими заболеваниями и терапией, которая могла также быть причиной этих НЯ. Прием препарата Осталон® прекратила только 1 (3%) пациентка из-за НЯ: спастические боли в животе, которые возникли в течение первых 3 мес лечения. Среди принимавших препарат в течение 12 мес 67% лиц оценили переносимость лечения препаратом Осталон® как отличную и хорошую, а 30% – как удовлетворительную.

Таблица 8. Изменение показателей биохимических маркеров

Группа	Костная ЩФ, мес		<i>p</i>	СТХ, мес		<i>p</i>
	0	3		0	3	
Осталон®	35,95±10,85	29,04±7,53	0,000006	0,44±0,29	0,20±0,15	0,001
Сравнения	42,41±14,17	37,02±12,8	0,12	0,42±0,31	0,28±0,18	0,09

Таблица 9. Динамика маркеров костного обмена у пациентов с ОП

Костная ЩФ	<i>p</i>	СТХ		<i>p</i>
		Осталон®	Группа сравнения	
Осталон®	Группа сравнения	Осталон®	Группа сравнения	
-15,2±22,2	-8,5±26,1	-38,6±38,8	-9,9±44,9	0,032
-20,5±19,9	-9,7±10,9	-33,5±45,6	+3,2±89,6	0,077

Таблица 10. Динамика показателя КК

Группа	0 мес	3 мес	6 мес	12 мес	<i>p</i>
Осталон®	77,9±25,1	82,8±20,9	72,98±16,5	63,8±17,5	0,4/0,4/0,02
Сравнения	76,6±16,4	76,0±16,3	75,9±18,2	74,1±15,5	0,9/0,9/0,7

Обсуждение

Первыми признаками эффективности проводимой антирезорбтивной терапии является изменение биохимических маркеров костного ремоделирования, в частности, маркера костной резорбции – СТХ, связанного поперечными сшивками (СТХ), и маркера костеобразования – костного изофермента ЩФ (bALP). Так, снижение уровня этих маркеров уже через 3 мес от начала лечения более чем на 30% свидетельствует, по данным литературы, о достоверной эффективности назначенной терапии [2]. В нашем клиническом наблюдении через 3 мес у пациентов, получавших Осталон®, отмечалось достоверное снижение СТХ на 38,6% по сравнению с его исходным уровнем, и это может служить ранним доказательством его антирезорбтивного действия. Препарат был эффективен в течение всего периода наблюдения: через 12 мес терапии сохранялось достоверное снижение маркеров костной резорбции. Наряду с этим нами установлено достоверное снижение уровня ЩФ как через 3 мес, так и через 1 год лечения, что также подтверждает механизм действия бисфосфонатов, к которым относится применяемый генерик Аналогичные результаты по влиянию на костный обмен были продемонстрированы в работе по оценке эффективности фосамакса 70 мг 1 раз в неделю, где на фоне приема алендроната также отмечалось постепенное снижение СТХ к 12-му месяцу терапии и составило 42% по сравнению с исходным уровнем [3].

На фоне терапии препаратом Осталон® отмечалось достоверное увеличение МПК во всех изучаемых отделах: +5,9% в поясничном отделе позвоночника, +2,9% в ШБК и +2,1% в общем показателе бедра. Ранее нами в ходе одногодичного контролируемого исследования по изучению эффективности оригинального алендроната были получены близкие по значению результаты, когда увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника составило +6,3%, в шейке бедра +1,7% и +1,2% в общем показателе бедренной кости [4]. В еще одном отечественном исследовании оригинального препарата через 12 мес отмечалось увеличение МПК в позвоночнике до 7,4%, а в шейке бедра до 3,6% [3]. Полученные результаты относительно динамики МПК в открытых исследованиях согласуются с данными рандомизированных контролируемых исследований. Так, в многоцентровом исследовании FOSIT прирост МПК в позвоночнике за 12 мес составил 5,3%, в то время как в бедре увеличение МПК было на 3% [5]. В другом исследовании при использовании алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю через 24 мес МПК в позвоночнике увеличилась на 6,8%, а в шейке бедра на 4,1% [6].

Необходимо отметить, что на оригинальном алендронате частота значимого увеличения МПК (>2%) в позвоночнике была установлена в 85% случаев, а на генерическом препарате Осталон® получен также высокий процент положительных результатов – 77%. Однако в ШБК и общем показателе бедра частота значимого увеличения МПК при лечении препаратом Осталон® была даже несколько выше, чем при приеме оригинала [4]. Так же, как на оригинальном препарате, при приеме генерика были отмечены снижение болевого синдрома в позвоночнике, улучшение качества жизни пациентов.

Переносимость

Частота НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и боли в костях на фоне приема генерика алендроната была достаточно низкой, отмена препарата потребовалась только у 1 (3%) больной. Аналогичные результаты

по частоте НЯ были получены в ходе рандомизированных исследований по изучению безопасности приема различных доз алендроната [7]. На протяжении всего наблюдения мы оценивали КК для оценки функции почек, через которые происходит выделение препарата, не поступившего в костную ткань. Ни у одного из пациентов не было отмечено снижения КК ниже 35 мл/мин, что является показанием для отмены препарата.

Среди принимавших препарат в течение 12 мес 67% лиц оценили переносимость лечения препаратом Осталон® как отличную и хорошую, а 30% – как удовлетворительную. Наши данные согласуются с результатами большого Венгерского национального постмаркетингового наблюдения за применением препарата Осталон®, которое включало 4360 человек, получавших препарат по поводу разных форм ОП. Через год 77% больных оценили переносимость данного препарата как отличную [8].

Заключение

Таким образом, проведенное клиническое наблюдение в амбулаторной практике за использованием антиостеопоротического препарата Осталон® показало, что его применение у пациентов с постменопаузальным ОП приводит к достоверно значимому увеличению МПК у большинства больных, снижению костного обмена за счет преимущественно СТХ маркера костной резорбции. Отмечена и достаточно хорошая переносимость лечения препаратом Осталон®. Таким образом, этот генерик алендроната может быть рекомендован для дальнейшего использования в широкой клинической практике как качественный и эффективный препарат.

Литература

1. Торонцова Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Частота антиостеопоротической терапии у пациентов с остеопорозом, осложненного переломами. *Остеопороз и остеопатии*. (Прил. 1). 2010; с. 114.
2. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. проф. Л.И.Беневоленской и проф. О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 67.
3. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Новиков В.Е. и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии*. 2005; 3: 34–7.
4. Торонцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Результаты изучения эффективности ежедневного приема алендроната (Фосамакс®) у больных первичным остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии*. 2006; 1: 22–5.
5. Pols HA, Felsenberg D, Henley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of Alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999; 9 (5): 461–8.
6. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G.III et al. Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Mineral Research* 2002; 7 (11): 1988–96.
7. Lanza F, Sabba B, Schwartz H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (1): 58–64.
8. Geza B. Vizsgalatok a generikus alendronat natriummal, a Sedromnal. *Praxis* 2008; 17: 731–41.

Агонисты дофаминовых рецепторов и проблема эквивалентности доз

Е.А.Катунина

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДАР) используют в клинической практике для лечения болезни Паркинсона (БП) около 40 лет. За это время определены основные механизмы действия этой группы препаратов, уточнены показания к применению, накоплен значительный клинический опыт, касающийся эффективности и переносимости АДАР. На сегодняшний день это самая многочисленная группа противопаркинсонических препаратов. Широкая распространенность АДАР обусловлена рядом преимуществ. В отличие от леводопы, механизм их действия связан со стимуляцией рецепторного аппарата, а не трансформацией веществ в условиях дегенерирующего нейрона черной субстанции. Важным преимуществом этой группы препаратов является отсутствие конкурентного всасывания с аминокислотами пищи в желудочно-кишечном тракте, длительный период полувыведения и, что очень важно, меньший риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [1–17]. За счет стимуляции D_2/D_3 -рецепторов мезолимбического и мезокортикального пути АДАР помимо противопаркинсонического эффекта обладают положительным влиянием на когнитивную и эмоционально-аффективную сферу. АДАР представлены различными лекарственными формами. Большинство – традиционно таблетированной формой (пирибедил, прамипексол, ропинерол, бромокриптин, перголид, карбеголин), накожным пластырем (рогитин), подкожными инъекциями (апоморфин). Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологов и Протокола ведения пациентов с БП, утвержденного Минздравсоцразвития РФ в 2005 г., АДАР рекомендованы в качестве препаратов выбора для лечения начальных стадий БП в виде монотерапии, а также в комбинации с леводопой с целью усиления эффективности применяемой терапии на развернутых стадиях болезни, коррекции моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий.

Нередко в процессе лечения АДАР возникает необходимость замены одного препарата другим. Это может быть связано с недостаточной изначальной эффективностью препарата, вторичным снижением эффекта или развитием побочных эффектов [18, 19]. На сегодняшний день используют несколько вариантов перевода. Смена препарата может происходить постепенно с уменьшением дозы одного агониста и одновременным увеличением дозы другого либо в виде последовательной полной отмены одного препарата и последующим введением другого. Обсуждается и быстрый способ замены с назначением нового препарата сразу после ночного прерыва. Метод быстрой замены препарата продемонстрировал хорошую переносимость в ряде исследований и позволяет избежать периода ухудшения симптомов паркинсонизма [20, 21]. Вместе с тем, при переводе пациента с одного АДАР на другой встает вопрос об эквивалентности доз. Исследований, напрямую сравнивающих эффективность терапии при быстрой смене одного АДАР на другой, достаточно мало. Вместе с тем, имеется ряд исследований, посвященных эффективности и переносимости АДАР различных групп при добавлении их к терапии леводопой и последующим ретроспективным сравнением эффективных доз препаратов с вычислением коэффициента соотношения доз.

В данной статье приводится обзор литературы, проведенный S.Thobois с использованием поисковой системы MEDLINE и базы данных Кокрановской библиотеки и опубликованный в журнале «Clinical Therapeutics» за 2006 г. [22].

Сравнение пирибедила и бромокриптина

В двойном слепом исследовании Parkinson-CONROL [23] сравнивали эффективность долгосрочной терапии бромокриптином и пирибедилом на фоне применения леводопы у пациентов с недостаточным контролем моторных функций. Участники были рандомизированы на 2 группы. В группе пирибедила (n=210) дозу увеличивали до 150 мг/сут, а в группе бромокриптина (n=215) – до 25 мг/сут. Группы пациентов на момент начала исследования были однородны по тяжести состояния (средний балл по III разделу шкалы UPDRS составил в группе пирибедила 23,8±9,3 и 24,1±10,6 – в группе бромокриптина). Через 12 мес терапии положительный эффект (снижение индекса по шкале UPDRS – унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений БП, S.Fahn, R.Elton, 1987) был зарегистрирован у 60,8% пациентов в группе пирибедила и у 58,1% – в группе бромокриптина, различие между группами было недостоверным [23]. Средняя доза леводопы/ингибитора дофамин декарбоксилазы (ДДК) составила 395/127 мг/сут в группе пирибедила и 391/122 мг/сут – в группе бромокриптина. Показатели частоты и тяжести побочных явлений не отличались между группами. Данное исследование было продолжено еще на 12 мес в группе из 27 человек, получавших пирибедил, и 25 человек, получавших бромокриптин [24]. Улучшение симптомов, достигнутое через 1 год лечения, сохранялось к концу 2-го года в 2 группах. Достоверных различий по шкале UPDRS не было, но в группе пирибедила суточная доза леводопы/ингибитора ДДК была достоверно меньше – 382/164 мг/сут (в группе бромокриптина – 434/151 мг/сут) [24]. Таким образом, фиксированные дозы 150 мг/сут пирибедила и 25 мг/сут бромокриптина приводили к сходному улучшению клинической симптоматики и одинаково переносились пациентами. Хотя исследование Parkinson-CONROL [23] не было предназначено для установления эквивалентности доз, проведенный ретроспективный анализ определил соотношение эквивалентных доз бромокриптина и пирибедила как 1:6.

Сравнение перголида и бромокриптина

G.Pezzolli и соавт. [25] провели простое 12-недельное исследование, в котором сравнивали терапию бромокриптином и перголидом у 68 пациентов с БП, находящихся на монотерапии леводопой. В течение первого 12-недельного периода пациентам постепенно повышали дозу до 5 мг/сут для перголида и 50 мг/сут для бромокриптина. Для оценки эффективности использовали шкалу NYUPD (New York University Parkinson's Disease Scale). Через 12 нед снижение по использованной шкале было выявлено в группе бромокриптина и перголида, но перголид приводил к достоверно более выраженному улучшению ($p=0,01$). Достоверные различия имелись по подразделу шкалы NYUPD «Повседневная активность» ($p=0,02$) и по подразделу «Двигательная активность»

($p=0,038$). По шкале глобального клинического впечатления (CGI) достоверное уменьшение тяжести заболевания отмечалось у 49,1% пациентов в группе перголида и 33,3% – в группе бромокриптина ($p=0,001$). Соответственно, улучшение симптоматики наблюдалось у 80,7% пациентов в группе перголида и у 63,2% – в группе бромокриптина ($p=0,004$). Побочные явления, в целом, чаще возникали в группе бромокриптина. Оптимальные дозы бромокриптина и перголида составили $24,2 \pm 8,4$ и $2,3 \pm 0,8$ мг/сут соответственно. Более чем у 50% пациентов в этом исследовании примерное соотношение доз бромокриптина и перголида составило 10:1 [25].

Сравнение ропинерола и бромокриптина

В двойном слепом исследовании A.Kogszyn и соавт. [26, 27] сравнивали долгосрочную эффективность и переносимость ропинерола и бромокриптина у пациентов на ранних стадиях БП, в редких случаях получавших дофаминергические препараты или леводопу. Исследование носило долгосрочный характер – 3 года. Постепенно методом титрования с недельными интервалами 168 пациентам в группе ропинерола и 167 в группе бромокриптина увеличивали дозу в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости. Максимально разрешенная доза для ропинерола составила 24 мг/сут, для бромокриптина – 40 мг/сут. Трехлетний период лечения завершили примерно 2/3 пациентов (115/168 в группе ропинерола и 110/167 в группе бромокриптина). Среди завершивших исследование улучшение по III разделу («Двигательная активность») шкалы UPDRS на 31% было в группе ропинерола и на 22% в группе бромокриптина (различия недостоверны). Улучшение по II разделу («Повседневная активность») шкалы UPDRS было более выраженным в группе ропинерола ($p=0,009$). В группе ропинерола чаще отмечалось возникновение тошноты (40,5% против 19,8% для бромокриптина), головокружения (22,6% против 19,8%), рвоты (14,9% против 7,2%), галлюцинаций (9,5% против 9,0%) и спутанности сознания (7,7%, против 5,4%). Проведенный в этом исследовании ретроспективный анализ эквивалентности доз установил, что оптимальное соотношение суточных доз бромокриптина и ропинерола составило 10:5 [26, 27].

Сравнение прамипексола и бромокриптина

M.Guttman [15] провел рандомизированное двойное слепое исследование оценки эффективности бромокриптина и прамипексола, в сравнении с плацебо, у больных с БП со снижением терапевтической эффективности леводопы. В исследование включили 247 пациентов, его продолжительность составила 9 мес. Длительность периода титрации бромокриптина и прамипексола составила 12 мес, шаг титрации 2 нед. Максимальные дозы составили 30 мг/сут для бромокриптина и 4,5 мг/сут для прамипексола. Снижение балла по III разделу шкалы UPDRS было достоверно более выраженным в группах лечения АДАР по сравнению с группой плацебо: на 34% для прамипексола ($p<0,001$), на 23,8% для бромокриптина ($p=0,01$) и на 5,7% для плацебо. По II разделу («Повседневная активность») шкалы UPDRS суммарный балл уменьшился на 26,7% для прамипексола ($p<0,001$), на 14% для бромокриптина ($p=0,02$) и на 4,8% для плацебо. Достоверных различий по частоте побочных явлений между группами прамипексола и бромокриптина выявлено не было. Ретроспективный анализ установил коэффициент эквивалентной дозы бромокриптина к прамипексолу, равный 10:1–1,5 [15].

Быстрая замена бромокриптина или перголида на прамипексол

Одно из немногих исследований, посвященных быстрой замене одного АДАР на другой, было проведено S.Goets и соавт. [20]. В нем оценивалась эффективность перехода от бромокриптина или перголида на прамипексол.

ПРОНОРАН®

Пирибедил

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

При болезни
Паркинсона:

• **Монотерапия:**

Проноран

**3-5 таблеток
в сутки**

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

• **В сочетании
с леводопой:**

Проноран

2-3 таблетки в сутки

При возрастных
расстройствах памяти
и внимания

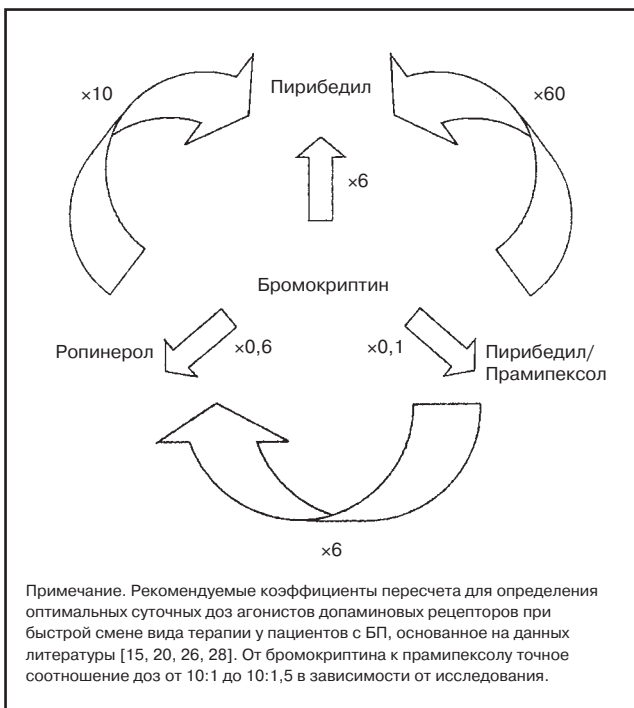
Проноран

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:** Пирибедил не заменяет гипотензивные средства при артериальной гипертензии. **Побочные эффекты:** Возникают редко. У предрасположенных лиц или при приеме препарата вне связи с пищей возможны желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм). Побочные эффекты можно уменьшить, подбирая индивидуальную дозу и/или добавив доперидон. 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 рекомендации, вложенные в упаковку.



ксол, проводившегося двумя способами: быстрым (замена на следующий день в эквивалентной дозе) и медленным (в течение 8 нед). Коэффициенты пересчета составили для прамипексола и бромокриптина 1:10, для прамипексола и перголида – 1:1. Оценку эффективности по III разделу шкалы UPDRS проводили через 8 нед (исследование носило слепой характер). Степень улучшения и заключительная доза прамипексола были примерно одинаковы в 2 группах. Тем не менее, время до достижения улучшения моторного балла по III разделу шкалы UPDRS по сравнению с исходным уровнем было значительно меньше в группе с быстрым титрованием доз (2,1 против 5,3 нед; $p < 0,001$). Кроме того, у 2 пациентов в группе с медленным переходом были зарегистрированы серьезные нежелательные явления (переломы шейки бедра, связанные с падениями). Ограничением проведенного исследования является малая выборка пациентов (по 8 человек в группе быстрой и медленной титрации).

Быстрая замена бромокриптина или перголида на ропинерол

Цель открытого краткосрочного (4 нед) исследования M.Canesi и соавт. [21] заключалась в установлении доз при быстром переходе на ропинерол у пациентов, находившихся на моно- или комбинированной терапии перголидом ($n=46$) или бромокриптином ($n=22$). Первоначально использовали соотношение доз бромокриптина и ропинерола 10:6, а перголида и ропинерола – 1:3. Однако соотношение 1:3 для перголида и ропинерола было заменено на 1:6 после выбывания пациентов в связи с нарастанием моторных симптомов БП. Через 4 нед достоверных изменений по шкале UPDRS выявлено не было. Таким образом, результаты исследования показали, что соотношение эквивалентных доз перголид : ропинерол составляет 1:6, бромокриптин : ропинерол – 10:6 [21].

В другом исследовании (S.Gimenez-Roldan и соавт.) сравнивались три отношения эквивалентности доз (5:1, 3:1 и 2:1) при проведении замены бромокриптина на ропинерол [28]. В исследование вошли 23 пациента, получавших лечение бромокриптином и леводопой с недостаточной эффективностью. В течение 1-го месяца дозу бромокриптина постепенно уменьшали, вплоть до полной отмены. Одновременно увеличивали дозу ропинерола на 0,75 мг в неделю и затем корректировали ее по соотношению 5:1. Если эффект был недостаточный, до-

зу продолжали увеличивать до соотношения 3:1, при необходимости и далее до 2:1. Продолжительность исследования составила 12 нед. Достоверное улучшение по шкале UPDRS было установлено только для соотношения доз бромокриптин : ропинерол – 2:1. При использовании других соотношений у 44% пациентов не отмечалось изменений по шкале UPDRS, а у 37% зарегистрировано ухудшение [28].

Обсуждение

Проблема замены одного препарата на другой является весьма актуальной. Как показало исследование Goetz и соавт., метод быстрой замены (на следующий день после ночного перерыва) является безопасным и может иметь ряд преимуществ: отсутствие переходного периода, который может сопровождаться нарастанием симптомов паркинсонизма; снижение риска возникновения нежелательных явлений, связанных с временным назначением двух АДАР; такая стратегия является менее затратной и, кроме того, этот метод значительно проще как для врача, так и для пациента [20, 29]. Вместе с тем, данная методика еще требует отработки и подтверждения в крупных двойных слепых рандомизированных исследованиях.

При быстрой смене препарата очень важно перейти на адекватную дозу. Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы позволяют использовать следующие соотношения: при переходе с бромокриптина на перголид – 10:1, при переходе с бромокриптина на пирибедил – 1:6, при переходе с бромокриптина на ропинерол – 5:3, при переходе с бромокриптина на прамипексол – 10:1–1,5, при переходе с перголида на ропинерол – 1:6 [29].

Литература

1. Thobois S, Delamarre-Damier F, Derkinderen P. Treatment of motor dysfunction in Parkinson's disease: An overview. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 269–81.
2. Rinne UK. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: A 5-year follow-up. *Neurology* 1987; 37: 826–8.
3. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with Parkinson's disease: A 5-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1034–38.
4. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA et al., for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease [published correction appears in *Neurology*. 1997; 49: 1484]. *Neurology* 1997; 49: 393–9.
5. Hely MA, Morris JG, Traficante R et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: Progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 300–7.
6. Clarke CE, Deane KH. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001517.
7. Clarke CE, Speller JM. Pergolide versus bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000236.
8. Rinne UK, Bracco F, Chouza C et al., for the PKDS009 Study Group. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Result of a double-blind levodopa controlled trial. *Drugs (Suppl. 1)*: 23–30.
9. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F et al., for the Pergolide Monotherapy Study Group. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD. A randomized, controlled study. *Neurology* 1999; 53: 573–9.
10. Rascol O, Brooks DJ, Dorczyn AD et al., for the 056 Study Group. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484–91.
11. Leberman AN, Neophytides A, Leibowitz M et al. Comparative efficacy of pergolide and bromocriptine in patients with advanced Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1983; 37: 95–108.

12. Lieberman A, Olanow CW, Setbi K et al., for the Ropinirole Study Group. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease [published correction appears in *Neurology*. 1999; 52: 435]. *Neurology* 1998; 51: 1057–62.
13. Pezzoli G, Martignoni E, Pacchetti C et al. A crossover, controlled study comparing pergolide with bromocriptine as an adjunct to levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45 (Suppl. 3): S22–7.
14. Inzelberg R, Nisipeanu P, Rabey JM et al. Double-blind comparison of cabergoline and bromocriptine in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Neurology* 1996; 47: 785–8.
15. Guttman M, for the International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1060–5.
16. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A six-month multicenter, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm* 2002; 109: 489–502.
17. Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, Rascol O. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2003; 18: 418–25.
18. Rascol O, Patbak A, Bagheri H, Montastruc JL. New concerns about old drugs: Valvular heart disease on ergot derivative dopamine agonists as an exemplary situation of pharmacovigilance. *Mov Disord* 2004; 19: 611–3.
19. Fscior SA, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Parkinson's disease: An open label trial of pergolide in patients failing bromocriptine therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 529–33.
20. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: il rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1997; 52: 1227–9.
21. Canesi M, Antonini A, Mariani CB et al. An overnight switch to ropinirole therapy in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1999; 106: 925–9.
22. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 1–12.
23. Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W et al. The Parkinson-CONTROL study: A 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*. In press.
24. Aguilar M, Delwaide P, Linazasoro G et al. A double-blind 2-year extension of the Parkinson-CONTROL Study comparing fixed doses of piribedil (150 mg/day) and bromocriptine (25 mg/day) in early combination with L-dopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20 (Suppl. 10): 259. Abstract.
25. Pezzoli G, Martignoni E, Pacchetti C et al. Pergolide compared with bromocriptine on Parkinson's disease: A multicenter, crossover, controlled study. *Mov Disord* 1994; 9: 431–6.
26. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER et al., for the 053 Study Group. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: A 6-month interim report of a 3-year study. *Mov Disord* 1998; 13: 46–51.
27. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP et al., for the 053 Study Group. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease [published correction appear in *Neurology*. 1999; 53: 1162]. *Neurology* 1999; 53: 364–70.
28. Gimenez-Roldan S, Esteban EM, Mateo D. Switching from bromocriptine to ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease: Open-label pilot responses to three different dose ratios. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 346–51.
29. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies [published correction appears in *Mov Disord*. 2005; 20: 645]. *Mov Disord* 2004; 19: 997–1005.

Новые данные по безопасности НПВП: осложнений меньше, чем мы думали раньше

А.Е. Каратеев
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – эффективный, удобный и доступный инструмент контроля острой и хронической боли, связанной с повреждением или воспалением. Многие эксперты считают НПВП средством 1-й линии, с которого следует начинать анальгетическую терапию во всех клинических ситуациях, когда боль носит ноцицептивный характер. При этом возможность применения других классов лекарственных препаратов, обладающих прямой или опосредованной анальгетической активностью (таких как опиоиды, миорелаксанты, локальные анестетики, средства для купирования нейропатической боли и др.), можно рассматривать лишь в том случае, когда использование НПВП не обеспечивает существенного улучшения состояния пациентов или когда имеются противопоказания для их назначения [1, 2].

Возможности терапии боли при ревматических заболеваниях

Особое значение имеет применение НПВП у пациентов с ревматическими болезнями – остеоартрозом (ОА), болью в нижней части спины (БНЧС), ревматоидным

артритом (РА), болезнью Бехтерева и др., поскольку боль является их основным проявлением, главной причиной обращения за медицинской помощью и первой целью противоревматической терапии. Конечно, современная терапия заболеваний суставов и позвоночника не основывается лишь на применении обезболивающих препаратов. Напротив, главное направление современного противоревматического лечения – остановка прогрессирования заболевания, подавление хронического воспаления и прекращение разрушения суставов. И эта задача благодаря революционным достижениям современной науки и внедрению в ревматологическую практику новых, чрезвычайно эффективных патогенетических средств сегодня может быть решена. Но тем не менее обезболивающие препараты продолжают сохранять свое место в комплексной терапии патологии суставов и позвоночника – в качестве крайне необходимого, пусть и вспомогательного средства [1, 2].

Конечно, в арсенале врачей имеется парацетамол – чрезвычайно популярный во всем мире безрецептурный анальгетик, обладающий превосходной переносимостью и низким риском развития серьезных осложне-

ний [3]. Однако в качестве средства 1-й линии он может быть с успехом использован лишь при умеренно выраженной боли. Парацетамол достоверно уступает по своей аналгетической эффективности НПВП и не имеет значимого противовоспалительного эффекта. Преимущества НПВП в сравнении с этим препаратом подтверждает серия рандомизированных контролируемых исследований – PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO [4–6].

Хроническая боль

Следует помнить, что хроническая боль, независимо от причины своего появления, становится самостоятельной угрозой для жизни пациента. Депрессия, тревожность, нарушения сна, иммунитета, постоянное напряжение сердечно-сосудистой системы – типичные спутники хронической боли. Поэтому попытки «перетерпеть» боль, так же как и расхожая рекомендация «научиться жить с болью», представляются с точки зрения медицинской науки порочными и вредными. Четко доказано, что лица с хроническими заболеваниями, постоянно испытывающие боль, погибают от сердечно-сосудистых осложнений существенно чаще, чем люди с аналогичной патологией, у которых боль эффективно купируется [7].

Прогноз и потенциальный риск

В последние годы были получены интереснейшие данные, показывающие, что применение НПВП способно улучшить выживаемость пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями. Так, по данным T.Lee и соавт. (2007 г.), наблюдавших 565 454 ветеранов США, страдающих ОА, больные, регулярно принимавшие НПВП, достоверно реже (>20%) погибли от кардиоваскулярных катастроф по сравнению с лицами, не получавшими этих препаратов [8].

Важные результаты были получены N.Goodson и соавт. при наблюдении 923 больных с воспалительными полиартритами. С 1990–1994 гг. (время создания регистра) было отмечено 203 летальных исхода, 85 из которых возникли вследствие кардиоваскулярных осложнений. В наблюдаемой когорте изначально 66% больных регулярно принимали НПВП. Удивительно, но, согласно полученным данным, регулярное использование этих препаратов не только не увеличивало, но даже снижало риск гибели от кардиоваскулярных катастроф – относительный риск для принимающих НПВП составил 0,66 (0,4–1,08) [9].

Однако известно, что НПВП могут вызывать серьезные осложнения. В первую очередь, это касается опасности развития специфической патологии со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – НПВП-гастропатии, характеризующейся наличием эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» – кровотечения и перфорации. Риск этих осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Больные, регулярно получавшие НПВП, погибают от ЖКТ-кровотечений в 2–3 раза чаще по сравнению с людьми, не принимающими каких-либо препаратов этой группы [1, 10–13].

Не меньшее (а по мнению ряда экспертов, даже большее) значение имеет риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Прежде всего речь идет о так называемых кардиоваскулярных катастрофах: инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть, ишемический инсульт. Опасность может существенно возрастать у больных, которые регулярно и в течение длительного времени принимают высокие дозы НПВП. Кардиоваскулярные осложнения связаны с прокоагулянтным действием этих препаратов, которое возникает вследствие нарушения равновесия между синтезом тромбоксана А₂ (циклооксигеназа – ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицина (ЦОГ-2-зависимый процесс).

По мнению ведущих экспертов, развитие этой патологии весьма характерно для селективных ингибиторов ЦОГ-2 – особого класса НПВП, специально созданного для снижения риска ЖКТ-осложнений [1, 14–16].

Подавляющее большинство серьезных побочных эффектов, связанных с приемом НПВП (как со стороны ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы), возникает у больных, имеющих так называемые факторы риска. Важнейшими факторами риска НПВП-гастропатии являются наличие язвенного анамнеза, пожилой возраст (старше 65 лет), а также совместный прием НПВП и низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК). К кардиоваскулярным факторам риска прежде всего относят установленный диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальную гипертензию (АГ). Наиболее высок риск у лиц, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт [1]. К сожалению, эти факторы очень часто присутствуют у пожилых больных, составляющих основную часть современной популяции, нуждающейся в активной обезболивающей терапии.

Прекрасной иллюстрацией этого стало масштабное исследование испанских ученых – LOGICA, результаты которого были опубликованы в августе 2010 г. Оно основано на анализе наличия различных факторов риска у больных ОА, не менее 6 мес регулярно получавших НПВП. Набор материала осуществлялся следующим образом: 374 ревматолога оценили состояние всех больных этим заболеванием, соответствующих критериям отбора, которых им пришлось наблюдать в течение 1 нед (с 2 по 8 октября 2006 г.). Таким образом, была собрана информация о 3293 пациентах. Критериями высокого риска ЖКТ-осложнений считались наличие кровотечения в анамнезе, прием антикоагулянтов, а также более трех иных факторов риска; критериями высокого кардиоваскулярного риска – счет по SCORE >5% и/или наличие сахарного диабета типа 2, стенокардии или инфаркта миокарда в анамнезе. Оказалось, что почти 1/2 больных ОА имели сочетание среднего или высокого риска ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений и лишь у 10,3% пациентов уровень риска был оценен как низкий [17].

Анализ ситуации

Когда мы видим в разных публикациях пугающую статистику НПВП-ассоциированных осложнений, мы должны понимать, что перед нами данные прежних лет. В частности, приводящиеся раз за разом данные по частоте серьезных ЖКТ-осложнений (кровотечения и перфорации как минимум у каждого 100-го больного, появление язв у 20–30% и т.д.) основываются по большей части на опыте 90-х годов прошлого века. Тогда в ходу были лишь «традиционные» НПВП и достаточно широко использовались такие потенциально «язвоборные» препараты, как индометацин, пироксикам, высокие дозы АСК и др. Сегодня ситуация коренным образом меняется, и многие авторы видят отчетливую тенденцию к значительному снижению риска развития НПВП-индуцированных осложнений.

Этот факт подтверждает, например, крупное американское эпидемиологическое исследование J.Fries (2004 г.), основанное на многолетнем наблюдении когорты, включающей более 5000 больных РА (база данных ARAMIS). Авторы отметили четкое снижение частоты НПВП-гастропатии, начиная с середины 1990-х годов до начала нового века: с 2,1 до 1,2 эпизода на 100 пациенто-лет. Основной причиной этого благоприятного явления авторы считали учет факторов риска, широкое внедрение в клиническую практику селективных НПВП и мощных гастропротекторов [18].

A.Lanas и соавт. (2009 г.) оценили динамику патологии верхних отделов ЖКТ на основании данных 10 крупнейших клиник Испании. Согласно проведенному анализу, с 1996 по 2005 г. частота серьезных осложнений снизилась почти в 2 раза – с 87 до 47 на 100 тыс. жителей.

Правда, за эти 10 лет существенно выросло число осложнений со стороны тонкой и толстой кишки – с 20 до 33 на 100 тыс. жителей [19].

Большой интерес представляет работа французских ученых, опубликованная в 2010 г. и представляющая собой анализ национальной базы данных CADEUS. В этой статистической системе имеются данные о 23 535 больных, принимавших «коксыбы» (целекоксиб и рофекоксиб) и 22 919 больных, получавших неселективные НПВП. Авторы показали, что в настоящее время частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ представляется достаточно низкой, что, несомненно, является следствием образовательной работы и эффективной профилактики. Так, частота госпитализаций из-за проблем, связанных с ЖКТ, у лиц регулярно принимавших селективные НПВП, составила лишь 5,9 эпизода на 10 тыс. пациентов в год. Любопытно, что при использовании неселективных НПВП подобные проблемы возникали еще реже – 3,3 эпизода на 10 тыс. больных в год. Как видно, в реальной практике последних лет частота НПВП-гастропатии оказывается намного ниже, чем заявленная ранее (1 эпизод на 100 пациенто-лет) [20].

Аналогичные данные получили и мы, сравнив частоту выявления эндоскопических язв у больных РА в 1995–1996 и 2008–2009 гг. (в печати). За этот период в клинике НИИР РАМН эндоскопическое исследование прошли 984 и 1018 пациентов с этим заболеванием. Согласно полученным данным, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в «лихие» 90-е годы выявлялись почти в 2,5 раза чаще в сравнении с настоящим временем. Так, суммарное число больных с язвами в группе 1995–1996 гг. составило 151 (15,3%), а в группе 2008–2009 гг. – лишь 66 (6,5%) ($p < 0,001$).

Рациональная тактика терапии

Причина благоприятной тенденции к снижению частоты опасных осложнений достаточно очевидна – это более тщательный учет факторов риска, применение эффективных профилактических средств и переход к использованию более безопасных НПВП. Так, по нашим данным, около 10% больных из прошедших обследование в настоящее время регулярно получают ингибиторы протонной помпы (наиболее часто омепразол). И если раньше все больные применяли неселективные НПВП (преимущественно диклофенак), то сегодня большая часть получают относительно новые, селективные препараты (рис. 1, 2).

Нимесулид

Одним из препаратов, использование которых позволило в значительной степени снизить популяционную частоту осложнений со стороны ЖКТ, является широко используемый в нашей стране нимесулид. Статистика показывает, что продажи этого лекарства в России за последние годы стремительно росли: по данным Pharmexpert, если в 2001 г. было реализовано 634 тыс. упаковок нимесулида, то в 2006 г. – уже 10 млн 204 тыс.

Аналогичная картина отмечается в странах Восточной и Центральной Европы. Так, по данным A.Inotai и соавт., за период с 2002 по 2007 г., использование двух самых применяемых препаратов из группы селективных НПВП – нимесулида и мелоксикама, выросло в этих странах на 325% [21].

Популярность нимесулида вполне оправдана. Его достоинства были четко представлены в большой обзорной статье итальянских ученых С.Mattia и соавт., которая увидела свет в августе 2010 г. Эта работа посвящена 25-летию начала использования нимесулида в Италии. Авторы подчеркивают очевидное преобладание достоинств этого препарата (эффективность, быстродействие, преимущественная ЦОГ-2-селективность) над его недостатками [22].

Действительно, нимесулид является удобным и действенным средством для лечения острой боли. Он облада-

Рис. 1. Динамика числа серьезных осложнений со стороны верхних и нижних отделов ЖКТ за 10 лет на 1 тыс. пациенто-лет [19].

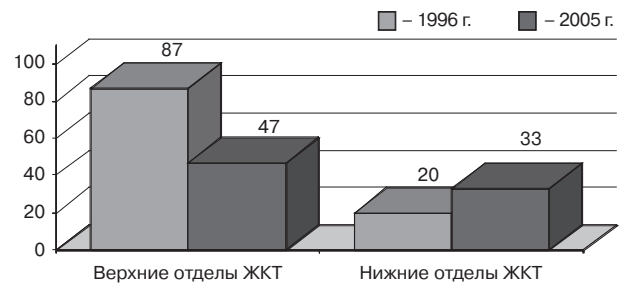
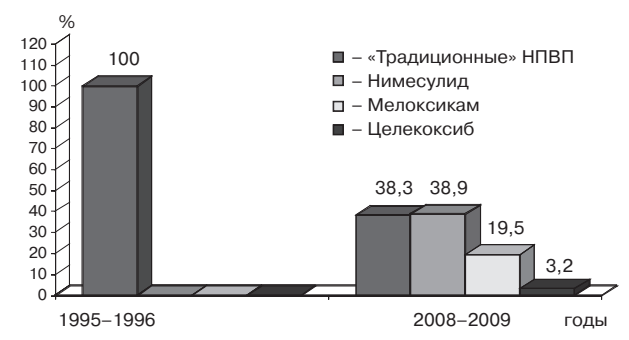


Рис. 2. НПВП, используемые для купирования боли при РА в России: динамика за 12 лет.



ет высокой биодоступностью: через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация (не менее 25% от максимальной) препарата в крови. Соответственно, уже через 30 мин препарат начинает «работать», а максимальный анальгетический эффект развивается через 1–3 ч [23–25].

Фармакологическое действие всех НПВП определяется блокадой ЦОГ-2-фермента, проявляющего свою активность в очагах повреждения и воспаления и отвечающего за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления – простагландинов. С другой стороны, ассоциированные с приемом НПВП осложнения (прежде всего патология ЖКТ) в основном определяются блокадой «структурной» формы ЦОГ – ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма. Однако ЦОГ-1 также принимает участие в процессе развития воспаления и поэтому локальное подавление ее активности в области повреждения следует рассматривать как позитивный момент. Нимесулид, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, имеет подобное действие: относительно мало воздействуя на «структурную» ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, он эффективно блокирует ее активность в области воспаления [23–25].

Для нимесулида описан ряд фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на ЦОГ-2. Он блокирует синтез основных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), подавляет активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), обладает антигистаминным действием. Одним из важнейших «не-ЦОГ-2-ассоциированных эффектов» нимесулида является блокада фермента фосфодиэстеразы IV, подавляющая активность макрофагов и нейтрофилов, имеющих ключевое значение в развитии острого воспаления [24, 25].

Эффективность нимесулида доказана в ходе многочисленных клинических исследований. Так, имеются данные по его использованию при послеоперационном обезболивании. В частности, в работе A.Binning и соавт. 94 пациентам, перенесшим артроскопическую опера-

цию, в качестве анальгетика на 3 дня назначались нимесулид 200 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Согласно результатам исследования, оба НПВП демонстрировали превосходство над плацебо. Но нимесулид в сравнении с препаратом контроля обеспечивал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 ч после операции [26].

Патология околосуставных мягких тканей

При острой патологии околосуставных мягких тканей – энтезитах, бурситах и тендинитах, нимесулид показал столь же выраженный (или даже несколько более высокий) эффект в отношении купирования боли и восстановления функции опорно-двигательной системы по сравнению с высокими дозами «традиционных» НПВП диклофенака и напроксена. Например, в работе W.Wober 122 больных с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. В конце периода наблюдения «хороший» или «отличный» эффект терапии несколько чаще отмечался у получавших нимесулид – 82,3% в сравнении с 78,0% – получавших диклофенак. Субъективная оценка пациентов в отношении переносимости лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида. При этом 96,8% больных оценили переносимость нимесулида как «хорошую» или «отличную» и лишь 72,9% дали аналогичную оценку диклофенаку ($p < 0,05$) [27].

БНЧС

Нимесулид оказался действенным средством для лечения неспецифической БНЧС. Согласно результатам исследования, проведенного в Финляндии ($n=102$), нимесулид 100 мг 2 раза в сутки превосходил ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки, как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню от начала лечения на фоне приема нимесулида отмечалось более чем двукратное улучшение функциональной активности. Среди пациентов, принимавших этот препарат, индекс Остерсти в среднем снизился с 38 до 15 баллов (-23), что достоверно отличалось от ибупрофена – с 35 до 20 (-15), $p=0,02$. При этом, в сравнении с препаратом контроля нимесулид существенно реже (примерно в 2 раза – 7 и 13% соответственно) вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ [28].

Комбинированное применение

Последнее крупное и хорошо организованное исследование, в котором оценивалась эффективность нимесулида, было проведено сербскими учеными L.Konstantinovic и соавт. Вообще, эта работа посвящена применению низкоэнергетической лазерной терапии при острой боли в спине, сопровождающейся компрессией седалищного нерва (люмбоишалгия). Однако авторы оценивали эффективность лазеротерапии у больных, которые одновременно принимали НПВП – нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всего в исследование были включены 546 больных, которые составили 3 группы. В 1-й пациенты получали нимесулид + настоящая лазеротерапия, во 2-й – только нимесулид, а в 3-й – сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно данным исследования, в 1-й группе эффект был максимальным – уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в 2 контрольных группах. Тем не менее, весьма интересно отметить тот факт, что нимесулид сам по себе (2-я группа) и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенное облегчение не только «механической» боли в спине, но и радикулярной (нейропатической). Так, боль в спине уменьшилась в среднем в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм; а в ноге – на 33, 17 и 20 мм (визуальная аналоговая шкала). При этом переносимость терапии оказалась весьма хорошей – авторы не сообщили ни об одном случае серьезных осложнений, связанных как с использованием лазера, так и нимесулида [29].

ОА

Помимо острой боли нимесулид зарекомендовал себя как эффективное симптоматическое средство при хронических ревматических заболеваниях, прежде всего ОА. Так, P.Locker и соавт. провели сравнение нимесулида 200 мг или этодолака 600 мг у 199 больных ОА в ходе 3-месячного исследования. Лечебное действие нимесулида оказалось более высоким – его оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных и лишь 68% дали аналогичную оценку этодолаку [30].

В масштабном и более длительном (6 мес) исследовании E.Huskisson и соавт. нимесулид в дозе 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг/сут у 279 больных ОА. Лечебное действие исследуемых препаратов, которое оценивалось по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, практически не различалось. Однако переносимость нимесулида была достоверно лучше – в частности, осложнения со стороны ЖКТ возникли у 36 и 47% больных соответственно ($p < 0,05$) [31].

Самым крупным из длительных исследований нимесулида стала работа W.Kriegel и соавт., которые оценивали эффективность и безопасность этого препарата в сравнении с напроксеном 750 мг у 370 больных ОА в течение 1 года. Аналогично результатам, полученным E.Huskisson, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Так, изменение суммарного индекса WOMAC ко времени завершения работы составило 22,5 и 19,9%. Суммарная частота побочных эффектов при использовании нимесулида в сравнении с напроксеном также оказалась ниже – 47,5 и 54,5% соответственно [32]. Следует обратить внимание на тот факт, что во всех трех исследованиях на фоне приема нимесулида не было зафиксировано значимого увеличения кардиоваскулярных осложнений.

Переносимость

Важнейшим достоинством нимесулида являются хорошая переносимость и относительно низкая частота развития осложнений со стороны ЖКТ. Хорошо известно, что именно развитие патологии ЖКТ, относящейся к числу класс-специфических осложнений НПВП, является одним из основных факторов, определяющих соотношение риск/польза для этого класса лекарственных препаратов. Данные, подтверждающие благоприятную переносимость нимесулида в отношении ЖКТ, были получены российскими и зарубежными учеными в ходе серии проспективных и когортных наблюдательных исследований [1, 23–25].

Очень показательна работа ирландского ученого F.Bradbury, который провел оценку частоты ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$) в реальной клинической практике. Суммарная частота этой патологии при использовании нимесулида была существенно меньше в сравнении с диклофенаком – 12,1%, хотя и не отличалась от ибупрофена – 8,1 и 8,6% [33].

Относительно низкий риск развития ЖКТ-осложнений при использовании нимесулида был также подтвержден работой итальянских эпидемиологов A.Conforti и соавт., которые провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988–2000 гг.), связанных с приемом различных НПВП. Нимесулид, как оказалось, был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже в сравнении с другими НПВП. Число спонтанных сообщений о проблемах, связанных с этим препаратом, составило лишь 10,4% от их общего числа. При этом диклофенак был причиной проблем в 21,2%, кетопрофен в 21,7%, а пироксикам в 18,6% случаях [34].

Опасность развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема различных НПВП в реальной клинической практике

оценивалась в масштабном эпидемиологическом исследовании J.Larorte и соавт. Исследуемый материал был получен при анализе причин 2813 эпизодов этого осложнения (7193 пациента в качестве контроля). Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака 3,7, мелоксикама 5,7, а рофекоксиба 7,2 [35].

В России ценную информацию по данному вопросу дало многоцентровое исследование эффективности и безопасности нимесулида (Найз®). Этот препарат был назначен 600 больным в дозе 200 мг/сут на срок от 1 до 3 мес. При этом какие-либо осложнения со стороны ЖКТ возникли лишь у 9% пациентов. И хотя не менее 10% больных в исследуемой группе имели язвенный анамнез, не было отмечено ни одного эпизода ЖКТ-кровотечения или перфорации язвы [36].

Низкий риск ЖКТ-осложнений при приеме нимесулида подтверждает исследование эффективности высоких доз НПВП при раннем РА. Так, на фоне приема нимесулида 200–400 мг/сут язвы и множественные эрозии желудка или ДПК были выявлены лишь у 2 (1,3%) больных. В контрольной группе – на фоне приема диклофенака 100–200 мг/сут такие осложнения были выявлены у 7 (5,9%) пациентов [37].

Еще одно исследование было посвящено оценке рецидивов НПВП-индуцированных язв у больных, принимающих нимесулид. В этой работе нимесулид 200 мг/сут назначался 20 больным, непосредственно перед этим закончившим курсовое противоязвенное лечение по поводу язвы или множественных эрозий желудка и/или ДПК, возникших на фоне приема других НПВП. Соответствующий по полу, возрасту и диагнозу основного заболевания контроль составили 20 больных, которым после заживления НПВП-гастропатии были назначены ректальные свечи, содержащие диклофенак (100 мг/сут). Спустя 2 мес лишь у 1 (5,6%) больного, принимавшего нимесулид, был отмечен рецидив язвы, в то время как при использовании диклофенака в свечах – у каждого 3-го (33,3%) пациента ($p < 0,05$) [38].

Влияние на состояние сердечно-сосудистой системы

Большое значение имеет оценка влияния нимесулида на состояние сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что вопрос сравнительного риска развития инфаркта миокарда при использовании нимесулида, по всей видимости, был освещен лишь в одной крупной работе, проведенной финскими учеными. В ходе этого масштабного исследования было проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом контроль, соответствующий по полу и возрасту, составили 138 949 лиц. Согласно полученным результатам, относительный риск инфаркта для нимесулида составил 1,69. Это значение приближалось к соответствующему показателю, определенному для мелоксикама, набуметона, этодалака и неселективных НПВП [39].

Очень важно, что для определения вероятности развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, ассоциированных с применением НПВП, принципиальное значение имеет дестабилизация АГ. Это серьезный фактор риска и определенный «суррогатный маркер» кардиоваскулярных катастроф. Поэтому влияние нимесулида на риск дестабилизации АГ стало предметом активного анализа. И здесь очень важны результаты исследования В.И.Мазурова и соавт., в котором определялась динамика артериального давления – АД (по данным суточного мониторинга АД) у 40 больных ОА, имевших АГ, на фоне приема нимесулида или диклофенака. Спустя 30 дней у больных, получавших нимесулид, дестабилизации АД отмечено не было. Однако на фоне приема диклофенака динамика оказалась четко негативной: если у получавших нимесулид среднее систолическое давление изме-

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: ЦМИ «Фармэксперт» — Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Представительство в России:
Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901.
Факс: (495) 795 3908.
www.drreddys.ru.
E-mail: inforus@drreddys.com

нилось с 143 до 140 мм рт. ст., то в группе получавших диклофенак оно повысилось с 147 до 156 мм рт. ст. ($p < 0,05$) [40].

Аналогичные данные – фактическое отсутствие негативного влияния нимесулида на АД, были ранее получены в работе В.Г.Барсковой и соавт. При этом исследуемую группу составляли мужчины с хроническим подагрическим артритом, большинство из которых имели сопутствующую кардиоваскулярную патологию [41].

Риск гепатотоксичности

Говоря о достоинствах нимесулида, следует обратить особое внимание на опасность гепатотоксических реакций. НПВП-гепатопатия представляет собой проявление метаболической идиосинкразии и возникает достаточно редко (в сравнении с другими лекарственными осложнениями). По многолетней статистике серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся клинически выраженным внутрипеченочным холестаазом или острой печеночной недостаточностью, возникают на фоне регулярного приема НПВП примерно у 1 из 10 тыс. пациентов [1, 25, 42–44].

В отношении нимесулида к 2000 г. за 15-летний период (1985–2000 гг.) применения этого препарата в 50 разных странах было отмечено лишь 192 случая серьезных осложнений со стороны печени. Учитывая, что на 2000 г. нимесулидом были пролечены 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций, таким образом, составляет менее 1 случая на 1 млн проведенных курсов лечения [45].

Однако в последние годы отношение к проблеме гепатотоксичности нимесулида кардинально поменялось. Контролирующие органы ряда европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратили использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, контролирующий орган Ирландии (IMB) основывал свою резолюцию на информации о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Девять подобных осложнений способствовали развитию острой печеночной недостаточности, которая привела к гибели 4 пациентов [46].

Тем не менее основной орган Европейского союза, обеспечивающий контроль над оборотом лекарственных препаратов в Европе – ЕМЕА (European Medicines Agency), после рассмотрения этой проблемы не нашел оснований для прекращения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.07). Было принято компромиссное решение рекомендовать ограничить применение нимесулида в странах Европы курсом не более 15 дней и в дозе, не превышающей 200 мг/сут. Для исполнения этого решения странам – членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержат более 30 стандартных доз нимесулида [47].

Самое важное в этом документе, по мнению авторов упомянутого обзора по нимесулиду 2010 г. – С. Mattia и соавт., признание того факта, что гепатотоксичность нимесулида не превышает гепатотоксичность многих других НПВП, которые успешно используются в клинической практике [22].

Весьма поучительны данные, полученные итальянскими исследователями М. Venegoni и соавт. Они теоретически оценили, какой эффект в отношении снижения частоты гепатотоксических реакций дало бы запрещение использовать нимесулид, начиная с 2006 г. Согласно проведенным расчетам, это позволило бы уменьшить число осложнений со стороны печени на 79 случаев (с 2006 по 2010 г.). Однако необходимость использовать вместо нимесулида другие НПВП привела бы к увеличению числа ЖКТ-кровотечений на 859 случаев за анало-

гичный срок. Очевидно, что продолжение использования этого препарата более «выигрышно», с точки зрения суммарного повышения безопасности аналгетической терапии, даже с учетом его возможной гепатотоксичности [48].

Три года назад резолюция ЕМЕА активно обсуждалась на конференции НИИР РАМН (ноябрь 2007 г.). В ходе специального заседания были представлены российские и зарубежные данные по применению нимесулида в ревматологической практике. Согласно позиции ведущих экспертов-ревматологов, достоинства нимесулида существенно преобладают над его недостатками, поэтому вопрос о необходимости принятия каких-либо мер по ограничению его использования в России был признан неактуальным [49].

Объективный анализ имеющихся литературных данных показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП [42, 43]. По данным клинических исследований, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и на фоне приема других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2 и более раз отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном многомесячном приеме частота подобных изменений не превышает 1,5% [25, 44].

Имеется фактически лишь одна масштабная эпидемиологическая работа, в которой изучалась сравнительная гепатотоксичность НПВП, – исследование итальянских ученых G. Traversa и соавт. Они провели анализ частоты гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Соответственно, показатель относительного риска гепатотоксических реакций для всех НПВП составил 1,4. Индивидуальная частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. человеко-лет – меньше в сравнении с диклофенаком (39,2), кеторолаком (66,8) и ибупрофеном (44,6) [50].

Гепатотоксичность нимесулида в реальной клинической практике можно оценить на основании российских опыта применения этого препарата для лечения острого и хронического подагрического артрита. Больные подагрой практически всегда имеют комбинацию факторов, негативно влияющих на состояние печени: метаболические нарушения, жировой гепатоз, желчно-каменная болезнь, прием алкоголя и пищи, содержащей большое количество жиров. Сотрудниками НИИР был проведен анализ влияния нимесулида на биохимические показатели функции печени у 81 мужчины с подагрическим артритом. Пациентам в качестве аналгетика и противовоспалительного средства был назначен нимесулид 100–400 мг/сут. При этом существенная часть больных исходно имели повышение значения АЛТ. Однако после курсового применения нимесулида не было отмечено отрицательной динамики биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении печеночных клеток или холестазае [43].

Длительное применение

В 2009 г. нами была опубликована работа, посвященная изучению развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида [51]. Мы провели ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у лиц, длительно принимавших этот препарат [38]. Исследуемую группу составили 322 ревматологических больных, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН в 2007–2008 гг., не менее 12 мес до поступления принимавших нимесулид. Всем больным бы-

ло проведено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия), проводился систематический контроль АД и биохимических показателей крови.

Большинство обследованных составляли женщины среднего и старшего возраста (18,6% 65 лет и более), страдавшие РА и имевшие серьезный коморбидный фон, особенно в плане патологии сердечно-сосудистой системы. Так, 16% имели диагностированную ИБС, а 42% – АГ. Кроме того, более 10% больных имели заболевания гепатобилиарной зоны (прежде всего желчно-каменная болезнь) и язвенный анамнез. Многие больные получали глюкокортикоиды и цитотоксические препараты (в основном метотрексат и лефлунамид). Нередкое сочетание ревматических заболеваний и ИБС стало причиной длительного сочетанного приема нимесулида и низких доз АСК у 10,6% пациентов.

Ни у кого из больных на фоне лечения нимесулидом не развилось опасных осложнений со стороны ЖКТ – таких как кровотечение или перфорации язвы. Язвы желудка и ДПК развились у 13,3% обследованных пациентов. Эти данные можно сравнить с результатами предыдущих эндоскопических исследований, проводившихся в клинике НИИР. Так, язвы желудка и/или ДПК были выявлены у 18,1% из 4931 больных, регулярно принимавших неселективные НПВП, преимущественно диклофенак [18]. Мы видим, что при длительном непрерывном приеме нимесулида эндоскопические язвы выявляются почти на 1/3 (на 26,6%) реже, чем у больных, принимающих «традиционные» НПВП.

За 12-месячный предшествующий период инфаркт миокарда был зафиксирован у 1 мужчины 68 лет с РА, который в течение многих лет страдал ИБС и высокой АГ. У 2 пациенток на фоне приема нимесулида была отмечена отрицательная динамика электрокардиограммы, описанная кардиологом как «постинфарктный кардиосклероз».

Среди обследованных пациентов ни во время госпитализации, ни в течение 12-месячного предшествующего периода не было отмечено эпизодов ишемического инсульта. Стойкое повышение АД в период госпитализации было отмечено у 11,5% больных. Среди лиц, исходно имевших эту патологию, частота дестабилизации АГ была существенно выше, чем в целом по группе, и составила 26,8%.

Никто из больных не развил клинически выраженной патологии печени – желтухи, гепатомегалии, симптомов печеночной недостаточности. Существенное повышение печеночных ферментов (более чем в 2 раза в сравнении с нормой) возникло лишь у 7 (2,2%) больных. Все они страдали РА и помимо нимесулида получали цитотоксические препараты – метотрексат или лефлунамид.

К сожалению, значение полученного результата существенно уменьшает отсутствие соответствующей контрольной группы. Тем не менее, эти данные подтверждают относительно низкий риск класс-специфических осложнений при длительном использовании нимесулида.

• Частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП, ниже, чем 10 лет назад.

• Основная причина этого – учет факторов риска НПВП-гастропатии, профилактическое использование ингибиторов протонной помпы и более широкое назначение преимущественно селективных НПВП.

• Нимесулид является одним из наиболее популярных НПВП в России, Восточной и Центральной Европе.

• Основными достоинствами нимесулида являются хорошая переносимость и более низкий риск развития опасных осложнений со стороны ЖКТ в сравнении с «традиционными» НПВП.

• Риск кардиоваскулярных катастроф при использовании нимесулида не превышает аналогичный для других НПВП.

• Риск развития гепатотоксических осложнений при использовании нимесулида не превышает аналогичные показатели для других популярных НПВП.

Заключение

Таким образом, мы видим, что изменение подходов к использованию НПВП – прежде всего рациональный выбор более безопасных представителей этой лекарственной группы, определяет значительное снижение риска опасных лекарственных осложнений на популяционном уровне. В частности, проблема НПВП-гастропатии уже не представляется столь серьезной, как 10 лет назад. Несомненно, что широкое использование нимесулида – препарата, обладающего хорошей переносимостью и относительно низким риском опасных ЖКТ-осложнений, является одним из важных моментов повышения безопасности анальгетической терапии в нашей стране.

Литература

1. Насонов ЕЛ. *Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине)*. М.: Ан-ко, 2000.
2. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации*. М.: ИМА-ИПЕСС, 2009.
3. Day R, Grabam G, Whelton A. *The position of paracetamol in the world of analgesics*. *Am J Therap* 2000; 7: 51–5.
4. Schnitzer T, Weaver A, Polis A. *Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies*. *J Rheumatol* 2005; 32: 1093–105.
5. Pincus T, Koch G, Lei H et al. *Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis*. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 931–9.
6. Boureau F, Schneid H, Zeghari N et al. *The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip*. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1028–35.
7. Zhu K, Devine A, Dick I, Prince R. *Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women*. *Spine* 2007; 32 (18): 2012–8.
8. Lee T, Bartle B, Weiss K. *Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans*. *Am J Med* 2007; 120 (1): 98–104.
9. Goodson N, Brookhart A, Symmons D et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients*. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 367–72.
10. Singh G. *Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy*. *Am J Med* 1998; 105: 31–8.
11. Lain L. *Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs—nice or necessary?* *Rew Gastroenterol Dis* 2004; 4: 33–41.
12. Lanas A. *Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 147–56.
13. Каратеев АЕ, Насонова ВА. *Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска*. *Тер. арх.* 2008; 5: 62–6.
14. Hochman J, Shab N. *What Price Pain Relief?* *Circulation* 2006; 113: 2868–70.
15. Hermann M. *Cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11 (1): 31–5.
16. Aw T-J, Haas S, Liew D. *Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure*. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
17. Lanas A, Tornero J, Zamorano J. *Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study*. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (8): 1453–8.

18. Fries J, Kristen N, Bennet M et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2433–40.
19. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (7): 1633–41.
20. Labarie D, Droz-Perroteau C, Bouchou J et al. Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69 (3): 295–302.
21. Inotai A, Hankó B, Mészáros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19 (2): 183–90.
22. Mattia C, Ciarcia S, Mubindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med* 2010; 101 (4): 285–93.
23. Насонов Е.И. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *РМЖ* 2001; 15: 6–8.
24. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 2006; 14 (3–4): 120–37.
25. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. Ed. Vein JR, Botting RM. William Harvey Press: 524–40.
26. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain* 2007; 23 (7): 565–70.
27. Wober W, Rablfs V, Buchl N et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract* 1998; 52 (3): 169–75.
28. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine* 2000; 25 (12): 1579–85.
29. Konstantinovic L, Kaljic Z, Milovanovic A et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg* 2010; 28 (4): 555–60.
30. Lucker P, Paulowski C, Friedrich I et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994; 14 (2): 29–38.
31. Huskisson E, Macciocchi A, Rablfs V et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999; 60: 253–65.
32. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J 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): 510–14.
33. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract* 2004; (Suppl.) 144: 27–32.
34. 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.
35. Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27: 411–20.
36. Мишушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Научно-практическая ревматология*. 2003; 5: 72–6.
37. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Луцихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ* 2006; 16: 24–9.
38. Каратеев А., Каратеев Д., Насонов Е. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. *Науч.-практ. ревматол.* 2003; 1: 45–8.
39. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart* 2006; 27: 1657–63.
40. Мазуров В.И., Лила А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, кафедра терапии 1 им. Э.Э.Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования. СПб., 2007.
41. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида у больных с подагрическим артритом. *Клин. мед.* 2004; 82 (12): 49–54.
42. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Науч.-практ. ревматол.* 2004; 1: 34–7.
43. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Cons. Med.* 2007; 9: 60–4.
44. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (6): 1161–70.
45. HELSINN's response. На сайте: HELSINN, 2002, 12. <http://www.pharmabiz.com>.
46. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide <http://www.imb.ie>.
47. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulid-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007. На сайте: <http://www.emea.europa.eu>.
48. Venegoni M, Da Cas R, Menniti-Ippolito F, Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2010; 46 (2): 153–7.
49. БОЛЬ: информационный портал. Новости: Казнить или помиловать нимесулид? <http://www.paininfo.ru/press/1164.html>
50. 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.
51. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ* 2009; 17 (21): 1466–72.

Тревожно-депрессивные расстройства в восстановительном периоде ишемического инсульта

П.П.Калинский¹, В.В.Назаров², М.Н.Улитина¹

¹Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота, Владивосток;

²Кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии ВГМУ

Проблема лечения и реабилитации больных с церебральным инсультом до сих пор одна из наиболее актуальных и трудных в современной клинической неврологии [1–3]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты инсульта у лиц работоспособного возраста. Последствия этих заболеваний отрицательно сказываются на экономике страны и жизни общества в целом, снижают качество жизни больных и их семей [4–6].

Одним из факторов, влияющих на результаты лечения, является формирование у пациентов целого комплекса психопатологических состояний. Нередко психическая патология становится определяющей в процессе восстановления утраченных функций, социальной и бытовой адаптации.

По данным разных исследований, распространенность аффективных нарушений после инсульта достигает 30–60%, а по мнению некоторых авторов, у всех больных после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) возникают аффективные расстройства, при этом риск возникновения деменции увеличивается в 4–12 раз [7–10].

Тревожно-депрессивные расстройства как одна их форм аффективных нарушений в последнее время привлекают к себе все большее внимание со стороны не только психиатров, но и неврологов, так как сочетание тревожно-депрессивной симптоматики и соматической патологии относится к числу неблагоприятных факторов, негативно влияющих на процессы лечения и реабилитации.

Постинсультная депрессия на 50% увеличивает риск летального исхода в восстановительном периоде [11], значительно ограничивает активность в повседневной жизни [12], усиливает выраженность когнитивных нарушений [13], утяжеляет течение сопутствующей соматической патологии [9, 14–16]. Таким образом, необходимость проведения специфической терапии при обнаружении тревожно-депрессивных расстройств при сосудистых заболеваниях головного мозга является доказанной. При этом изменения психики, возникающие при поражении головного мозга в результате ОНМК, часто остаются без должного внимания со стороны медицинского персонала и надлежащей медикаментозной коррекции.

В то же время при назначении медикаментозной коррекции важно, чтобы используемый препарат был не только эффективен, но и достаточно безопасен при применении, не оказывал негативного воздействия на когнитивные функции, что особенно актуально для больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ) [17]. В последние годы группа антидепрессивных лекарственных средств пополнилась препаратами нового поколения – селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Клиническое исследование

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность, переносимость и безопасность применения антидепрессанта группы СИОЗС пароксетина (Плизи-

ла) компании «Тева», Израиль, в остром и раннем восстановительном периоде ИИ.

Материалы и методы

На базе неврологического отделения Военно-морского клинического госпиталя Тихоокеанского флота проведено обследование и лечение 96 пациентов, у которых впервые возник ИИ различной локализации и поступивших в стационар в 1-е сутки от развития заболевания. По состоянию на 10-е сутки от момента заболевания у 38 (39,6%) человек диагностированы аффективные расстройства тревожно-депрессивного характера. Мужчины составляли 25 (65,8%), женщины 13 (34,2%) человек. Возраст больных от 41 до 70 лет (средний возраст 54,9±8,3 года).

Для оценки нарушений функций центральной нервной системы проводили неврологическое обследование по общепринятой методике, которое включало в себя исследование уровня расстройств сознания, состояние черепно-мозговых нервов, двигательной, рефлекторной, координаторной сфер и высших корковых функций. Для объективизации неврологических проявлений использовали дополнительные методы исследования, включающие дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и компьютерную томографию головного мозга.

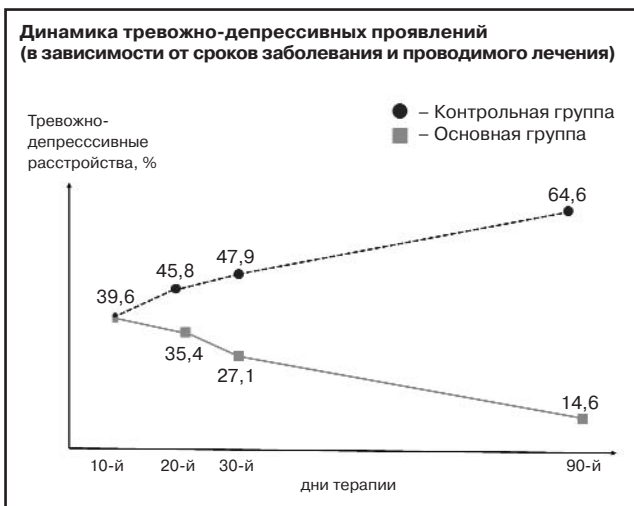
Диагностика тревожно-депрессивных расстройств осуществлялась с помощью клинического обследования, оценки симптомов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра и шкале депрессии Гамильтона (HDRS). Критериями включения в исследование было наличие легкой или умеренной депрессии (от 15 до 25 баллов по шкале HDRS).

Для оценки состояния когнитивной сферы проводилось тестирование с помощью теста MMSE, а также всем больным предлагалось оценить свое состояние по шкале САН (самооценка функционального состояния).

Все пациенты на протяжении наблюдения получали нейрометаболическую, антиагрегантную и вазоактивную терапию. По мере необходимости назначалась гипотензивная, антиаритмическая и симптоматическая терапия.

Пациенты, у которых выявлены тревожно-депрессивные расстройства, были разделены на 2 группы – основную (19 человек) и контрольную (19 человек). До начала курса лечения у больных 2 групп имела место практически сходная степень выраженности очаговой неврологической и психопатологической симптоматики. Пациенты основной группы на фоне базовой терапии дополнительно получали антидепрессант группы СИОЗС (Плизил 20 мг/сут), по 1 таблетке утром во время еды. Длительность наблюдения составляла 3 мес. Первое психологическое обследование (в основной и контрольной группах) проводилось на 10-й день от начала заболевания, контрольные исследования проводились на 10, 20, 30 и 90-й дни от начала приема Плизила.

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Statistika 6.0.



Результаты

Основной синдром неврологического дефицита формировался к 7–10-му дню от момента начала заболевания. Среди основных синдромов наиболее часто встречались: пирамидный, вестибулоатактический, псевдобульбарный, психопатологический. При этом у большинства пациентов отмечалось сочетание двух и более синдромов, что значительно затрудняло их лечение и адаптацию пациента к социальным условиям. Было установлено, что у большинства пациентов встречались аффективные нарушения.

У всех больных, включенных в исследование, отмечались трудности концентрации внимания, снижение работоспособности, общая слабость. Часто наблюдались нарушения сна, снижение аппетита, вспыльчивость, раздражительность, снижение фона настроения, плаксивость.

Анализ сроков возникновения аффективных расстройств показал, что они манифестируют в остром периоде ИИ, а при отсутствии адекватного лечения их количество и тяжесть увеличиваются в раннем восстановительном периоде. Так, на 10-е сутки от начала заболевания тревожно-депрессивные расстройства были диагностированы у 39,6% пациентов. При этом выявляемые симптомы в большей степени носили характер тревоги. Через 10 дней приема Плизила в основной группе тревожно-депрессивная симптоматика незначительно уменьшилась и выявлялась у 35,9% пациентов, в то же время в контрольной группе этот показатель возрос до 45,8%. В этот же период отмечалась тенденция к увеличению количества жалоб и клинических проявлений депрессивного характера. На 30-й день заболевания (20-й день приема Плизила) в основной группе количество пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой уменьшилось до 27,1%, а в контрольной группе этот показатель продолжал увеличиваться и составлял 47,9% (см. рисунок).

Через 3 мес при контрольном исследовании в основной группе тревожно-депрессивная симптоматика наблюдалась только у 14,6% пациентов, что было достоверно ниже, чем у больных 2-й группы (64,6%).

Показатели когнитивного статуса по шкале MMSE (оценка психического статуса) у пациентов основной группы через 3 мес лечения улучшились на 1,8 и составили $27,1 \pm 2,3$ балла. В контрольной группе также отмечалась положительная динамика показателей шкалы MMSE, но улучшение составило 1,4 балла.

При оценке состояния пациентов с использованием методики САН на 10-й день заболевания в целом по основной и контрольной группам было выявлено снижение самочувствия, активности и настроения

до 3,9; 4,2 и 4,1 балла соответственно. В последующем в основной группе эти показатели улучшились, в то время как в контрольной продолжала нарастать отрицательная динамика. Так, через 10 дней от начала приема Плизила 3 (15,8%) пациента отметили положительный эффект лечения. Через 20 дней терапии по шкале самооценки большинство больных основной группы – 6 (31,6%) пациентов сообщили об улучшении состояния. Через 3 мес с момента начала лечения по субъективной оценке 3 (15,8%) человека оценили динамику своего состояния как незначительное улучшение, 11 (57,9%) – как умеренное, 5 (26,3%) – как значительное. Субъективное и объективное состояние больных основной группы позволило сократить сроки пребывания пациентов в стационаре на 2 дня, эффективнее проводить реабилитационные мероприятия.

Лечение тревожно-депрессивных расстройств препаратом Плизил было эффективным. К 20-му дню приема препарата симптоматика в основной группе уменьшилась на 12,5%, при этом в контрольной группе этот показатель возрос на 8,3%. К 3-му месяцу терапии тревожно-депрессивные расстройства в основной группе были купированы у 12 (63,2%) человек, в то же время в контрольной количестве пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой увеличилось на 38,7%.

На фоне терапии Плизилом у пациентов основной группы достоверно снижалось количество соматических жалоб и симптомов. У пациентов наблюдалась более ранняя стабилизация уровня артериального давления, формировалась мотивация на выздоровление и возвращение к трудовой деятельности.

У пациентов основной группы отмечалось улучшение самочувствия фона настроения, больные реже предъявляли жалобы на головную боль, плохой сон, активнее занимались с инструктором по лечебной физкультуре в течение дня, были более оптимистично настроены на продолжение лечения и прием лекарственных препаратов после выписки из стационара, наблюдалась более высокая мотивация к проведению реабилитационных мероприятий.

Большинство пациентов контрольной группы на 20, 30 и 90-е сутки продолжали предъявлять жалобы на головную боль, общую слабость, внутреннюю тревогу и беспокойство. По оценке родственников после возникшего заболевания пациенты контрольной группы стали психологически более ранимы, конфликтны, изменились их характерологические черты, которые дезадаптировали как самого пациента, так и окружающих.

Таким образом, результаты исследования подтвердили высокую эффективность Плизила при лечении тревожно-депрессивных расстройств в остром и раннем восстановительном периоде ОНМК. Отчетливая тимоаналептическая активность Плизила в сочетании с анксиолитическим, легким активирующим эффектом позволяет успешно применять его с традиционными вазоактивными, антитромботическими и ноотропными средствами. Выбор Плизила для использования в терапии тревожно-депрессивных расстройств в остром и раннем восстановительном периоде ИИ был обусловлен тем, что препарат отличался хорошей переносимостью и безопасностью у лиц пожилого возраста. Данный антидепрессант не вызывал серьезных побочных явлений у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. За период проведения исследования отказов от приема препарата не было зарегистрировано и только у 2 (10,5%) больных в 1-ю неделю терапии отмечались тошнота и легкая сонливость, которые самостоятельно купировались в дальнейшем и не требовали отмены препарата или изменения его дозы.

Выводы

1. У большинства пациентов после ИИ возникают аффективные нарушения, значительную часть которых составляют тревожно-депрессивные расстройства. Тревожно-депрессивные расстройства отрицательно влияют на течение и прогноз основного заболевания, значительно ухудшают качество жизни больного и его родственников.

Лечение Плизилом является эффективным методом терапии постинсультных тревожно-депрессивных расстройств и способствует более быстрому и полному восстановлению нарушенных функций. Плизил хорошо переносится больными, не оказывает негативного влияния на когнитивные функции и сочетается с основными группами вазоактивных, ноотропных, нейропротективных препаратов, применяемых в терапии ОНМК.

Литература

1. Верещагин Н.В., Морзунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии с позиции системного подхода. Пат. физиол. Экспер. тер. 2001; 1: 23–5.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
3. Одинак М.М., Вознюк И.А. Нарушения кровообращения головного мозга (медикаментозная коррекция повреждений сосудистого русла). СПб.: ВМЕДА, 2002.
4. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия. Болезни нервной системы. 2004; 6 (8): 12–20.
5. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии. СПб., 2005.
6. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006.
7. Концевой В.А., Скворцова В.И., Савина М.А. и др. Депрессия и коморбидные расстройства в остром периоде инсульта. Вертеброневрология. 2004; 11 (3–4): 19–20.
8. Петрова Е.А., Концевой В.А., Савина М.А. и др. Депрессивные расстройства у больных с церебральным инсультом. Журн. неврол. и психиат. 2009; 109: 2: 4–9.
9. Shinn EH, Poston WS, Kimball KT et al. Blood pressure and symptom of depression and anxiety: a prospective study. Am J Hypertens 2001; 14: 660–4.
10. Verdelbo A, Henon H, Lebert F et al. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia. A three-year follow-up study. Neurology 2004; 62: 905–11.
11. Wade DT, Legh-Smith J, Hewer RL. Depressed mood after stroke, a community study of its frequency. Br J Psychiat 1987; 151: 200–5.
12. Parkin RM, Robinson RG, Lipsey JR et al. The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over two year follow-up. Arch Neurol 1990; 47: 758–89.
13. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR et al. Comparison of patients with and without post-stroke major depression matched for age and location of lesion. Arch Gen Psychiat 1988; 45: 247–52.
14. Carney RM, Freedland KE, Rich MV et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. Am J Med 1993; 95: 23–8.
15. Eaton WW, Armenian H, Gallo J et al. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study. Diabet Care 1996; 22: 1097–102.
16. Wasselthein-Smoller S, Applegate WB, Berge K et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP cooperative research group. Arch In Med 1996; 156: 553–61.
17. Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR et al. A two year longitudinal study of post-stroke mood disorder. In-hospital prognostic factors associated with six-month outcome. J Nerv Mental Dis 1995; 173: 221–6.

Плизил

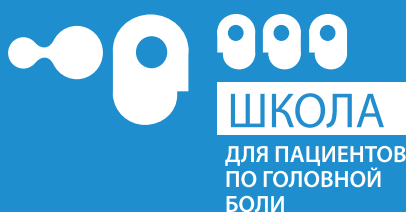
пароксетин
20 мг №30



ВАША СВЕТЛОСТЬ!

- Лечит депрессию и тревогу
- Легко переносится (по сравнению с ТЦА)
- Легок в приеме (1 раз в день)
- Разумное сочетание «цена-качество»

Что делать
если болит голова?



Научитесь справляться
с ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ

тел. **+7 905 544 56 78** gb@paininfo.ru www.shkolaGB.ru

Школу проводят специалисты кафедры нервных болезней ФПРОВ Московской Медицинской Академии им. И.М.Сеченова в рамках международной программы по оказанию помощи людям страдающим головной болью Международного Альянса по головной боли "World Headache Alliance"

МОВАЛИС 15

МЕЛОКСИКАМ



таблетки 15 мг



суппозитории 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ
ДЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ**



Движение

без боли





ВСЕ О БОЛИ

Информационный портал Боль
источник информации №1
для врачей и пациентов

www.paininfo.ru
info@paininfo.ru



БОЛЬ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПОРТАЛ

“Не просто смотреть, но видеть”
А.М. Вейн

\\ Вейновские
ЧТЕНИЯ

7-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

4 - 5

ФЕВРАЛЯ
2011 г.

VEIN.PAININFO.RU

Г.МОСКВА, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА, 16
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ДОМ УЧЕНЫХ РАН

Мексиприм®

Надежное восстановление утраченного



Мексиприм®

включен:

- ✓ в список ЖНВЛС
- ✓ в перечень ДЛО¹
- ✓ в стандарты²

- ✓ Современный нейропротектор
- ✓ Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга
- ✓ Эффективен при церебральной ишемии



STADA
C I S
www.stada.ru

¹ В перечень ДЛО этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в виде таблеток

² Этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в стандарты медицинской помощи больным стенокардией³, инфарктом миокарда⁴, инсультом⁵

³ Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития № 671 от 25.09.2006

⁴ Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития № 582 от 02.08.2006

⁵ Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития № 513 от 01.08.2007