

НЕВРОЛОГИЯ ^{№1} 2011

РЕВМАТОЛОГИЯ

Комплексная терапия хронической недостаточности мозгового кровообращения

Возможности коррекции когнитивных расстройств

Болевой синдром. Выбор препарата.
Повышение приверженности терапии

Тревожные расстройства.
Применение анксиолитиков растительного происхождения

Диагноз «мигрень»: в помощь практикующему врачу

Ступенчатая терапия при ревматологических заболеваниях

Сахарный диабет. Поражение нервной системы

Симптоматические гастропатии:
актуальность проблемы и терапевтическая тактика

Синдром беспокойных ног в практике врача-терапевта

Особенности питания пациента, перенесшего инсульт

Вольтарен®

Диклофенак



СВОБОДА ВАШИХ ДЕЙСТВИЙ

 **NOVARTIS**

ПРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ООО «Новартис Фарма» - 115035, Москва, ул. Саввинская, д. 82, стр. 2;
тэл.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Журнал зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-43965

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hrmp.ru.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2011 г.

 **объединённая
редакция**

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Багова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIA MEDICA

«Медиа Медика»

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

В.С. Егорова, Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина

Менеджер по работе с подписчиками:

Самойлина Наталья Евгеньевна

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: samoilina@con-med.ru

Редакционный совет

Аллергология и иммунология

Н.И. Ильина
Е.С. Феденко
Р.М. Хаитов

Ангиология

В.Ю. Богачев
И.А. Золотухин
В.М. Кошкин
А.В. Покровский
Ю.М. Стойко

Анестезиология и интенсивная терапия

А.В. Бугров
Б.Р. Гельфанд
И.В. Молчанов
В.А. Руднов
А.И. Салтанов
Л.Е. Цыпин
Е.М. Шифман

Бактериология

В.Г. Жуховицкий

Внутренние болезни

О.М. Драпкина
Л.Б. Лазебник
А.Л. Сыркин

Гастроэнтерология и гепатология

Ю.В. Васильев
В.Т. Ивашкин
А.В. Калинин
И.В. Маев
О.Н. Минушкин
М.Ю. Надинская
А.И. Парфенов
С.Д. Подымова
П.Л. Щербаков

Гематология

А.Г. Румянцев

Гериатрия

Л.И. Дворецкий
Ю.В. Конев

Гинекология

А.Д. Макацария
В.Н. Прилепская
В.Н. Серов
В.П. Сметник

Дерматология и венерология

В.И. Кисина
Н.Г. Кочергин
Ю.К. Скрипкин
С.М. Федоров
А.А. Халдин

Инфекции и антимикробная терапия

Н.В. Белобородова
В.Б. Белобородов
И.И. Деревянко
С.В. Сидоренко
В.П. Яковлев
С.В. Яковлев

Кардиология

Ю.Н. Беленков
Ю.А. Бунин
М.А. Гуревич
В.И. Маколкин
А.И. Мартынов
О.Д. Остроумова
Д.В. Преображенский
Б.А. Сидоренко
С.Н. Терещенко
И.Е. Чазова
Е.В. Шляхто

Клиническая фармакология

Ю.Б. Белоусов
А.Л. Верткин
Е.А. Ушкалова
Е.В. Ших

Колопроктология

Г.И. Воробьев

Неврология и нейрохирургия

А.Н. Бойко
Е.И. Гусев
И.В. Дамулин
Т.Л. Демина
П.Р. Камчатнов
В.В. Крылов
О.С. Левин
В.И. Скворцова
З.А. Суслина
А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Нефрология

Л.В. Козловская
Н.А. Мухин

Онкология

А.М. Гарин
И.В. Поддубная

Оториноларингология

М.Р. Богомилский
С.Я. Косяков
А.И. Крюков
А.С. Лопатин

Педиатрия и детская хирургия

А.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Тепле
О.В. Зайцева
И.Н. Захарова
Ю.Ф. Исаков
Н.А. Коровина
В.А. Ревякина
Г.А. Самсыгина
В.К. Таточенко
В.Ф. Учайкин

Профессиональные болезни

С.А. Бабанов
В.В. Косарев

Психиатрия и наркология

Ю.А. Александровский
Н.Н. Иванец
А.Б. Смулевич

Пульмонология

С.Н. Авдеев
А.С. Белевский
А.А. Визель
Н.П. Княжеская
В.Е. Ноников
С.И. Овчаренко
А.И. Синопальников
А.Н. Цой
А.Г. Чучалин

Ревматология

Н.В. Бунчук
Е.Л. Насонов
Н.В. Чичасова
Н.А. Шостак

Урология

Ю.Г. Аляев
Л.М. Горилловский
К.И. Забиров
О.Б. Лоран
Д.Ю. Пушкарь
М.Ф. Трапезникова

Фтизиатрия

С.Е. Борисов
В.Ю. Мишин
М.И. Перельман
Е.И. Шмелев

Хирургия

М.Д. Дибиров
А.И. Кириенко
В.С. Савельев

Эндокринология

А.С. Аметов
И.И. Дедов
И.Ю. Демидова
Г.А. Мельниченко
Е.А. Трошина
В.В. Фадеев
М.В. Шестакова

Содержание

НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Комплексное лечение хронических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий)	
А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова	5

Когнитивные нарушения при хронической недостаточности мозгового кровообращения	
Е.А.Катунина	9

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

«Традиционные» нестероидные противовоспалительные препараты: возрождение	
А.Е.Каратеев	13

Мигрень и эрготы: от истории к современности	
Ю.Э.Азимова, В.В.Осипова	21

Купирующий анксиолитический эффект препаратов растительного происхождения в общей медицинской сети	
В.Э.Медведев	24

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Повышение приверженности лечению пациентов с болевыми синдромами: выбор нестероидного противовоспалительного препарата	
Ал.Б.Данилов, О.Р.Добрушина	29

Синдром беспокойных ног в практике врача-терапевта	
А.В.Обухова, Д.В.Артемьев	35

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ БОЛИ

Алгоритм диагностики и лечения мигрени	
Ал.Б.Данилов	41

Неврологические проявления боли в спине: проблемы и решения	
М.В.Путилина	47

Фармакотерапия нейропатической боли в спине	
Ан.Б.Данилов	51

ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Эффективность и переносимость «ступенчатой» терапии при ревматических заболеваниях	
Е.С.Цветкова	56

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Неврологические проявления сахарного диабета	
С.П.Маркин	60

Место симптоматических гастропатий в клинике нервных болезней	
Е.Б.Грищенко	64

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Ноопепт в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт	
А.В.Амелин, А.Ю.Илюхина	69

Принципы алиментарной профилактики инсульта	
В.А.Тутельян, А.К.Батулин, А.В.Погожева	72

Комплексное лечение хронических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий)

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова
Научный центр неврологии РАМН, Москва

Хронические сосудистые заболевания головного мозга – ХСЗГМ (синонимы: дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ, ангиоэнцефалопатия, хроническая ишемия мозга) – распространенные сосудистые заболевания мозга. Первые описания ХСЗГМ принадлежат сотрудникам НИИ неврологии АМН СССР (в настоящее время – НЦ неврологии РАМН) Г.А.Максудову и академику Е.В.Шмидту [1, 2], давших название этой патологии – ДЭ. В основе заболевания лежит длительная недостаточность мозгового кровообращения, обычно сочетающаяся с преходящими нарушениями мозгового кровообращения, инсультами, часто протекающими субклинически.

ДЭ

ДЭ – гетерогенна, что находит свое отражение в этиологии, клинических, нейровизуализационных и морфологических особенностях ее отдельных форм [3]. Можно выделить следующие основные варианты ДЭ.

1. Гипертоническая ДЭ:

- субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия;
- гипертоническая мультиинфарктная энцефалопатия.

2. Атеросклеротическая ДЭ.

3. Хроническая сосудистая вертебрально-базилярная недостаточность.

4. Смешанные формы.

Выделяют также ДЭ, развивающуюся на фоне антифосфолипидного синдрома, сахарного диабета (СД), гипергомоцистеинемии, васкулитов и т.д.

Ведущим клиническим синдромом ДЭ являются когнитивные нарушения (КН): снижение памяти, внимания, нарушение умственной работоспособности, снижение интеллекта, доходящие в ряде случаев до степени деменции.

Стадии и клинические проявления

Выделяют три стадии ХСЗГМ [1, 4]. Наиболее выражена стадийность при такой неуклонно прогрессирующей форме ХСЗГМ, как субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия. В связи с тем, что лидирующим синдромом являются КН, стадию (степень тяжести) заболевания определяет в основном степень когнитивных расстройств.

Для I (легкой) стадии ХСЗГМ характерны повышенная умственная утомляемость, умеренное снижение оперативной памяти и объема восприятия. У некоторых больных наблюдается снижение работоспособности, часто больные жалуются на головную боль, головокружение, раздражительность, общую слабость, тревожный сон. Именно в этой стадии болезни направленное медикаментозное воздействие может быть наиболее эффективным и обеспечить достаточную компенсацию нарушенных функций.

Для II (умеренной) стадии ХСЗГМ характерен так называемый синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР). Синдромом УКР называют нарушения памяти и других высших функций у пожилых, выходящие за рамки возрастной нормы (естественного старе-

ния), но не вызывающие социальной дезадаптации, которые на данном этапе трудно отнести к какой-либо нозологической форме [5–7].

У больных с синдромом УКР могут наблюдаться:

- умеренное снижение способности концентрации внимания;
- ухудшение симультанного восприятия (затруднение одномоментного восприятия нескольких стимулов);
- ухудшение памяти на текущие события, имена новых знакомых, географические названия;
- рассеянность, частый поиск забытых вещей.

Синдром УКР нередко сопровождается утомляемостью, снижением настроения и тревожностью в связи с осознанием собственной неполноценности.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра для диагностики синдрома УКР предлагаются следующие критерии:

1. Наличие снижения памяти, внимания и/или способности к обучению.
2. Субъективные жалобы на повышенную утомляемость при умственной работе.
3. Отсутствие связи когнитивных нарушений с помрачением сознания.
4. Отсутствие деменции.
5. Органическая природа когнитивных расстройств.

Следовательно, синдром УКР занимает как бы промежуточное место между обусловленными старением изменениями когнитивных функций и деменцией. В большинстве случаев когнитивные изменения при синдроме УКР прогрессируют. В 55–65% случаев в течение 5 лет наблюдается трансформация УКР в клинически выраженную деменцию, преимущественно альцгеймеровского типа. Это диктует необходимость ранней диагностики синдрома УКР, что позволяет проводить своевременные профилактические мероприятия по предотвращению или замедлению социальной дезадаптации [7].

Наряду с умеренными КН у части больных во II стадии ХСЗГМ могут наблюдаться легкая подкорковая и псевдобульбарная симптоматика, нарушение походки (походка шаркающая или семенящая), легкие или умеренные парезы, легкие расстройства мочеиспускания (учащенное мочеиспускание, императивные позывы), постепенное снижение работоспособности.

Для III (выраженной) стадии ХСЗГМ характерны выраженные КН (деменция) в сочетании с социальной дезадаптацией и изменениями личности, у части больных продолжают прогрессировать нарушения функции ходьбы (лобная диспраксия ходьбы) вплоть до полной невозможности самостоятельного передвижения и даже стояния, нарастают тазовые нарушения.

При нейровизуализационных исследованиях головного мозга – компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография у больных ДЭ, особенно при такой ее форме, как субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (в основе которой лежит гипертоническая ангиопатия мелких артерий мозга), наблюдаются [8–10]:

- лейкоареоз – снижение плотности белого вещества, чаще вокруг передних рогов боковых желудочков («шапочки», «уши Микки-Мауса»);
- небольшие постинфарктные кисты (последствия лакунарных инфарктов, часто клинически «немых») в области белого вещества полушарий, подкорковых узлов, зрительного бугра, основания варолиева моста, мозжечка;
- уменьшение периваскулярного белого вещества и расширение желудочковой системы (гидроцефалия).

Небольшой по размерам лейкоареоз может наблюдаться при болезни Альцгеймера, у пожилых людей без выраженных КН, при мультифокальной лейкоэнцефалопатии и лейкоэнцефалитах, ВИЧ-энцефалите, рассеянном склерозе, болезни Крейтцфельда-Якоба. Феномен лейкоареоза связан с диффузным изменением ткани белого вещества, включающего деструкцию волокон белого вещества с утратой миелина, очаги неполного некроза, персистирующий отек ткани мозга и спонгиоз. Исследователи отмечают, что лейкоареоз является независимым предиктором развития деменции у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Благодаря сопоставлению данных нейropsychологического исследования и МРТ установлено, что выраженность КН зависит от распространенности и локализации лейкоареоза, лакунарных очагов и степени расширения боковых желудочков. Наибольшее значение имеет диффузность поражения белого вещества лобных долей и проводящих путей, связывающих их как с другими долями полушарий головного мозга, так и с нижележащими структурами.

Терапия

Лечение ХСЗГМ включает в себя комплекс мероприятий.

1. Мероприятия по профилактике прогрессирования заболевания с учетом этиологии ХСЗГМ и факторов риска.

Факторы риска развития и прогрессирования ХСЗГМ в основном те же, что и факторы риска развития инсульта:

- артериальная гипертензия (АГ) с резкими колебаниями артериального давления (АД) и нарушением нормального суточного ритма;
- атеросклероз магистральных артерий головы (МАГ) – сонных и позвоночных артерий;
- заболевания сердца с высоким эмбологенным потенциалом – мерцательная аритмия при ишемической болезни сердца и ревматическом пороке сердца, эндокардиты и др.;
- СД;
- курение;
- ожирение и малоподвижный образ жизни;
- хронические стрессовые ситуации;
- гиперагрегабельность тромбоцитов, повышение вязкости крови и гематокрита.

Роль отдельных факторов в развитии разных форм ДЭ неодинакова. Главным фактором риска возникновения субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии является АГ; для атеросклеротической энцефалопатии – нарушение липидного обмена и стенозирующий атеросклероз МАГ; для вертебрально-базилярной недостаточности – совокупность факторов (атеросклеротический стеноз позвоночных артерий, гипоплазия позвоночных артерий, шейный остеохондроз, АГ).

При назначении гипотензивной терапии больным с ХСЗГМ следует учитывать, что у них [11]:

- нарушена ауторегуляция мозгового кровотока в сторону более высоких значений АД – они лучше переносят его повышение, чем снижение, которое усиливает гипоперфузию мозга;

- нарушена реактивность мозговых сосудов, что показано при ультразвуковом исследовании реакции мозговых сосудов на сублингвальный прием 0,25 мг нитроглицерина.

К факторам, влияющим на снижение реактивности мозговых сосудов (или указывающим на ее возможное снижение), относятся [11]:

- атеросклеротический стеноз экстра- и интракраниальных сосудов;
- выраженная деформация экстракраниальных сосудов;
- возраст старше 60 лет;
- нерегулярное лечение АГ короткодействующими препаратами (обычно во время гипертонических кризов);
- обнаружение при КТ- или МРТ-исследовании очаговых (лакунарные инфаркты) и диффузных (лейкоареоз) изменений вещества головного мозга;
- гипертрофия левого желудочка сердца.

При относительно сохранной реактивности мозговых сосудов З.А.Сулина и соавт. (2004 г.) рекомендуют у больных с ХСЗГМ снижение систолического АД от исходного уровня на 20%, диастолического – на 15% (т.е. при исходном АД 170/100 мм рт. ст. его следует снизить до 136/85 мм рт. ст.). При выраженном нарушении системы регуляции мозгового кровотока (т.е. при наличии большинства перечисленных маркеров гипореактивности мозговых сосудов) систолическое АД рекомендуют снижать на 15% от исходного уровня, диастолическое – на 10% (т.е. при исходном АД 170/100 мм рт. ст. его следует снизить до 145/90 мм рт. ст.).

Множественный гемодинамически значимый стеноз МАГ может явиться причиной развития атеросклеротической ДЭ, а при сочетании стенозов МАГ с АГ – смешанной ДЭ. Одним из главных методов лечения является проведение реконструктивных операций. Для определения показаний к операции необходимо установление причинно-следственной связи между развитием ДЭ и стенозирующим процессом.

К нарушениям липидного обмена, способствующим развитию атеросклероза и являющимся фактором риска развития инсульта, атеросклеротической и смешанной ДЭ, относятся:

- гиперхолестеринемия: нормальное содержание холестерина в крови 5,2 мм/л (200 мг/дл) и ниже, пограничные цифры – 5,2–6,5 мм/л (200–239 мг/дл), высокий уровень – 6,5 мм/л (240 мг/дл и выше);
- повышение уровня липопротеидов низкой плотности: норма – до 2,2 мм/л (130 мг/дл) и ниже;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (норма 0,9–1,9 мм/л);
- повышение уровня триглицеридов (норма 0,5–2,1 мм/л).

При гиперлипидемии на первых порах рекомендуется диета с ограничением потребления животных жиров и общего калоража пищи, введение в постоянный рацион свежих овощей, фруктов, рыбы. Особо жесткой должна быть диета при сочетании нарушения обмена липидов с ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим стенозом МАГ и атеросклеротической (или смешанной) ДЭ.

Если в течение 6 мес жесткой диеты не удастся нормализовать липидный обмен, к диетотерапии следует добавить препараты, снижающие уровень холестерина. Наиболее эффективны статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Ожирение опосредованно влияет на развитие цереброваскулярной патологии, увеличивая выраженность других факторов риска (ДАГ-1, 2000):

- АГ;
- гиперлипидемия;
- СД типа 2.

Уменьшение массы тела оказывает благоприятное влияние на снижение АД, снижение гипергликемии и гиперлипидемии (ДАГ-1, 2000).

- индивидуальный выбор антиагреганта с учетом его эффективности (желательно исследовать чувствительность по методике, предложенной в НЦН РАМН) и переносимости;
- динамическое наблюдение за больным: исследование в динамике эффективности (чувствительности) и переносимости;
- при необходимости для повышения эффективности комбинация антиагрегантов: например, АСК и дипиридамола, АСК и пентоксифиллин, плавикс и пентоксифиллин.

2. Лечение основных синдромов ХСЗГМ.

КН составляют основное ядро симптоматики большинства форм ХСЗГМ. Широко вошли в практику лечения КН у больных с ХСЗГМ препараты: пирацетам (ноотропил), церебролизин и кортексин, холина альфасцерат (глиагиллин). Большое место в лечении ХСЗГМ занимает препарат пиритинол (Энцефабол). Имеется много исследований, посвященных эффективности Энцефабола при КН различного генеза, включая ХСЗГМ. Это связано со следующими характеристиками:

- препарат повышает сниженный метаболизм в головном мозге с помощью увеличения утилизации глюкозы;
- Энцефабол повышает высвобождение ацетилхолина в синапсах нервной клетки, улучшает холинергическую передачу между нейронами;
- Энцефабол обладает нейропротективными свойствами, способствуя стабилизации клеточных мембран нервных клеток и препятствуя образованию свободных радикалов;
- Энцефабол улучшает реологические свойства крови, повышая пластичность эритроцитов;
- доказано влияние Энцефабола на разные медиаторные системы – ацетилхолинергическую, серотонинергическую, дофаминергическую и ГАМКергическую [13];
- в клинических исследованиях доказано улучшение памяти, познавательных способностей и психической активности при приеме Энцефабола;
- в связи с тем, что при приеме Энцефабола практически отсутствуют побочные явления, принимать препарат можно неопределенно долго (в течение многих месяцев);
- важной особенностью Энцефабола является его антиастенический эффект.

На фоне ХСЗГМ у больных часто возникают пониженные умственной работоспособности, ощущение общей слабости, вялости, разбитости. Астенический синдром является постоянным спутником ХСЗГМ и наблюдается при всех формах и на разных стадиях развития [13];

Принимают Энцефабол по 0,3–0,6 г/сут (в 2–3 приема) в течение нескольких месяцев. Курсы повторяют.

Реабилитация

При реабилитации больных с ХСЗГМ используют разные физические факторы [14]:

- умеренные физические нагрузки (общеукрепляющая гимнастика, дозированная ходьба, плавание), упражнения на тренировку равновесия;
- массаж шейно-воротниковой зоны;
- бальнеотерапия;
- игровое биоуправление для повышения концентрации внимания и для общего мышечного расслабления.

Литература

1. Максудов Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. акад. Е.В.Шмидта. М.: Медицина, 1975; с. 501–12.
2. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М., 1976; с. 227–44.
3. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
5. Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение – доклиническая стадия болезни Альцгеймера? Cons. Med. 2005; 7 (2): 153–7.
6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
7. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Умеренные когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Леч. нервн. болезней. 2004; 5 (1): 3–6.
8. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
9. Калайникова Л.А., Гулевская Т.С., Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (клинико-морфологическое исследование). Неврол. журн. 1992; 2: 7–13.
10. Hachinski VC, Patter P, Merskey H. Leuko-araiosis. Arch Neurol 1987; 44 (1): 21–3.
11. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Максимова М.Ю., Оценкова М.Ю. Концептуальные основы профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Клини. фармакол. и тер. 2005; 5: 35–43.
12. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медкнига, 2005.
13. Дамулин И.В. Применение энцефабола в неврологической практике. Неврол. журн. 2002; 7 (3): 33–8.
14. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008.

———— * —————

Когнитивные нарушения при хронической недостаточности мозгового кровообращения

Е.А.Катунина

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ, Москва

Когнитивные нарушения привлекают к себе повышенное внимание не только неврологов и психиатров, но и врачей широкой терапевтической практики. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, в современный век высоких технологий и тотальной компьютеризации к когнитивным функциям предъявляются особые требования. Общество в целом и каждый человек в отдельности заинтересованы в продлении когнитивных возможностей. Во-вторых, за последние десятилетия проявились многие патогенетические, биохимические аспекты когнитивной дисфункции и появились препараты, корректирующие эти нарушения. В-третьих, увеличение средней продолжительности жизни в развитых странах привело к увеличению пожилой части населения, а возраст, как известно, является самым сильным независимым фактором риска когнитивных нарушений. Как видно из табл. 1, в 2010 г. в Российской Федерации процент пожилого населения составил 17,7%, а к 2030 г. почти 1/4 населения нашей страны составят люди старше 60 лет.

К когнитивным функциям относят не только память и мышление, но и речь, внимание, гнозис (распознавание различных сенсорных стимулов), праксис (способность приобретать, сохранять и удерживать различные двигательные навыки), интеллект.

Возрастные изменения

У большинства людей с возрастом когнитивные возможности ослабевают. В этом случае мы говорим о возрастном когнитивном снижении. Для пожилых людей характерно:

- снижение способности к концентрации внимания;
- снижение возможности длительно поддерживать внимание на высоком уровне;
- уменьшение скорости реакции;
- возникновение трудностей при переходе с одного этапа когнитивной деятельности на следующий этап при работе с большим количеством источников информации;
- снижение объема оперативной памяти.

Вместе с тем, не затрагивается память на текущие и отдаленные события, не изменяется словарный запас, способность к обобщению и вынесению суждений, не теряются приобретенные навыки [1–3]. Развитие подобных нарушений связано с морфологическими и

нейромедиаторными изменениями, которые происходят в головном мозге с возрастом. К числу таких изменений относят снижение числа нейронов прежде всего лобной и височной области после 50 лет на 0,1–0,2% каждый год, уменьшение числа рецепторов и количества синапсов, снижение выработки нейромедиаторов – дофамина, норадреналина, ацетилхолина (рис. 1). В результате постепенно развиваются незначительные атрофические изменения головного мозга, расширяются субарахноидальные щели, увеличивается объем желудочков мозга [4].

В целом эти изменения не приводят к изменениям профессиональной деятельности, не нарушаются социальная активность и повседневная жизнь, но приобретение новых навыков, знаний может быть затруднено. Возрастные когнитивные нарушения возникают не у всех пожилых людей и пример тому – выдающиеся ученые, писатели, политики, которые сохраняют ясность мысли, логику мышления, остроту ума до самого преклонного возраста. Считают, что сохранению когнитивных возможностей способствуют активная умственная деятельность после 40 лет, умеренные физические нагрузки, эмоционально насыщенная жизнь, «средиземноморская» диета, отсутствие вредных привычек [2]. Определенное значение имеют генетические особенности индивидуума.

Умеренные когнитивные расстройства

Наложение на возрастные изменения сосудистого или нейродегенеративного процесса приводит к развитию умеренного когнитивного расстройства (УКР). УКР встречается у 15–25% пожилых лиц. По данным Российского исследования распространенности когнитивных нарушений «Прометей», которое проводилось в 33 городах Российской Федерации, умеренные когнитивные нарушения были обнаружены у 52% пациентов после 60 лет, пришедших на прием к неврологу [5].

Под УКР (mild cognitive impairment) понимают недостаточность одной или нескольких когнитивных функций, выходящую за пределы возрастной нормы, но не ограничивающую повседневную активность. При УКР выявляют:

- снижение объема оперативной памяти (пациент не запоминает то, что прочел, не запоминает имена людей, с которыми знакомится);
- трудности поиска слова;

Таблица 1. Российская Федерация. Демографический вариант профиля 2005–2030 гг.

Показатель	2005 г.	2010 г.	2015 г.	2020 г.	2025 г.	2030 г.
Население, тыс.	143 953	140 318	136 479	132 407	128 193	123 915
Население мужского пола, тыс.	66 814	64 688	62 474	60 276	58 116	56 012
Население женского пола, тыс.	77 139	75 630	74 005	72 131	70 077	67 903
Процент в возрасте 60 лет, %	17,1	17,7	19,5	21,9	23,8	24,6
Продолжительность жизни при рождении (мужчины), лет	58,9	59,0	59,2	60,8	62,6	64,0
Продолжительность жизни при рождении (женщины), лет	72,4	72,6	73,0	73,7	74,6	75,3
Продолжительность жизни при рождении (оба пола), лет	65,3	65,5	65,8	67,1	68,6	69,7

- затруднения при счетных операциях;
- нарушение ориентировки в малознакомом пространстве.

Подобные нарушения становятся заметны для окружающих, уменьшается количество социальных контактов, профессиональная деятельность значительно затруднена, выявляются нарушения при выполнении когнитивных тестов.

Впервые критерии УКР были разработаны P.Peterson и рассматривались как преддементная фаза болезни Альцгеймера. Акцент в этих критериях делался на нарушении памяти. В дальнейшем понятие УКР было расширено и представляется в настоящее время как ступень, предшествующая развитию сосудистой и нейродегенеративной деменции [6]. Для диагностики УКР важен факт прогрессирующего снижения когнитивных функций за текущий год по сравнению с исходным уровнем [3]. В большинстве случаев УКР трансформируется в деменцию. Скорость перехода УКР в деменцию при сосудистом процессе составляет 5–10% в год, при болезни Альцгеймера – 10–15% в год. Вместе с тем, возможно длительное стационарное течение процесса, например, после черепно-мозговой травмы, нейроинфекции и т.д. Возможен также некоторый регресс симптоматики в том случае, когда декомпенсации когнитивных функций способствовала соматическая патология, стрессовая ситуация и т.д. [3, 6].

Причины и последствия

Наиболее частой причиной развития УКР является сосудистая патология или нейродегенерация. Когнитивные нарушения являются практически облигатным симптомом дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Развитие симптомов ДЭ связывают с патологией сосудов мелкого и среднего звена – микроангиопатией [7–9]. Основной причиной микроангиопатии является артериальная гипертензия (АГ), нередко в сочетании с сахарным диабетом. Под действием факторов АГ развивается гипертрофия мышечного слоя, сужается просвет сосуда, т.е. происходит ремоделирование сосуда, что значительно снижает возможности гемодинамики. АГ способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Это приводит к нарушению ауторегуляции тонуса мозговых сосудов. Как следствие этого, мелкие сосуды теряют возможность расширяться, становится невозможным перераспределение кровотока в пользу наиболее активно работающих областей мозга. Кроме того, нарушается способность поддержания постоянной перфузии мозговой ткани при колебаниях сред-

него системного артериального давления в пределах от 60 до 150 мм рт. ст. [10, 11]. При этом внезапное падение системного артериального давления вследствие неадекватной гипотензивной терапии, ортостатической гипотензии на фоне вегетативной дисфункции, нарушения сердечного ритма приводит к критическому снижению кровотока и ишемизации мозговой ткани. В веществе головного мозга формируются микроинфаркты, очаги демиелинизации. АГ способствует ускорению атеросклеротического процесса в крупных артериях. Артерио-артериальные микроэмболы из изъязвляющихся атеросклеротических бляшек могут закупоривать просвет более крупных сосудов, например, пенетрирующих артерий. В результате формируются более крупные ишемические очаги до 1,5 см в диаметре – лакунарные инфаркты [3, 11, 12].

Излюбленным местом морфологических изменений в мозге при ДЭ является белое вещество околожелудочкового пространства, область подкорковых ганглиев. Это связано с особенностями кровообращения данной области. Основная масса подкоркового вещества получает кровь из пенетрирующих артерий, а также хориоидальных и стриарных артерий (рис. 2). Эти сосуды относятся к сосудам терминального типа, т.е. практически не имеют коллатералей. В результате на фоне ареактивности сосудов любое нарушение гемодинамики в этой зоне приводит к ишемии мозгового вещества.

Между тем, область подкоркового вещества является стратегически важной для когнитивных функций. Здесь начинаются и проходят мезолимбический и мезокортикальный пути, идущие от среднего мозга к коре лобной доли. С дисфункцией мезокортикального пути связывают нарушения внимания, скорости реакции, памяти. С дисфункцией мезолимбической системы – аффективные нарушения в виде депрессии и тревоги, нарушения мотивации. Медиатором этих путей является дофамин. В зоне подкорковых ядер находится также голубое пятно, являющееся источником норадренергической иннервации, а также базальное ядро Мейнрета, от которого отходят холинергические пути.

Как было сказано, снижение активности нейромедиаторных систем наблюдается после 50 лет. Сосудистые нарушения усугубляют имеющийся нейротрансмиссивный дефицит, способствуют повреждению проводящих путей. В результате этого формируется синдром УКР. Когнитивные нарушения сопровождается целый ряд других неврологических расстройств, связанных с повреждением околожелудочкового вещества и зоны подкорковых ядер, – вестибулоатактический,

Рис. 1. Снижение количества D_2 -рецепторов стриатума с возрастом по данным ПЭТ (N.Volkow и соавт., 1998; L.Backman и соавт., 2000).

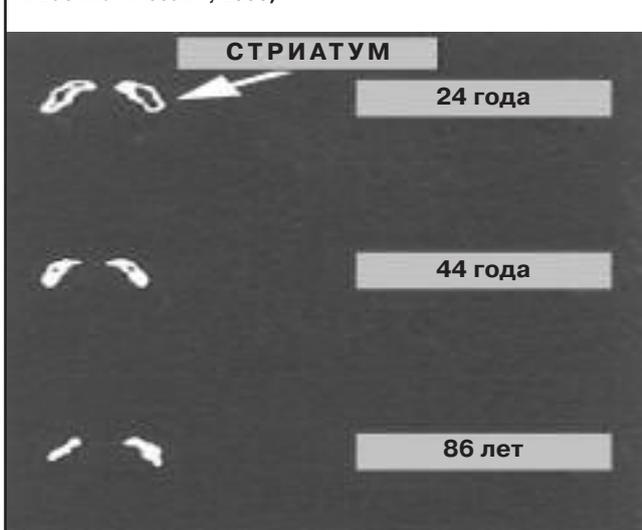


Рис. 2. Особенности кровоснабжения подкорковых отделов головного мозга.

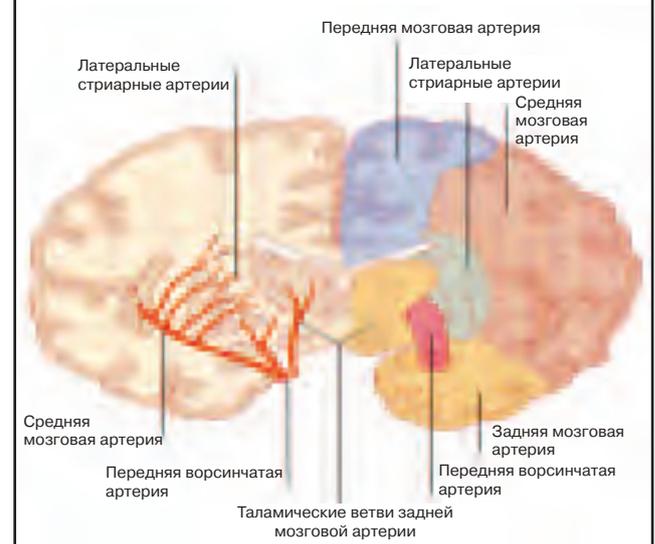
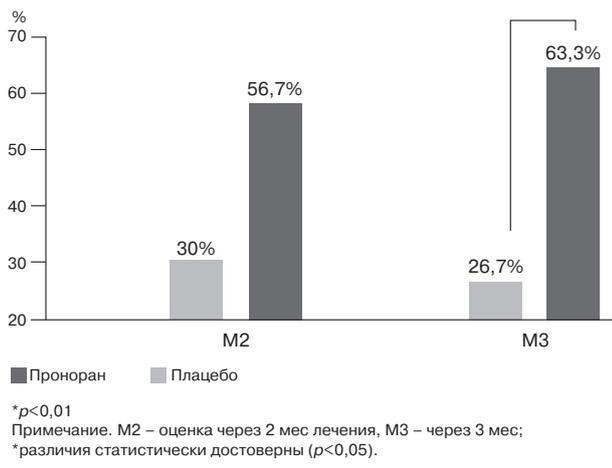


Рис. 3. Улучшение когнитивных функций у пациентов с УКР на фоне терапии Пронораном.



экстрапирамидный синдромы, эмоционально-аффективные расстройства, астения и т.д. Спектр когнитивных нарушений связывают с дисфункцией лобной доли на фоне нарушения подкорково-лобных связей. Это проявляется замедленностью психических реакций, снижением концентрации внимания, речевой активности, нарушением планирования, ослаблением памяти [13, 14].

Возможности терапии

Лечение когнитивных нарушений при хронических нарушениях мозгового кровообращения должно быть комплексным и включать коррекцию этиологических факторов (АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета, сопутствующих соматических заболеваний), а также назначение средств, улучшающих микроциркуляцию, стимулирующих метаболические процессы в клетках мозга, нейротрофические препараты. Вместе с тем, решающее значение в коррекции когнитивных нарушений играет нейротрансмиттерная терапия, направленная на восстановление дофаминергических, норадренергических и холинергических систем.

Поскольку проявления лобной дисфункции при сосудистой патологии прежде всего связаны с дефицитом дофаминергических влияний, применение препаратов, усиливающих активность дофаминергических путей, является патогенетически оправданным. К числу таких средств относится Проноран (пирибедил).

Проноран

Проноран сочетает в себе свойства агониста D_2/D_3 -рецепторов к дофамину и блокатора пресинаптических α_2 -адренорецепторов [15, 16]. В результате Проноран усиливает дофаминергическую и норадренергическую передачу. Кроме того, было показано, что посредством повышения активности норадренергической системы Проноран стимулирует повышение выброса ацетилхолина в лобной коре и гиппокампе. Многочисленные клинические исследования доказали эффективность Пронорана при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте.

В 3-месячном плацебо-контролируемом исследовании D.Nagaraja, S.Jayashree (2001 г.) с приемом Пронорана в дозе 50 мг/сут была показана убедительная эффективность препарата по сравнению с плацебо (рис. 3) [17].

Проноран к концу курса терапии вызывал улучшение когнитивных функций у 63,3% больных с УКР, в группе плацебо улучшение отмечалось в 26,7% случаев. В двойном слепом исследовании W.Scholing и соавт. (1982 г.) показано преимущество влияния Пронорана (50 мг/сут) на когнитивные функции по сравнению с сосудистым

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

При болезни Паркинсона:

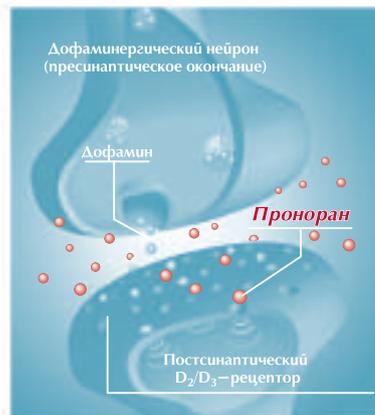
- **Монотерапия:**
Проноран
3-5 таблеток в сутки



- **В сочетании с леводопой:**
Проноран
2-3 таблетки в сутки

При возрастных расстройствах памяти и внимания

Проноран

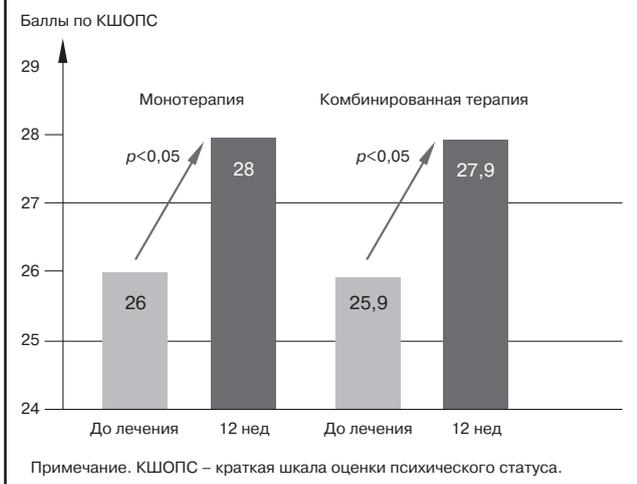


Состав: Пирибедил 50 мг в каждой таблетке с контролируемым высвобождением активного вещества. **Форма выпуска:** В упаковке 30 таблеток. **Показания:** Болезнь Паркинсона, как в виде монотерапии, так и в комбинации с леводопой; как в начале заболевания, так и в дальнейшем. Когнитивные нарушения (нарушения внимания, памяти и т.д.). Ишемическая ретинопатия. В качестве вспомогательного средства при перемежающейся хромоте вследствие артериальной недостаточности нижних конечностей (во второй стадии). **Противопоказания:** Кардиогенный шок, острая фаза инфаркта миокарда, индивидуальная непереносимость. **Особые указания:** Пири-

бедил не заменяет гипотензивные средства при артериальной гипертензии. **Побочные эффекты:** Возникают редко. У предрасположенных лиц или при приеме препарата вне связи с пищей возможны желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, метеоризм). Побочные эффекты можно уменьшить, подбирая индивидуальную дозу и/или добавив домперидон. В случае предрасположенности (как в результате основного заболевания, так и при сопутствующих заболеваниях) возможна ортостатическая гипотония или сонливость. **Лекарственное взаимодействие:** Антагонисты дофаминовых рецепторов – ослабление эффекта. **Режим дозирования:** При болезни Паркинсона: монотерапия: 3–5 таблеток в сутки в 3–5 приемов. В комбинации с леводопой: 2-3 таблетки в сутки. При других состояниях: 1 таблетка в сутки после основного приема пищи. В тяжелых случаях: 2 таблетки в сутки в 2 приема. **Передозировка:** В высокой дозе пирибедил действует на хеморецепторы рвотного центра, вызывая рвоту. В результате препарат быстро выводится из организма, поэтому другие последствия передозировки неизвестны. **Учитывая, что способы применения препарата могут меняться, обращайте внимание на рекомендацию, вложенные в упаковку.**

Рис. 4. Сравнение влияния Пронорана и винкамина на память, внимание, гибкость мышления.

Улучшение, %	Проноран, % (n=42)	Винкамин, % (n=42)	p (между группами)
Внимание			
Тест с вычеркиванием	+37	17	<0,05
Гибкость мышления			
Тест Guilford	+44	+14	<0,001
Тест Amthauer	+35	+14	<0,05
Память			
Пересказ	+49	+25	<0,001
Зрительная память	+40	+16	<0,001
Запоминание чисел	+14	+8	<0,01
Запоминание букв	+21	+13	<0,001

Рис. 5. Результаты исследования «Прометей». Эффективность Пронорана в моно- и комбинированной терапии с вазоактивными и ноотропными препаратами.

препаратом винкамином (60 мг/сут). Через 3 мес терапии Проноран оказывал более выраженное влияние на концентрацию внимания, гибкость мышления, зрительную и слуховую память по сравнению с винкамином (рис. 4) [18].

Возможно, полученные результаты объясняются снижением реактивности мелких сосудов головного мозга и отсутствием значимого эффекта сосудистых препаратов на перфузию мозга. По данным российского многоцентрового исследования «Прометей», сравнивающего эффективность Пронорана в монотерапии (50 мг/сут) и в комбинированной терапии (Проноран в сочетании с вазоактивными и ноотропными препаратами), достоверных различий в плане влияния на симптомы УКР получено не было (рис. 5) [5].

Важным преимуществом Пронорана является его способность влиять на сопутствующие аффективные нарушения у больных с ДЭ [19]. В исследовании Corradino и соавт. (1988 г) было показано, что Проноран наряду с улучшением когнитивных функций способствовал уменьшению симптомов депрессии, эмоциональной лабильности, повышал мотивацию [20]. По-видимому, этот эффект связан со стимулирующим воздействием Пронорана на дофаминовые рецепторы мезолимбического пути. По данным В.В.Захарова и А.Б.Локшиной (2004 г.), у больных с ДЭ Проноран параллельно с влиянием на когнитивные способности уменьшал жалобы на головную боль, головокружение, шум в ушах, утомляемость, что подтверждается целым рядом зарубежных исследований [18, 21].

Таким образом, применение Пронорана при сосудистом УКР является патогенетически оправданным и позволяет воздействовать на различные аспекты хронической сосудистой недостаточности.

Литература

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. Рус. мед. журн. 2004; 10: 573–6.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение умеренно выраженных нарушений в пожилом возрасте. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2006; 106 (8): 42–9.
3. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Cons. Med. 2007; 8: 72–9.
4. Cherrier MM, Matsumoto AM et al. Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and cognitive impairment. Neurology 2005; 64: 2063–8.
5. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ»). Cons. Med. 2008; 2.
6. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Cons. Med. 2006; 12: 106–10.
7. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction. Neurology 2007; 68: 1730–2.
8. Cordonnier C, van der Flier WM, Suimer JD et al. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. Neurology 2006; 66: 1356–60.
9. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurology 2003; 2: 89–98.
10. Fischhof PK et al. Therapeutic efficacy of pyridol in patients with senile dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia. Neurobiology 1992; 26 (1–2): 65–70.
11. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Умарова Х.Я. Возможности метаболической терапии у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Cons. Med. 2006; 2: 100–5.
12. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Cons. Med. 2007; 8: 47–53.
13. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. Cons. Med. 2004; 2: 138–41.
14. Захаров В.В. Возрастные нарушения памяти и внимания. Cons. Med. 2005; 8: 697–701.
15. Allard P, Englund E, Marcusson J. Caudate nucleus dopamine D₂ receptors in vascular dementia. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2002; 14: 22–5.
16. Gobert A, DiCara B, Cistarelli L, Millan MJ. Piribedil enhances frontocortical and hippocampal release of acetylcholine in freely moving rats by blockade of α₁-adrenoreceptors.
17. Nagaraja D, Jayaashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. Am J Psychiatry 2001; 158: 1517–9.
18. Bartoli G, Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency. La Clinica Terapeutica 1976; 78: 141–51.
19. Alexopoulos G. The depression-executive dysfunction syndrome of late life. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9: 22–9.
20. Corradino et al. Tribune Med 1988; 3: 39–42.
21. Захаров В.В., Локишина А.Б. Применение препарата проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Неврол. журн. 2004; 2: 30–5.
22. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения. Неврол. журн. 2001; 3: 10–8.
23. Scholing WE. A double-blind study using psychometric tests trivastal versus a reference compound. Tempo Medical 1982; 1 (14b).
24. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Neurology 2000; 54: 447–51.
25. Rowbotham GF, Little E. Circulation of the cerebral hemispheres. Br J Surg 1965; 52: 8–21.

«Традиционные» нестероидные противовоспалительные препараты: возрождение

А.Е.Каратеев
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Важнейшей задачей фармакотерапии большинства острых и хронических заболеваний человека является быстрое и максимально полное купирование боли. Боль – наиболее тягостное ощущение, которое во многом определяет тяжесть страданий и нарушение социальной адаптации пациента. Именно поэтому с точки зрения больного скорость и стойкость обезболивания относятся к основным критериям оценки качества лечения.

Применение НПВП

Наиболее популярным классом лекарств, применяемых в качестве анальгетиков, особенно в тех ситуациях, когда патогенез боли определяется повреждением или воспалением ткани, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, удобство применения и финансовая доступность НПВП по достоинству оценены современной медициной [1, 2].

Во всех отраслях медицины, где противником врача становится боль, НПВП используются чрезвычайно широко. Без них не обходится купирование острой боли в хирургической практике, травматологии, при ЛОР-заболеваниях; они являются средством выбора для купирования желчной и почечной колики, головной и зубной боли, облегчения дисменореи. Уникальное сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия, свойственное НПВП, особенно ценно для терапии ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз (ОА) и дорсопатии, которые являются основной причиной развития хронической боли в современном мире. По мнению главного ревматолога России, академика Е.Л.Насонова, ценность НПВП в первую очередь заключается в том, что они способны «перекрывать» почти весь спектр основных симптомов ревматологической патологии [1, 2].

В руках опытного специалиста НПВП являются надежным и удобным инструментом, позволяющим быстро добиться облегчения страданий и улучшения качества жизни больного. Но, как любой инструмент, они действенны и безопасны лишь при правильном применении. Напротив, неумелое использование НПВП, без учета их фармакологических свойств и индивидуальных особенностей пациента, нередко оборачивается не только разочарованием в их эффективности, но и развитием опасных, угрожающих жизни осложнений.

Ограничение применения

Долгое время главной проблемой, ограничивающей использование НПВП, считался риск поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее характерным проявлением системного негативного действия этих препаратов на органы пищеварительной системы является НПВП-гастропатия – патология, характеризующаяся появлением эрозий, язв и «гастроинтести-

нальных катастроф» – кровотечения и перфорации. Опасность появления данных 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. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в 2–3 раза чаще в сравнении с людьми, не принимающими каких-либо НПВП [2–6].

Гастропатии

Причина развития этого осложнения давно и хорошо известна. Согласно общепризнанной концепции основной фармакологической «мишенью» всех НПВП является фермент циклооксигеназа (ЦОГ)-2, активно синтезируемый клетками воспалительного ответа в области тканевого повреждения и отвечающий за образование простагландинов (ПГ) – важнейших медиаторов боли и воспаления. Однако «традиционные» (неселективные) НПВП, помимо ЦОГ-2, блокируют также очень похожий на него по химическому строению фермент ЦОГ-1. Тот является конституциональным (т.е. постоянно присутствует в клетках многих органов и тканей) и выполняет ряд важных физиологических функций. Как и его «собрат», ЦОГ-1 синтезирует ПГ; однако поскольку эти соединения образуются в нормальных, неповрежденных тканях, то работают они совсем иным образом, чем в области повреждения и воспаления. Здесь они выступают в роли своеобразных «тканевых гормонов»: в слизистой оболочке ПГ стимулируют репаративный потенциал и повышают устойчивость клеток к эндогенным и экзогенным повреждающим факторам. «Традиционные» НПВП, подавляя ЦОГ-1, создают тем самым возможность для развития патологии слизистой ЖКТ. Причем в проксимальных отделах пищеварительной трубки (пищевод, желудок, начальный отдел двенадцатиперстной кишки) «фактором агрессии» является желудочный сок, а в ее дистальной части (тонкая и толстая кишка) – бактерии или их компоненты, содержащиеся в химусе [1, 2].

Еще в 1990-х годах были разработаны ясные и четкие методы профилактики НПВП-гастропатии. Это учет факторов риска перед назначением НПВП (главные из них – язвенный анамнез и сопутствующий прием лекарств, влияющих на свертывающую систему крови) и использование гастропротективных препаратов (ингибиторов протонной помпы – ИПП) больными, у которых риск ЖКТ-осложнений представляется достаточно высоким [2–6].

Плюсы и минусы ЦОГ-2

Однако существовал и иной путь решения проблемы – создание нового класса «улучшенных» НПВП, селективно подавляющих активность «плохого» фермента ЦОГ-2 и не влияющих в значительной степени на «хорошую» ЦОГ-1. Эти препараты – селективные ингибиторы ЦОГ-2 (селективные НПВП – сНПВП), как представлялось, должны были обладать достоинствами «традиционных» (неселективных) НПВП, но при этом

не иметь их главного недостатка – существенного повышения риска развития ЖКТ-осложнений. Эта идея была реализована, и с конца 1990-х годов в клиническую практику вошли с-НПВП. Поначалу эти препараты оказались весьма перспективными: действительно, сегодня едва ли кто-то будет всерьез оспаривать тот факт, что «коксибы» (наиболее селективные НПВП) существенно реже вызывают развитие серьезных ЖКТ-осложнений, чем «традиционные», неселективные препараты (н-НПВП). И совершенно очевидно, что с-НПВП довольно быстро стали практически столь же популярными, как и «старые добрые» н-НПВП.

К сожалению, триумф «коксибов» продолжался недолго. Ведь именно «благодаря» этим препаратам мы узнали о наличии у НПВП класс-специфического негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и прежде всего о повышении риска сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти), связанного с их прокоагулянтным действием.

Эта проблема определяется, как мы сегодня понимаем, именно главным достоинством с-НПВП – их селективностью в отношении ЦОГ-2. В нормальных условиях коагуляционное равновесие в кровеносных сосудах определяется балансом концентраций двух важнейших факторов – тромбосана А₂, синтезируемого тромбоцитами и заставляющего их слипаться (ЦОГ-1-зависимый процесс), и его физиологического антагониста простаглицина, который образуется эндотелиальной выстилкой (ЦОГ-2-зависимый процесс). С-НПВП подавляют синтез простаглицина, практически не влияя на синтез тромбосана – по сути, оказывая действие, противоположное эффекту низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), используемых для профилактики тромбозов. Возникающее нарушение баланса при неблагоприятных условиях потенциально может усиливать активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышая тем самым риск образования тромба [7, 8].

Это действительно серьезная проблема, поскольку частота сердечно-сосудистых осложнений не только не уступает, но даже превышает по частоте аналогичные показатели для НПВП-гастропатии [9, 10]. В качестве примера можно привести данные наиболее крупного на сегодняшний день проспективного исследования безопасности НПВП – программы MEDAL. В ходе этой работы более 34 тыс. больных ОА или РА в течение 1,5 года принимали высокоселективный с-НПВП эторикокиб в дозе 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. Общая частота опасных ЖКТ-осложнений составила 1% на фоне приема эторикокиба и 1,4% в контрольной группе, причем опасные осложнения (кровотечения и перфорации) возникали с одинаковой частотой – по 0,45% в каждой группе. При этом серьезные сердечно-сосудистые осложнения возникли у 1,9 и 1,9%, цереброваскулярные нарушения – у 0,53 и 0,48% больных соответственно [11].

«Кризис коксибов», вызванный изъятием рофекоксиба, и широко обсуждаемый в последние годы вопрос о сердечно-сосудистой безопасности НПВП привели к явному охлаждению мирового медицинского сообщества к селективным ингибиторам ЦОГ-2.

Возвращение «традиционных» противовоспалительных препаратов

Несомненно, что сегодня мы наблюдаем настоящее возрождение «традиционных» НПВП. Логика практикующих врачей очевидна: лучше иметь дело с надежными лекарствами, которые хорошо зарекомендовали себя в клинической работе на протяжении десятилетий, чем использовать новые препараты, с которыми связана опасность развития сердечно-сосудистых осложнений. Ведь больных, имеющих сердечно-сосудистые факторы риска, не меньше, чем лиц с факторами риска патологии ЖКТ [12, 13].

Этот факт подтверждает масштабное исследование испанских ученых – LOGICA, целью которого была оценка «бремени» факторов риска у больных, нуждающихся в длительном приеме НПВП. Исследуемую группу составили 3293 пациента с ОА, опрошенных за 1 нед (2–8 октября 2006 г.) 374 ревматологами в разных регионах Испании. Таким путем авторы получили четкий одномоментный «срез» популяции, что существенно повысило значимость их результатов. Оказалось, что умеренный или высокий кардиоваскулярный риск, который оценивался при помощи индекса SCOR (>5%), отмечался соответственно 28,5 и 16,8% больных, а у 27,4% ранее уже возникла патология сердечно-сосудистой системы. Таким образом, суммарное число больных с кардиоваскулярным риском, требующим контроля, составило 71,8%. В то же время умеренный или высокий риск осложнений со стороны ЖКТ был выявлен у 86,6% больных, т.е. не намного чаще [14].

Конечно, «традиционные» НПВП далеко не идеальны, они в существенно большей степени, чем с-НПВП, оказывают негативное влияние на ЖКТ. Но при этом профилактика НПВП-гастропатии представляется достаточно простой: при необходимости можно использовать ИПП, которые эффективно снижают опасность развития патологии верхних отделов ЖКТ.

Изменение общего настроения врачей можно проследить по данным приведенного исследования немецких ученых – S.Ziegler и соавт., наблюдавших течение и исходы РА более чем у 38 тыс. пациентов. Так, если в 1997 г. никто из больных еще не получал с-НПВП, то к 2000 г. число лиц, получавших эти лекарства, составляло уже 10,7%. «Пик» использования с-НПВП был достигнут в 2003–2004 гг., когда число пациентов, получавших с-НПВП и н-НПВП, фактически сравнялось. Но с 2005 г. ситуация резко поменялась: после «кризиса коксибов» использование с-НПВП упало до 6,7%, в то время как н-НПВП получали 39,7% больных РА. В последующие 2 года, в 2006 и 2007 гг., с-НПВП применяли лишь 6,8 и 8,3% пациентов [15].

Становится очевидным, что в XXI в. «традиционные» НПВП будут использоваться не меньше, чем раньше. Однако рациональный выбор препаратов этой группы достаточно сложен, поскольку многие из них уже не соответствуют современным – весьма жестким – стандартам безопасности лекарственной терапии.

«Золотой стандарт» анальгетической терапии

Диклофенак

Долгое время самым удачным препаратом среди н-НПВП по соотношению эффективность/безопасность считался диклофенак, который по праву называли «золотым стандартом» анальгетической терапии. До настоящего времени во всем мире он остается одним из наиболее востребованных препаратов этой группы [16]. Однако сегодня едва ли можно говорить о диклофенаке как об идеальном лекарстве.

В нашей стране репутация диклофенака испортилась после появления на фармакологическом рынке огромного количества генериков этого препарата. Эффективность и безопасность подавляющего большинства этих «диклофенаков» не была проверена в ходе хорошо организованных и длительных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [16]. Правда, генерики дешевы и доступны социально незащищенным слоям населения нашей страны, и вероятно именно это сделало диклофенак самым популярным НПВП в России. По данным опроса 3 тыс. больных, регулярно получающих НПВП, в шести регионах России и Москве этот препарат использовали 72% респондентов [17]. Однако низкая стоимость, пожалуй, является единственным достоинством дешевых генериков.

Именно с генерическим диклофенаком в последнее время связано наибольшее абсолютное число опасных лекарственных осложнений, наблюдаемых в нашей стране. По нашим данным, среди 3088 ревматологических больных, регулярно принимавших диклофенак, язвы и эрозии ЖКТ были выявлены у 540 (17,5%). Интересно, что частота ЖКТ-осложнений на фоне приема диклофенака не отличалась от частоты подобных осложнений, возникших при использовании общепризнанно более токсичных препаратов – индометацина (17,7%) и пироксикама (19,1%) [6].

Необходимо учитывать мнение самих пациентов о безопасности лекарства, а это мнение прежде всего основывается на его субъективной переносимости. В реальной жизни опасность развития бессимптомных язв и относительно редких угрожающих жизни осложнений – кровотечений и перфорации, вызывает меньшее беспокойство, чем появление выраженной диспепсии. Ведь гастралгии, тяжесть и тошнота возникают как минимум у каждого 5-го больного, получающего НПВП (по нашим данным, более 30%), причем больные четко определяют взаимосвязь между развитием этих симптомов и приемом лекарств [17–20].

Важно отметить, что развитие диспепсии, в отличие от НПВП-гастропатии, в большей степени определяется контактным действием НПВП, следовательно, зависит от фармакологических свойств конкретного препарата. Зачастую препараты различных коммерческих фирм, содержащие одно и то же действующее вещество, обладают различной переносимостью, и это прямо относится к дешевым генерикам диклофенака [20].

Из-за широкого применения генериков, существенно потеснивших на фармакологическом рынке более качественный, но существенно более дорогой вольгарен, у многих российских врачей и пациентов создалось определенно негативное мнение о диклофенаке как о препарате с умеренной эффективностью, но с высоким риском нежелательных эффектов. Необходимо заметить, что хотя ведущие российские эксперты неоднократно высказывались о существенных различиях в эффективности и безопасности между оригинальным диклофенаком и его дешевыми копиями, до настоящего времени не проведено серьезных клинических исследований, чтобы доказать этот факт.

Другим аспектом проблемы безопасности диклофенака является повышение риска сердечно-сосудистых катастроф. Этот вопрос активно обсуждается в последние годы в свете печально знаменитого «кризиса коксибов» и повышенного внимания к возможности класс-специфического негативного влияния НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, согласно данным, полученным P. McGettigan и D. Henry в ходе метаанализа наиболее крупных наблюдательных и когортных исследований НПВП, применение диклофенака ассоциируется с наибольшим риском развития инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с другими популярными н-НПВП. Для диклофенака относительный риск (ОР) этого тяжелого осложнения составил 1,4, в то время как для напроксена – 0,97, для пироксикама – 1,06, для ибупрофена 1,07 и для индометацина – 1,3 [21].

Мнение о серьезном риске сердечно-сосудистых осложнений при использовании диклофенака подтвердили данные масштабного популяционного исследования, проведенного E. Fosbøl и соавт. Они исследовали когорту 1 028 427 условно «здоровых» жителей Дании, которые за 5 лет до включения в анализ не госпитализировались по поводу какого-либо заболевания. Почти 1/2 из них за период с 1997 по 2005 г. хотя бы 1 раз назначались НПВП: 301 001 из них получал ибупрофен, 172 362 – диклофенак, 40 904 – напроксен, 16 079 – рофекоксиб и 15 599 – целекоксиб. Среди

Рис. 1. Относительный риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП, по данным популяционного исследования (9191 случай кровотечений, развития язв и перфорации, контроль – 41 780, Финляндия) [43].

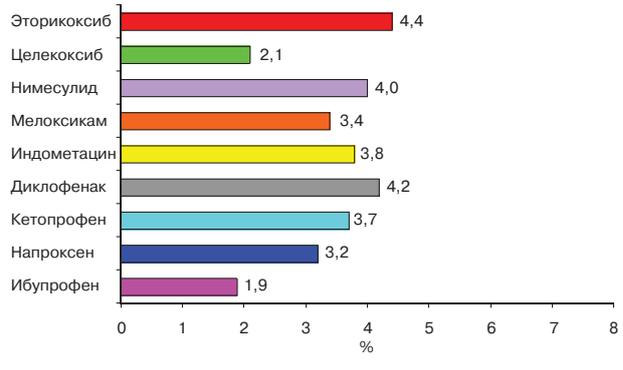
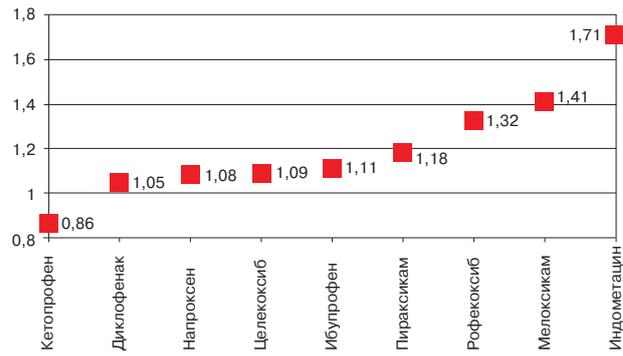


Рис. 2. Клинические достоинства кетопрофена

- Универсальный анальгетик – фармакологические свойства современных лекарственных форм кетопрофена позволяют использовать его как для ургентного обезболивания, так и для длительной терапии хронических болевых синдромов
- Эффективность кетопрофена доказана при лечении боли после хирургических операций, стоматологических манипуляций, головной боли, при купировании острого приступа подагры и т.д.
- Эффективность кетопрофена доказана при лечении хронических ревматологических заболеваний – ОА, РА, болезни Бехтерева
- По данным масштабного эпидемиологического исследования, проведенного в Финляндии, риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена не превышает аналогичный показатель для диклофенака, мелоксикама и нимесулида
- По данным ряда масштабных эпидемиологических работ, кетопрофен в минимальной степени влияет на вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф

Рис. 3. Относительный риск развития ИМ при использовании различных НПВП, по данным популяционного исследования (15 343 эпизодов ИМ, 61 372 – контроль, США) [48].



этих пациентов от патологии сердечно-сосудистой системы скончались 2204 человека. Сопоставив частоту сердечно-сосудистых осложнений между лицами, получавшими и не получавшими НПВП, авторы определили ОР развития данной патологии для различных представителей этой лекарственной группы. Так, риск гибели от сердечно-сосудистых причин не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба – 0,84 (0,50–1,42), 1,08 (0,90–1,29) и 0,92 (0,56–1,51) соответственно, но был значимо выше для рофекоксиба – 1,66 (1,06–2,59) и особенно диклофенака – 1,91 (1,62–2,42). Весьма интересными оказались результаты анализа риска развития отдельных осложнений – кардио- и цереброваскулярных. Так, риск коронарной смерти и

нефатального ИМ был повышен для ибупрофена, диклофенака и обоих «коксибов» – 1,52, 1,82, 1,72, 1,93 соответственно. Лишь напроксен не ассоциировался с повышением этого риска – 0,98. Зато прием напроксена отчетливо повышал риск развития фатального и нефатального инсульта – 1,91, даже больше, чем диклофенак, – 1,71; ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб выглядели существенно более безопасными – ОР 1,29, 1,14 и 1,2 соответственно [22].

Таким образом, согласно полученным данным (а масштаб и качество проведения исследования делают их весьма весомыми) наиболее популярный в мире представитель НПВП – диклофенак, оказывается далеко небезопасным в отношении риска гибели от сердечно-сосудистых катастроф. Опасность развития этих осложнений при использовании диклофенака может быть выше даже в сравнении с рофекоксибом – препаратом, использование которого было прекращено именно из-за сердечно-сосудистых осложнений.

Определенную тревогу при использовании диклофенака вызывает возможность развития редкого, но потенциально угрожающего жизни осложнения – лекарственного гепатита и острой печеночной недостаточности [23]. Еще в 1995 г. медицинским контролирующим органом США (FDA) были представлены данные анализа 180 случаев серьезных осложнений со стороны печени при использовании этого препарата, в том числе приведшие к летальному исходу. При этом в США диклофенак не являлся столь широко используемым НПВП (уступая АСК, ибупрофену и напроксену). К моменту проведения анализа диклофенак применялся в США лишь 7 лет, поскольку был допущен FDA на фармакологический рынок этой страны только в 1988 г. [24].

Имеется очень немного серьезных эпидемиологических работ, в которых изучалась сравнительная гепатотоксичность НПВП. Наиболее значимой среди них является масштабное популяционное исследование, проведенное итальянскими учеными G.Traversa и соавт. В ходе исследования анализировалась частота гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота данных осложнений на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Соответственно, показатель ОР тяжелых гепатотоксических реакций для НПВП суммарно оказался равным 1,4. При этом частота осложнений со стороны печени при использовании диклофенака составила 39,2 эпизода на 100 тыс. человеко-лет, т.е. существенно выше, чем в целом по группе. Этот показатель оказался даже несколько выше, чем при использовании нимесулида (35,3 на 100 тыс. человеко-лет) – препарата, который многие эксперты считают одним из наиболее гепатотоксичных НПВП [25].

Достаточно высокий риск гепатотоксических реакций при использовании диклофенака (в сравнении с другими НПВП) показала работа D.Sanchez-Matienzo и соавт. Авторы проанализировали число спонтанных сообщений о побочных эффектах различных НПВП, полученных FDA и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на 1–3-й квартал 2003 г. (соответственно 158 539 и 185 253). Из всех сообщений они выделили те, в которых говорилось о каком-либо значимом поражении печени, уделяя особое внимание эпизодам острой печеночной недостаточности. Затем авторы рассчитали пропорцию – отношение гепатотоксических осложнений ко всем остальным. Суммарно их было немного – 3 и 2,7% (по данным FDA и ВОЗ соответственно). Однако диклофенак имел значительно худшую пропорцию – 8,1 и 4,7%, т.е. число спонтанных сообщений о поражении печени при использовании этого препарата было выше среди всех возможных осложнений в сравнении с другими НПВП. Эти данные имеют серьезный вес, поскольку основаны на очень большом материале. Так, суммарное число полученных

ВОЗ сообщений о побочных эффектах, связанных с диклофенаком, составило 21 082. Среди них сообщений о каком-либо осложнении со стороны печени оказалось 990, в число которых входил 21 эпизод развития острой печеночной недостаточности [26].

Суммируя сказанное, мы можем заключить, что на сегодняшний день диклофенак уже не соответствует современным представлениям о безопасной анальгетической терапии и не может рассматриваться в качестве наилучшего выбора среди «традиционных» НПВП.

В этой ситуации в качестве весьма удачной альтернативы диклофенака может рассматриваться кетопрофен – «традиционный» НПВП с достаточно сбалансированным сочетанием терапевтического действия и относительной безопасности, который широко используется в мировой клинической практике с 1971 г.

Кетопрофен

За минувшие 40 лет кетопрофен зарекомендовал себя как надежное и действенное средство для лечения острой и хронической боли при различной патологии [27, 28]. Несмотря на столь солидный возраст, этот препарат не только не утратил своего значения, но и до настоящего времени остается областью научного интереса ученых в разных уголках земли. Только за истекший 2010 г. были опубликованы результаты нескольких крупных исследований кетопрофена. Так, итальянские исследователи провели успешное испытание этого препарата для купирования онкологической боли, финские педиатры изучали возможность его использования как жаропонижающего средства у маленьких детей, а японские ревматологи провели одно из самых крупных (n=638) исследований эффективности локальной формы НПВП – геля кетопрофена, у больных РА [29–31].

Помимо научного поиска повышение интереса медицинского сообщества к этому препарату можно проследить и в совершенно иной, сугубо практической плоскости. Продажи кетопрофена в Европе за последнее время существенно выросли, о чем можно судить по данным исследования, проведенного итальянскими учеными M.Venegoni и соавт. Они показали, что на фоне общего небольшого, но явного снижения продаж основных «рецептурных» НПВП в Италии за период с 2006 по 2009 г. популярность кетопрофена выросла почти в 2 раза (на 93%). Так, если в 2006 г. кетопрофен приобрели 263 897 жителей этой страны, то в 2009 г. – уже 508 699 [32].

Теперь следует обсудить, какие достоинства имеет кетопрофен и что определяет его сегодняшнюю популярность.

Метаболизм

Кетопрофен относится к числу НПВП с коротким периодом «полужизни» – он быстро метаболизируется и покидает организм человека. Это важный момент, поскольку накопление токсичных метаболитов и кумуляция, свойственная препаратам с более длительной элиминацией, является одним из факторов, повышающих токсичность. С другой стороны, короткий период сохранения максимальной концентрации препарата в крови означает непродолжительное действие лекарства. Это минус, если требуется длительная анальгетическая терапия, поскольку в этом случае для сохранения стойкого клинического эффекта требуется многократный прием препарата в течение суток.

Однако проблема нашла свое решение – еще в 1980-х годах была создана лекарственная форма с модифицированным высвобождением действующего вещества. Представителем такого «улучшенного» кетопрофена на российском фармакологическом рынке является препарат фирмы «Сандоз» Кетонал-ДУО 150 мг. Капсула этого лекарства содержит два вида гранул. Первые из

них растворяются и всасываются очень быстро, обеспечивая пиковую концентрацию (а значит, максимальный обезболивающий эффект) действующего вещества уже через 1–1,5 ч после перорального приема. Второй тип гранул растворяется и всасывается постепенно, обеспечивая сохранение терапевтической концентрации кетопрофена в плазме крови в течение суток. Такая терапевтическая система позволяет, с одной стороны, добиться высокого быстродействия препарата, а с другой – обеспечивает максимально удобную схему применения (1 капсула в сутки) [33].

Клинический опыт применения кетопрофена огромен: он включает все возможные заболевания и патологические состояния, при которых могут быть применены НПВП. Причем кетопрофен представлен в виде полного спектра лекарственных форм: в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения, простых форм (капсул 50 мг и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 100 мг), таблеток 100 мг пролонгированного действия, капсул Кетонал ДУО 150 мг с модифицированным высвобождением и форм для местного применения (5% крем и 2,5% гель), ректальных свечей. Это существенно облегчает выбор метода лечения при различных клинических ситуациях [27, 28].

Анальгетический эффект

Фармакологические свойства кетопрофена делают его весьма удобным средством для ургентной анальгезии. В 2009 г. были опубликованы данные метаанализа Cochrane, оценивающего эффективность однократного применения кетопрофена в дозе 25–100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом для этой работы послужили данные 14 РКИ (968 больных, получавших кетопрофен, 520 – плацебо), а основным критерием оценки лечебного действия было снижение боли как минимум на 50% на срок от 4 до 6 ч. Исследователи использовали в своей работе индекс NNT (number need to treat), показывающий число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Этот индекс составил 2,4–3,3, что в целом показывает достаточно высокую эффективность препарата и подтверждает целесообразность его применения в качестве анальгетика [34].

В качестве примера успешного применения кетопрофена в хирургической практике можно привести работу S.Karvonen и соавт. В этом исследовании кетопрофен в дозе 300 мг/сут был использован у 60 больных, перенесших «большие» ортопедические операции (такие как эндопротезирование крупного сустава). Контроль составили пациенты, получавшие плацебо или парацетамол в дозе 4 г/сут. Главным критерием эффективности, помимо прямого обезболивающего действия, являлась оценка «опиод-сберегающего» действия, которое определялось путем сравнения необходимой для достижения стойкой анальгезии дозы фентанила. Оказалось, что лишь кетопрофен значимо снижал потребность в использовании наркотика: средняя доза последнего в группе НПВП была ниже на 22% по сравнению с плацебо и на 28% меньше в сравнении с парацетамолом [35].

Классическая «модель» оценки обезболивающего потенциала НПВП – купирование боли после стоматологических манипуляций. В работе N.Olson J. и соавт. 239 больных после удаления 3-го моляра в качестве анальгетика получили небольшую дозу кетопрофена – 25 мг, ибупрофен 400 мг или парацетамол 1000 мг; «пассивным» контролем являлось плацебо. Основным критерием эффективности являлось число пациентов, у которых боль спустя 6 ч после экстракции зуба полностью отсутствовала. Этот эффект был достигнут практически у всех больных, получивших кетопрофен, – 99%; у 96% получивших ибупрофен и 88% – парацетамол (разница недостоверна). Все группы, в которых назначалась активная терапия, превосходили по облегчению боли



- **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

плацебо, на фоне приема которого боль купировалась лишь у 1/3 (33,6%) пациентов. Как видно, даже минимальные дозы кетопрофена обеспечивают столь же выраженное (и даже несколько большее) обезболивающее действие, как стандартные дозы ибупрофена и парацетамола [36].

Кетопрофен является эффективным средством для купирования острого мигренозного приступа. Так, по данным M.Dib и соавт., в этой ситуации он не уступал золмитриптану – представителю группы триптанов, считающихся на сегодняшний день важнейшим патогенетическим средством для лечения мигрени. В этой работе 235 больных, испытывавших сильнейшую головную боль, получили однократно кетопрофен в дозе 75 и 150 мг или золмитриптан. Терапия показала сходные результаты: через 2 ч боль была купирована у 62,6, 61,6 и 66,8% больных. Данный результат представляется весьма интересным, поскольку стоимость золмитриптана в несколько раз выше стоимости кетопрофена [37].

Противовоспалительное действие

Помимо анальгетического эффекта кетопрофен обладает выраженным противовоспалительным действием. Это принципиальный момент, поскольку во многих клинических ситуациях ноцицептивная боль возникает на фоне локального воспаления. В этом плане очень интересным представляется опыт применения кетопрофена при остром подагрическом артрите, когда сильнейшие болевые ощущения возникают вследствие острой воспалительной реакции. Применение НПВП в этой ситуации патогенетически оправданно из-за наличия у них именно противовоспалительного, а не анальгетического действия.

Оказалось, что кетопрофен не уступает индометацину – «золотому стандарту» в лечении острого приступа подагры. В исследовании R.Altman и соавт., 59 больных с острым подагрическим артритом в течение 7 дней принимали кетопрофен 100 мг 3 раза в день или индометацин 50 мг 3 раза в день. При использовании кетопрофена значимое облегчение боли в 1-й же день лечения отметили 92% больных. В контрольной группе их было ровно столько же – 91%. Через неделю лечения приступ был полностью купирован у 24 и 22% пациентов. Как видно, кетопрофен не уступал индометацину по эффективности. Но при этом он отчетливо превосходил его по безопасности: на фоне приема индометацина какие-либо побочные эффекты были отмечены у 20% больных, а в группе кетопрофена – у 11% [38].

Однако не следует думать, что кетопрофен может использоваться лишь для ургентного обезболивания. Этот препарат широко и успешно применяется и в качестве патогенетического средства для лечения больных с хроническими болевыми синдромами, и здесь основная точка приложения этого препарата – ревматические заболевания.

Основным доказательством терапевтических достоинств кетопрофена является европейское проспективное открытое исследование, охватившее около 20 тыс. больных с различной мышечно-суставной патологией, в основном ОА. Через 1 мес терапии более 70% пациентов, получавших кетопрофен 200 мг/сут, оценили эффект лечения как хороший или превосходный, при этом ЖКТ-осложнения суммарно возникли у 13,5%, а язвы и кровотечения – всего у 0,03% [39].

Имеются данные, подтверждающие возможность успешного длительного применения кетопрофена. Так, в работе M.Schattenkirchner и соавт. 823 больных ОА и РА получали этот препарат в течение года. На фоне лечения серьезные осложнения со стороны ЖКТ возникли лишь у 1,7%, а со стороны сердечно-сосудистой системы – у 3,2%, что относительно немного, учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов и тяжелый коморбидный фон [40].

Важным доказательством хорошего противовоспалительного действия кетопрофена при длительном использовании стало исследование его эффективности при анкилозирующем спондилоартрите. Эта нозологическая форма характеризуется весьма интенсивными болями в позвоночнике воспалительного характера, и НПВП здесь играют роль основного терапевтического агента, позволяющего контролировать клинические проявления болезни. В исследовании M.Dougados и соавт. кетопрофен являлся препаратом сравнения для с-НПВП целекоксиба: в течение 6 нед 246 пациентов с болезнью Бехтерева получали, соответственно, целекоксиб 200 мг, кетопрофен 200 мг или плацебо. Согласно полученным данным четкой разницы в обезболивающем действии обоих НПВП не было, и оба препарата существенно превосходили плацебо. Наибольший интерес здесь представляет влияние активной терапии на такие симптомы, как ночная боль и утренняя скованность, поскольку они в большей степени отражают противовоспалительный эффект. Действие кетопрофена и целекоксиба практически не различалось: уменьшение ночных болей составило в среднем 21 и 27 мм по визуальной аналоговой шкале (в группе плацебо увеличилось на 13 мм), утренняя скованность уменьшилась на 16 и 17 мин (в группе плацебо не изменилась). Таким образом, кетопрофен оказывает четкое противовоспалительное действие при болезни Бехтерева. Самое интересное, что число осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба и кетопрофена не различалось – они были отмечены у 13 и 14% больных (8% на плацебо) [41].

Клинические исследования осложнений применения

Важно отметить, что при использовании кетопрофена, типичного представителя н-НПВП, сохраняется определенная вероятность развития класс-специфических ЖКТ-осложнений. Так, ряд популяционных исследований показал значимое повышение риска опасной гастроинтестинальной патологии – прежде всего кровотечений, на фоне приема этого препарата [42]. Нам следует помнить, что НПВП являются серьезными лекарствами, использование которых требует внимания и контроля; решение о назначении кетопрофена, как и любых препаратов этой группы, можно принять только после учета известных факторов риска и оценки необходимости параллельного назначения гастропротективной терапии.

С другой стороны, одно из наиболее крупных европейских популяционных исследований, проведенных в последние годы, показало относительно низкий риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена. Эта работа A.Helin-Salmivaara и соавт., проведенная в Финляндии и основанная на оценке причин развития 9191 случая кровотечения, язв и перфорации, отмеченного в этой стране за период с 2000 по 2004 г. Контроль составили 41 780 лиц, соответствующих по полу и возрасту. Согласно полученным результатам вероятность развития ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена была ниже в сравнении с диклофенаком: ОР 3,7 и 4,2 соответственно. Любопытно, что кетопрофен демонстрировал аналогичный или даже меньший риск развития патологии ЖКТ, чем с-НПВП (за исключением целекоксиба). Так, ОР для мелоксикама, нимесулида и эторикоксиба составил соответственно 3,4, 4,0 и 4,4 (рис. 1) [43].

Российский опыт использования кетопрофена – в частности, ряд клинических исследований, также показал не только хорошее лечебное действие этого препарата, но и высокий уровень его сравнительной безопасности [44–47].

Среди них большой интерес представляет исследование Л.Б.Лазебника и соавт., в котором проводилось 3-месячное сравнение безопасности четырех НПВП: лорноксикама, нимесулида, целекоксиба и кетопрофена у 132 больных ОА. Главным достоинством этой работы стало сопоставление гастроэнтерологической (по данным эндоскопического контроля) и сердечно-сосудистой безопасности (по данным суточного мониторинга артериального давления). Согласно полученным результатам кетопрофен продемонстрировал превосходную переносимость. Так, число эрозивно-язвенных изменений при использовании лорноксикама составило 66% (!), нимесулида – 13,5%, кетопрофена – 13%, целекоксиба – 8,3%. Дестабилизация артериальной гипертензии – АГ (повышение свыше 130/90 мм рт. ст.) была отмечена лишь у 2% больных, получавших кетопрофен. Столь же благоприятной оказалась переносимость целекоксиба – АГ возникла лишь у 3% пациентов. В отношении лорноксикама и нимесулида ситуация оказалась совсем иной: у пациентов, принимавших эти препараты, дестабилизация АГ была отмечена у 11 и 13% соответственно [45].

Это исследование показывает одно из наиболее ценных достоинств кетопрофена, которому в последнее время придается принципиальное значение, – низкий риск сердечно-сосудистых осложнений (рис. 2). Данное качество, как было указано, представляется принципиально важным при длительной терапии боли у пациентов пожилого возраста.

Подтверждением минимального негативного влияния кетопрофена на состояние сердечно-сосудистой системы являются масштабные эпидемиологические исследования, проведенные в различных частях света. Так, низкий риск ИМ для этого препарата был показан американскими учеными G.Singh и соавт., которые использовали для своего анализа одну из крупнейших компьютерных систем США – California Medical Database. Проанализировав причины 15 343 эпизодов ИМ (61 372 лица составили соответствующий контроль), авторы определили риск развития этого опасного осложнения для наиболее популярных НПВП. Согласно полученным результатам кетопрофен ассоциировался с наименьшим риском ИМ (ОР 0,88) даже в сравнении с напроксеном (ОР 1,08) и ибупрофеном (ОР 1,11), см. рис. 2 [48].

Низкий риск развития ИМ на фоне приема кетопрофена был отмечен также в эпидемиологическом исследовании M.Solomon и соавт. Ученые сравнили использование различных НПВП у 4425 больных с развившимся ИМ и у 17 700 лиц без этого осложнения, основываясь на данных медицинской системы штата Нью-Джерси, США. Согласно данным анализа разницы по приему кетопрофена в этих группах не было: его получали 53 больных с развившимся сердечно-сосудистым осложнением (1,2%) и 190 лиц, составивших контроль (1,1%) [49].

Аналогичные результаты были получены финскими учеными A.Helin-Salmivaara и соавт. Их работа была основана на сопоставлении данных о приеме НПВП у 33 309 лиц, перенесших острый ИМ, и 138 949 здоровых людей. Оказалось, что прием кетопрофена фактически не увеличивал опасность развития сердечно-сосудистых катастроф (ОР 1,11). Соответствующий уровень риска для многих других популярных НПВП был существенно выше: он составил для диклофенака 1,35, для мелоксикама – 1,25 и для нимесулида – 1,69 [50].

Заключение

Таким образом, кетопрофен является универсальным анальгетиком, который может быть использован как для купирования острой боли, так и для длительного лечения хронических болевых синдромов. Его отличают хорошая переносимость и удобство применения. Широкий спектр лекарственных форм дает возмож-

ность подобрать дозу и метод использования препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации. Он не лишен определенных недостатков, основным из которых является характерное для всех н-НПВП («класс-специфический эффект») негативное влияние на ЖКТ. Однако эта проблема может быть решена путем учета факторов риска и назначения ИПП. С другой стороны, кетопрофен, с точки зрения современных подходов к оценке безопасного использования НПВП, имеет явное преимущество в сравнении с другими популярными препаратами этой лекарственной группы. Это низкий риск сердечно-сосудистых осложнений, что особенно важно при проведении длительной анальгетической терапии у лиц пожилого возраста, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательной системы.

Литература

1. Насонов Е.Л. *Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине)*. М.: Анко, 2000.
2. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации*. М.: ИМА-ИРЕСС, 2009.
3. Lain L. *Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? Rew Gastroenterol Dis 2004; 4: 33–41.*
4. Fries J, Kristen N, Benmet M et al. *The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 2433–40.*
5. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. *Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями. Науч.-практ. ревматол. 2005; 4: 34–8.*
6. Каратеев А.Е., Насонова В.А. *Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. Тер. архив. 2008; 5: 62–6.*
7. Simon D, Botting R, Hla T. *Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev 2004; 56: 387–437.*
8. Grosser T, Fries S, FitzGerald G. *Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest 2006; 16: 41.*
9. Hochman J, Shab N. *What Price Pain Relief? Circulation 2006; 113: 2868–70.*
10. Hermann M. *Cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Curr Rheumatol Rep 2009; 11 (1): 31–5.*
11. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. *Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2006; 18; 368 (9549): 1771–81.*
12. Wang P, Avorn J, Brookhart M et al. *Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension 2005; 46 (2): 273–9.*
13. Алексеева Л.И., Верткин А.Л., Иванов В.С. и др. *Остеоартроз в практике врача-терапевта. РМЖ. 2008; 16 (7): 476–81.*
14. Lanos 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.*
15. Ziegler S, Huscher D, Karberg K et al. *Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative arthritis Centers. ARD 2010; 69: 1803–8.*
16. Иммамединова Г.Р., Чичасова Н.В. *Вольтарен в практике ревматолога. РМЖ. 2007; 15 (26): 1987–91.*
17. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. *НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. РМЖ. 2006; 15: 1073–8.*
18. Brun J, Jones R. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the Scale of the problem. Am J Med 2001; 110: 12–3.*

19. Hollenz M, Stolte M, Leodolter A, Labenz J. NSAID-associated dyspepsia and ulcers: a prospective cohort study in primary care. *Dig Dis* 2006; 24 (1–2): 189–94.
20. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Корешков ГГ. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. *Науч.-практ. ревматол.* 2003; 5: 76–8.
21. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006; 296: 1633–44.
22. Fosbol E, Folke F, Jacobsen S et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 395–405.
23. Каратеев АЕ, Насонова ВА. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научн.-практ. ревматол.* 2004; 1: 34–7.
24. Banks A, Zimmerman H, Isshak K, Harter J. Diclofenak-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases report to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995; 22: 820–70.
25. 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.
26. Sanchez-Matienco D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clinical Therapeutics* 2006; 28 (8): 1123–32.
27. Veys E. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol Suppl* 1991; 90 (Suppl.): 1–44.
28. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62 (3): 172–88.
29. Moselli N, Cruto M, Massucco P et al. Long-term continuous subcutaneous infusion of ketoprofen combined with morphine: a safe and effective approach to cancer pain. *Clin J Pain* 2010; 26 (4): 267–74.
30. Kokki H, Kokki M. Dose-finding studies of ketoprofen in the management of fever in children: report on two randomized, single-blind, comparator-controlled, single-dose, multicentre, phase II studies. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (4): 251–8.
31. Kawai S, Ucbida E, Kondo M et al. Efficacy and safety of ketoprofen patch in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (10): 1171–9.
32. 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.
33. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/ketonal-duo.htm
34. Barden J, Derry S, McQuay H, Moore R. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007355.
35. Karvonen S, Salomäki T, Olkkola K. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30 (9): 703–6.
36. J Olson N, Otero A, Marrero I et al. Onset of analgesia for liquisol ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *Clin Pharmacol* 2001; 41 (11): 1238–47.
37. Dib M, Massiou H, Weber M et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002; 58 (11): 1660–5.
38. Altman R, Honig S, Levin J, Lightfoot R. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. *J Rheumatol* 1988; 15 (9): 1422–6.
39. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 83: 21–7.
40. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1991; 91: 27–36.
41. Dougados M, Bobier J, Jolchine I et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (1): 180–5.
42. Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez L et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–6.
43. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Gronroos J et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 923–32.
44. Чичасова Н.В., Иммамединова Г.Р., Каратеев АЕ. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Науч.-практ. ревматол.* 2001; 1: 47–52.
45. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. *РМЖ.* 2004; 12 (14): 844–7.
46. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Берснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека.* 2006; 6 (121).
47. Шмидт Е.И., Коган К.М., Белозерова И.В. Оценка эффективности кетоналаретард у больных остеоартрозом. *Науч.-практ. ревматол.* 2000; 2: 77–9.
48. Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 3): 85.
49. Solomon D, Glynn R, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–104.
50. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen 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 J* 2006; 27: 1657–63.

Мигрень и эрготы: от истории к современности

Ю.Э.Азимова, В.В.Осипова

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

История эрготамина насчитывает не одну сотню лет. Эрготамин является алкалоидом спорыньи, грибка *Claviceps purpurea* (спорынья пурпурная), а термин «эрготы» происходит от старофранцузского слова «argot» – петушиная шпора, которую напоминала колония гриба. В средние века в Европе нередким явлением было отравление ржаной мукой, зараженной спорыньей. Болезнь получила название «огонь Святого Антония» (Ignis Sager) [1] по имени Ордена Антонитов, монахи которого занимались уходом и лечением больных, в первую очередь, во время частых в то время эпидемий эрготизма (см. рисунок). В России, где с 1710 по 1909 г. было зарегистрировано 24 крупных эпидемии, болезнь называлась «ведьмина корча». В средние века были выделены две формы эрготизма: первая – так называемая гангренозная (ergotismus gangraenosus), проявляющаяся нарушениями трофики тканей в результате вазоконстрикции, вызванной непосредственно эрготамином. Вторая форма – судорожная (ergotismus convulsivus), проявляющаяся тонико-клоническими приступами, бредом и галлюцинациями, вызванными серотонинергическим эффектом другого алкалоида спорыньи – лизергиновой кислоты.

Причина эрготизма была открыта гораздо позже. В 1596 г. немецкий врач Венделин Тесиус одним из первых обнаружил связь между развитием эрготизма и употреблением муки, зараженной спорыньей, а грибковая природа спорыньи установлена Tullier в 1630 г. Врачами того времени уже был отмечен сосудосуживающий эффект эрготов, и зерна, зараженные спорыньей, стали использоваться при лечении астмы, подагры, ревматизма, язв, геморроя.

Первые рекомендации использования эрготов для лечения мигрени принадлежат Арману Труссо (1801–1867), который рекомендовал пациентам отвар из 6–12 зерен. Н.И.Ковалевский в своей монографии «Мигрень (Hemicrania)», вышедшей в 1897 г., обсуждает использование эрготина в купировании приступа мигрени. «Въ моментъ увлеченія физиологической теоріей мигрени набросились на примененіе эрготина в случаяхъ вазопаралитической мигрени и видели отъ употребленія этого средства въ данной форме большую пользу». Таким образом, эффективность эрготов при мигрени была обнаружена эмпирически, однако в начале XX в. появились первые исследования механизма действия эрготина.

Механизм действия эрготамина: более 100 лет исследований

В 1906 г. нобелевский лауреат сэр Генри Дейл [2] впервые показал, что экстракт спорыньи подавляет эффект адреналина в отношении сократимости внутренних органов, и эрготы нашли широкое применение в акушерской практике [3]. Тем не менее, использование эрготов для лечения мигрени было ограничено побочными эффектами, так как экстракт спорыньи содержал несколько типов алкалоидов. В 1918 г. Артур Стоул выделил кристаллический эрготамин из экстракта спорыньи, очищенный от других алкалоидов, и первый препарат эрготамина получил название Gynergen.

Изучение фармакологических эффектов эрготамина совпало с развитием сосудистой теории мигрени, согласно которой предполагалось, что в развитии при-

ступа ключевую роль играет вазоспазм. Учитывая адренолитический эффект эрготамина и обсуждаемый в то время симпатотонический механизм развития мигренозного приступа, Maier [2] в 1925 г. провел первое успешное клиническое исследование эрготамина в купировании приступа мигрени. В 1928 г. Trautmann подтвердил полученные результаты, используя плацебо-контроль. При помощи эрготамина были проведены и фундаментальные исследования патогенеза мигрени, которые легли в основу сосудистой теории Graham и Wolf. Согласно сосудистой теории полагали, что во время приступа мигрени происходит вазоконстрикция церебральных артерий, а затем реактивная вазодилатация экстракраниальных артерий, при этом эрготамин снижал пульсацию височной артерии, что коррелировало со снижением интенсивности боли. Позднее эта точка зрения была опровергнута Brazil и Friedman, которые показали, что эрготамин может как уменьшать, так и увеличивать пульсацию височной артерии, что связано не с тонусом сосудистой стенки, а с уровнем кровотока. В 1972 г. в исследованиях, проведенных Saxena, было показано, что эрготамин по механизму действия является селективным констриктором кра-ниальных артерий.

В настоящее время доказано, что эффективность эрготамина, как и триптанов, связана прежде всего с воздействием на серотониновые (5HT) рецепторы. Эрготамин является неселективным агонистом 5HT_{1A}, 1B, 1D, 1F-рецепторов, при этом сродство эрготамина тартрата к агонистом 5HT_{1B/1D}-рецепторам в 2 раза выше, чем триптанов [3]. Агонизм постсинаптических 5HT_{1B}-рецепторов вызывает сокращение интракраниальных экстракраниальных артерий оболочек мозга,

Маттиас Грюневальд. Большой «антониевым огнем» – деталь нижней части правой створки Изенгеймского алтаря. Предположительно 1506–1515 гг. Сейчас находится в музее Унтерлинден, Кольмар (Франция).



продуцирующих болевые ощущения во время мигренозного приступа. Кроме этого, воздействие эрготаминна на 5HT_{1B}-рецепторы, расположенные в стволе головного мозга, приводит к ингибированию центральной сенситизации во время атаки [4]. Агонизм пресинаптических 5HT_{1D}-рецепторов препятствует выделению вазоактивных нейропептидов из окончаний тройничного нерва, а также подавляет ноцицептивную нейротрансмиссию на уровне хвостатого ядра тройничного нерва и активность ядра одиночного такта, что уменьшает тошноту и рвоту. Таким образом, серотонинергический эффект эрготаминна заключается в уменьшении вазодилатации, подавлении нейрогенного воспаления, ингибировании ноцицептивной нейротрансмиссии и снижении активности структур головного мозга, ответственных за развитие сопутствующих симптомов. Эрготамин также является агонистом α -адренорецепторов и дофаминовых D₂-рецепторов, хотя полагается, что именно аффинитетом к данным подтипам рецепторов обуславливается развитие нежелательных явлений.

Другой представитель группы эрготов, дигидроэрготамин, был синтезирован в 1943 г. Поскольку в соответствии с васкулярной теорией мигрени полагалось, что действие эрготаминна реализуется через α -адренорецепторы, а дигидроэрготамин обладает большим аффинитетом к адренорецепторам, то ожидалась большая эффективность дигидроэрготаминна по сравнению с эрготаминном. Тем не менее, клинические исследования показали, что, несмотря на то, что дигидроэрготамин оказался эффективен для купирования приступа мигрени, требовалась большая его доза по сравнению с эрготаминном. Более слабый вазоконстрикторный эффект дигидроэрготаминна позволил использовать его в качестве профилактического средства для терапии мигрени, что было доказано в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [4].

Изучение эффективности эрготаминна

Поскольку эрготамин был признан классическим, стандартным противомигренозным препаратом, то за период с 1970 по 1989 г. было проведено лишь несколько контролируемых исследований с его участием. Особенностью эрготаминна является его критическая биодоступность при пероральном приеме, составляющая около 1%. Исходя из этого факта, эффективные препараты эрготаминна выпускаются или в пероральной форме (свечи, назальные спреи, ампулы с раствором), или в комбинации с другими средствами, усиливающими всасывание эрготаминна (кофеин, противорвотные средства). Эффективность перорального эрготаминна в купировании приступа мигрени доказана в пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [3]. Поскольку в этих исследованиях оценивались различные показатели эффективности и использовались разные дозы эрготаминна, метаанализ этих исследований не проводился. В трех исследованиях было показано превосходство эрготаминна над ацетилсалициловой кислотой [4]. В трех – изучалась эффективность эрготаминна в комбинации с кофеином. Было показано, что эффективность комбинации эрготаминна и кофеина в отношении скорости наступления эффекта ниже, чем у суматриптана в дозе 100 мг, ризатриптана в дозе 10 мг и элетриптана в дозе 40 мг, однако возврат головной боли при использовании эрготаминна наступает достоверно реже, чем при использовании указанных триптанов [2], что является важным фактором у пациентов с длительными приступами. Эффективность перорального эрготаминна в сочетании с кофеином сопоставима с дигидроэрготаминном в форме назального спрея и напроксеном [4]. В связи с тем, что терапевтическая концентрация препарата в плазме достигается

достаточно быстро, ректальные свечи с эрготаминном обладают еще большим эффектом (купирование головной боли наступало у 73% пациентов, использовавших эрготамин, и у 63% пациентов, использовавших суматриптан). Поэтому эта лекарственная форма рекомендована пациентам с быстрым нарастанием интенсивности головной боли во время приступа, а также при выраженной тошноте и рвоте. С появлением триптанов – высокоэффективных специфических противомигренозных средств – и до настоящего времени эрготамин остается препаратом 2-й линии в терапии приступов мигрени.

Эрготы в лечении мигрени: настоящее и будущее

Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с наиболее распространенными формами головной боли [5] эрготаминна тартрат наряду с триптанами является препаратом «второго шага» после простых анальгетиков для купирования приступа мигрени. Как и другие препараты для купирования мигрени, эрготамин способен вызывать медикаментозно-индуцированную (абузусную) головную боль (МИГБ) и хронификацию цефалгии, поэтому рекомендуемая кратность приема должна составлять не более 2 дней в неделю с перерывом не менее 4 дней. Исключением может быть использование эрготаминна в течение нескольких дней подряд при менструальной мигрени или при мигренозном статусе. Несмотря на то, что злоупотребление эрготаминном достаточно часто приводит к развитию МИГБ, эрготаминсодержащие препараты могут быть эффективной альтернативой для пациентов, уже имеющих триптановый абюзус и абюзус от избыточного применения анальгетиков. Так, при лечении МИГБ пациентам необходимо полностью отказаться от приема триптанов и анальгетиков, и в данной ситуации единственным классом средств, которыми разрешено купировать головную боль, остаются препараты эрготаминна. В настоящее время в европейских странах парентеральная форма эрготаминна используется в практике скорой помощи для купирования мигренозного статуса, длительных, тяжелых приступов и приступов, резистентных к другим видам терапии [1].

Одним из эффективных пероральных форм эрготаминна является комбинированный препарат Номигрен, содержащий 0,75 мг эрготаминна тартрата, 80 мг кофеина, 200 мг пропифеназона, 20 мг меклоксаминна цитрата и 25 мг камилофина хлорида. Состав препарата был разработан для достижения максимальной эффективности лекарственного средства при его хорошей переносимости. Так, обезболивающее действие эрготаминна усилено анальгетиком пропифеназоном, а добавление кофеина, усиливающего всасывание эрготаминна, мелоксаминна, обладающего свойствами антиэметика, и камилофина, являющегося синтетическим холиноблокатором, улучшает всасывание активных компонентов. Следует отметить, что наличие дополнительных компонентов препарата позволило уменьшить дозу эрготаминна тартрата до 0,75 мг, что существенно уменьшает риск нежелательных явлений. Это подтверждает тот факт, что в проведенных исследованиях даже при продолжительном приеме Номигрена не было зафиксировано случаев эрготизма [6, 7].

Эффективность Номигрена доказана рядом клинических исследований. Проведенное многоцентровое рандомизированное исследование клинической эффективности Номигрена [8] подтвердило эффективность и хорошую переносимость данного лекарственного средства. В исследование был включен 401 пациент с мигренью. В 80% случаев цефалгия

сопровождалась тошнотой и рвотой, в 51% случаев приступы мигрени продолжались более 6 ч. Применение Номигрена было эффективным у 91,6% пациентов; у 70% больных головная боль была купирована полностью или значительно уменьшалась ее выраженность и продолжительность; у 21% пациентов произошло умеренное снижение интенсивности головной боли и продолжительности приступа.

В исследовании Т.С.Мищенко и соавт. [7] изучалась эффективность Номигрена в купировании приступа мигрени. Пациентам рекомендовали прием 1 таблетки препарата в начале атаки. Было показано, что полное купирование боли или ее значительное уменьшение отмечалось у 86% пациентов. В другом исследовании [6] прием Номигрена позволял купировать или значительно уменьшить выраженность цефалгии у 73,5% пациентов. Номигрен оказался неэффективным у 6% пациентов, при этом предикторами более низкой эффективности было наличие эмоционально-аффективных нарушений и выраженного напряжения перикраниальных мышц.

Таким образом, роль препаратов эрготамина в лечении мигрени в настоящее время активно пересматривается. Эрготаминсодержащие препараты могут использоваться при тяжелых продолжительных мигренозных приступах с выраженными сопутствующими симптомами, прежде всего тошнотой и рвотой. Пролонгированный эффект эрготамина позволяет использовать препарат у пациентов с возвратом головной боли и при менструальной мигрени, когда приступ может длиться несколько суток [9, 10]. Препараты эрготамина могут быть также рекомендованы пациентам с мигренью, злоупотребляющим анальгетиками или имеющим триптановый абюзус, для купирования приступов как в период отмены препаратов, вызвавших МИГБ, так и в последующем. Поскольку эрготамина тартрат имеет больший аффинитет к $5_{HT1B/1D}$ -рецепторам, чем триптаны, то эрготаминсодержащие препараты могут быть рекомендованы пациентам с недостаточной эффективностью триптанов.

Преимуществами современных эрготаминсодержащих средств являются, с одной стороны, доступность парентеральных и комбинированных лекарственных форм, компоненты которых позволяют значительно увеличить биодоступность эрготамина (Номигрен), с другой – оптимизация дозы эрготамина, что существенно сни-

жает риск эрготизма даже при длительном применении этих препаратов.

Литература

1. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia* 2008; 28: 877–86.
3. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in the treatment of migraine and headache. *Headache* 2010; 50: 1353–61.
4. Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache* 2003; 43: 144–66.
5. Стайнер Т.Дж. и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей. Пер. с англ. Под. ред. В.В.Осиповой,

Т.Г.Вознесенской, Г.Р.Табеевой. М.: ОГИ. Рекламная продукция, 2010.

6. Григорова И.А., Леценко О.К. Номигрен в структуре патогенетического лечения мигрени и мигренозного приступа. *Буковинський Медичний Вісник*. 2005; 3: 17–22.

7. Мищенко Т.С., Ремяняк И.В. Современные подходы к диагностике и лечению мигрени. Номигрен в патогенетической терапии мигрени. *Украинский вестник психоневрологии*. 2004; 2: 46–54.

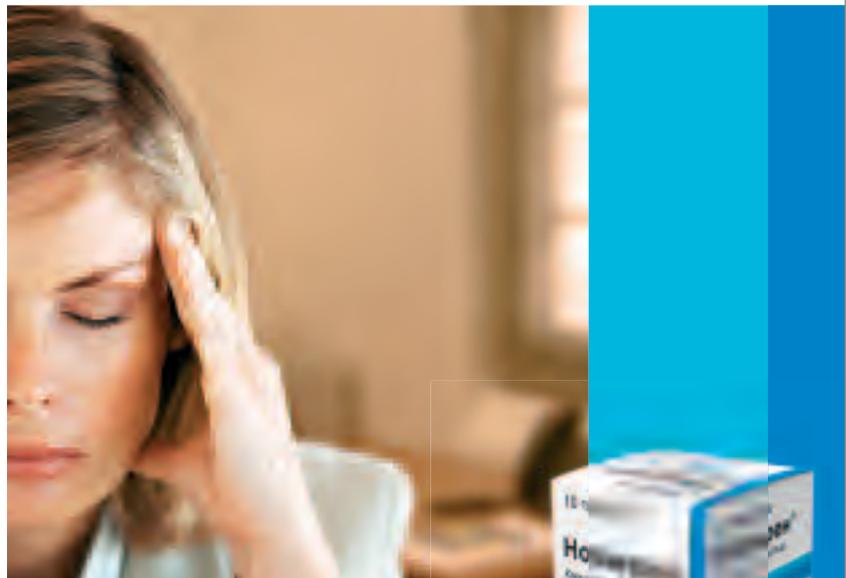
8. Drees-Kulow ML. Experiences with a migraine compound in medical practice. A multicenter study with Avamigran. *ZFA (Stuttgart)* 1983; 59: 215–8.

9. Данилов А.Б., Коржавина В.В. Современные подходы к лечению пациентов с мигренью. РМЖ.

10. Allais G, Castagnoli Gabellari I et al. Menstrual migraine: clinical and therapeutic aspects. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1105–20.

Номигрен®

единственный антимигренозный препарат с уникальной комбинацией активных компонентов



- ✓ Выраженный обезболивающий эффект через 30 минут после приема
- ✓ Воздействие на все симптомы мигрени, не только на боль, но и на тошноту, рвоту, светобоязнь
- ✓ Эффективность за счет тройного механизма действия
- ✓ Достоверное снижение частоты и тяжести мигренозных приступов*



Купирующий анксиолитический эффект препаратов растительного происхождения в общей медицинской сети

В.Э.Медведев
Российский университет дружбы народов, Москва

Результаты научных исследований и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что своевременное выявление начальных (субсиндромальных) симптомов тревоги позволяет улучшить социальную адаптацию пациентов, уменьшить риск развития или прогрессирования не только психической, но и психосоматической патологии [12, 14, 16].

На современном этапе развития психофармакотерапии для купирования тревожных расстройств у больных общей медицинской сети наиболее часто назначаются анксиолитики бензодиазепинового ряда. Однако даже однократное применение бензодиазепиновых транквилизаторов зачастую осложняется рядом нежелательных эффектов: симптомами поведенческой токсичности (сонливость, замедление когнитивных процессов, снижение остроты реакций, внимания и памяти), угнетением дыхательного центра, снижением сократимости миокарда, взаимодействием с симпатотропными средствами (α -адреномиметиками, α - и β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, производными метилксантина и др.) [12, 23]. В связи с этим эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют перед назначением препаратов этого ряда рассмотреть возможности альтернативной терапии (небензодиазепиновые анксиолитики, препараты растительного происхождения).

Одним из наиболее эффективных и безопасных альтернативных способов терапии субсиндромальных тревожных расстройств является использование растительных успокаивающих средств на основе валерианы, мелиссы, пассифлоры, душицы, вереска либо пустырника [2]. Растительные лекарственные препараты

имеют ряд преимуществ (меньшая частота нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий) перед транквилизаторами небензодиазепинового ряда [6, 7].

Представителем данного класса лекарственных средств является комбинированный растительный препарат Персен форте, состоящий из экстрактов валерианы лекарственной, мелиссы и мяты перечной.

Отсутствие в Персене форте веществ, являющихся продуктами химического синтеза, а также этанола определяет основные преимущества препарата при его использовании у широкого круга пациентов детского и старшего возраста [5, 7, 8, 15].

Эффективность Персена форте для лечения хронических тревожных расстройств субсиндромального уровня, изолированных фобий, отдельных симптомов тревоги (в том числе маскированных вегетативной дисфункцией), а также у соматических больных в амбулаторных и стационарных условиях проверена как в свободной клинической практике [18, 21, 24, 26], так и в клиничко-экспериментальных работах [1, 10, 13, 22].

С 1980 г. за рубежом проведено более 300 исследований, посвященных эффективности применения в клинической практике лекарственных средств на основе растительных компонентов. По результатам проведенного анализа препараты, содержащие валериану, включены в число фитосредств, использование которых достоверно обосновано [25].

Также показано, что используемая в Персене форте комбинация фитосредств успешнее нивелирует симптомы лабораторно-индуцированного стресса, чем каждое средство в отдельности [9, 21], и в равной мере подавляет как психические, так и соматические (вегетативные) симптомы тревоги [2, 3]. Однако до настоящего

Таблица 1. Шкала тяжести психосоциальных стрессов для взрослых [4]

Выраженность психотравмирующего воздействия	Примеры острых психотравм (продолжительность менее 6 мес)	Примеры хронических психотравм* (продолжительность более 6 мес)
Слабая	разрыв с возлюбленным/ой, начало или окончание учебы в школе, вузе, отъезд ребенка из дома	конфликты в семье, неудовлетворенность работой, проживание в районе с высокой преступностью
Умеренная	заклучение брака, разлука с супругом, потеря работы/уход на пенсию, аборт	разногласия в браке, серьезные финансовые затруднения, плохие отношения с начальством, воспитание ребенка в одиночку
Тяжелая	развод, рождение ребенка	безработица, бедность
Чрезмерно тяжелая	смерть супруга, постановка диагноза серьезного соматического заболевания, жертва насилия	наличие серьезного хронического заболевания, хроническое серьезное заболевание ребенка, физическая или сексуальная неполноценность
Катастрофическая	смерть ребенка, самоубийство супруга, разорение в результате стихийного бедствия	нахождение в плену или в заложниках, пребывание в местах заключения

*Пациентов, находящихся в ситуации хронической психотравмы, в исследование не включали.

Из-за стресса перестаете быть собой?

времени отсутствуют работы, посвященные изучению купирующего анксиолитического эффекта Персена форте в реальной клинической практике.

Целью проведенного на базе поликлинического отделения ГКБ №71 (Москва) открытого неконтролируемого психофармакотерапевтического исследования являлось изучение наблюдения эффективности Персена форте при купировании симптомов тревоги легкой и умеренной тяжести.

Материалы и методы

Основными методами наблюдения были избраны клинико-психопатологический, психометрический, статистический.

Для верификации наступления анксиолитического действия препарата до приема и спустя 1 ч после приема Персена форте проводился осмотр пациента психиатром и заполнение валидизированных опросников и шкал: самооценки уровня тревоги Спилбергера, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы общего клинического впечатления (CGI).

Для оценки тяжести психоэмоционального (стрессогенного) фактора использовалась шкала тяжести психосоциальных стрессов для взрослых (табл. 1).

Статистический анализ выполнялся с помощью программы Statistica 13.0.

В исследование **включали** пациентов обоего пола в возрасте 18–45 лет, давших информированное согласие на участие в наблюдении, психическое состояние которых на момент осмотра психиатром соответствовало диагностическим критериям МКБ-10 для легких или умеренных тревожных расстройств и расстройств приспособительных реакций.

В исследование **не включали** больных с признаками вялотекущего или манифестного эндогенного психоза (шизофрения, шизоаффективный/аффективный психоз) или иных психопатологических расстройств, не предусмотренных критериями включения; имеющих тяжелую сопутствующую соматическую патологию в стадии обострения, злокачественные новообразования, болезни центральной нервной системы, органическую недостаточность; нестабильное соматическое состояние; страдающих алкоголизмом/наркоманией; участвовавших в других клинических (фармакологических) исследованиях или принимавших по назначению врача какие-либо психотропные препараты за 4 недели и менее до включения в настоящее исследование; беременных или кормящих грудью.

Персен форте принимали 1 раз в сутки в дозе 350 мг активных веществ (2 капсулы). Сопутствующая психотропная терапия исключалась.

Критериями эффективности препарата (наличие купирующего анксиолитического эффекта) и отнесения пациентов к числу респондеров считались выраженность общего терапевтического эффекта (по CGI и ВАШ), а также степень редукции психопатологических симптомов (на 50% и более от исходных значений) по подшкале ситуационной (реактивной) тревоги опросника Спилбергера.

Характеристика выборки

В соответствии с протоколом исследования в выборку были включены 70 пациентов обоего пола. Средний возраст пациентов составил 37,1±4,6 года. Основные социально-демографические характеристики пациентов приведены в табл. 2.

Представленные данные указывают на то, что большинство пациентов в полном объеме сохраняют трудоспособность и имеют стабильный семейный статус. Неработающие пациенты являлись домохозяйками в 12 (17,1%) случаях наблюдений, пенсионерами по трудовому стажу – в 2 (2,9%) случаях наблюдения. Инвалидов по психическому или соматическому заболеванию не выявлено.



- **НАТУРАЛЬНОЕ УСПОКОИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО**
- **ПОМОГАЕТ БЫСТРО СНЯТЬ СИМПТОМЫ СТРЕССА¹**
- **НЕ ВЫЗЫВАЕТ ПРИВЫКАНИЯ²**
И НЕ СНИЖАЕТ КОНЦЕНТРАЦИЮ ВНИМАНИЯ³

Персен® – быстрая помощь при стрессе

¹ По оценке пациентов, принимавших участие в исследовании мнения потребителей. Исследование было произведено компанией GfK в январе 2009 г. на выборке 550 человек.

² Живолупов С.А., Диагностика и коррекция нервно-психических нарушений у неврологических больных. Медицинский Вестник – № 38 (465)

³ Медведев В.Э., Тактика ведения пациента с тревожными расстройствами в амбулаторной практике. Consilium Medicum – 2007; 9(8), 94-95

a Novartis company

 **SANDOZ**

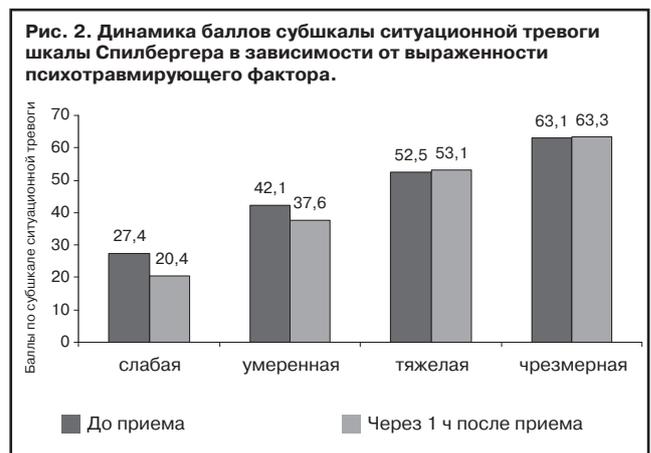
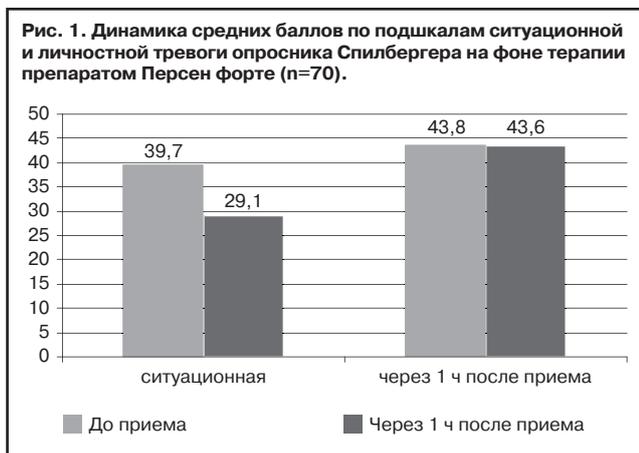
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Таблица 2. Социально-демографическая характеристика выборки (n=70)

Характеристика		абс.	%
Пол	мужчины	18	25,7
	женщины	52	74,3
Профессиональный статус	работают/учатся	56	80,0
	иждивенцы	14	20,0
Семейный статус	в браке	39	55,7
	одинокие/разведены	21	44,3

Таблица 3. Психопатологические расстройства в выборке (n=70)

Психопатологическое расстройство	абс.	%
Тревожные и фобические расстройства F40.8, F40.9, F41.3, F41.8, F41.9	24	34,3
Острая реакция на стресс F43.0	12	17,1
Расстройство приспособительных реакций F43.22	18	25,7
Реакции на тяжелый стресс F43.8, F43.9	8	11,4
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы F45.30F45.34, F45.38, F45.39	5	7,1
Неврастения F48.0	3	4,4
Всего	70	100



Анализ анамнестических данных и психического состояния пациентов позволил установить, что у всех больных на момент включения в исследование тревожная симптоматика реализовалась в рамках манифестации/экзацербации различных психопатологических расстройств (табл. 3).

Указанные психопатологические расстройства развивались на фоне аномалий личности (акцентуация, расстройство истерического – 25 (35,7%) наблюдений, тревожного – 23 (32,9%), ананкастического – 15 (21,4%), гипертимного – 3 (4,3%), шизоидного – 2 (2,9%) наблюдения, зависимого и паранойяльного типов – по 1 (1,4%) наблюдению.

Длительность представленных в группах психопатологических расстройств варьировала от 2 до 42 дней (средняя длительность актуального психопатологического состояния 14,4±1,1 дня).

Оценка патогенных факторов в изученной выборке свидетельствует о связи тревожных состояний, составивших предмет исследования, с психотравмирующими ситуациями. Превалировало эмоционально неблагоприятное воздействие субъективно значимых психотравмирующих ситуаций, обусловленных нестабильностью в сфере профессиональной трудовой деятельности – 32 (45,7%) наблюдения или семейными неурядицами – 21 (30%) наблюдение, а также течением актуального соматического заболевания – 17 (24,3%) наблюдений. Распределение больных по выраженности

сти и продолжительности актуальной психотравмы отражено в табл. 4, 5.

В изученной выборке больных актуальная тревожная симптоматика была обусловлена преимущественно слабыми или умеренными психотравмирующими воздействиями (90%), продолжающимися 821 день (58,6%).

Результаты наблюдения

В соответствии с дизайном исследования прием Персена форте в дозе 350 мг активных веществ (2 капсулы) осуществлялся однократно.

При оценке заполненного пациентами опросника Спилбергера получены данные о влиянии Персена форте на уровень ситуационной и личностной тревоги.

На фоне однократного приема препарата через 60 мин снижение общего среднего балла зафиксировано у 64 (91,4%) пациентов, у 6 (8,6%) пациентов выраженность тревоги усилилась.

При этом суммарный средний балл **ситуационной** тревоги снижается на 26,7% (с 39,7 до 29,1, $p<0,001$). Редукция ситуационной тревоги на 50% и более отмечается у 30 (42,9%) пациентов. У 11 (15,7%) пациентов снижение выраженности ситуационной тревоги происходит более чем на 25%.

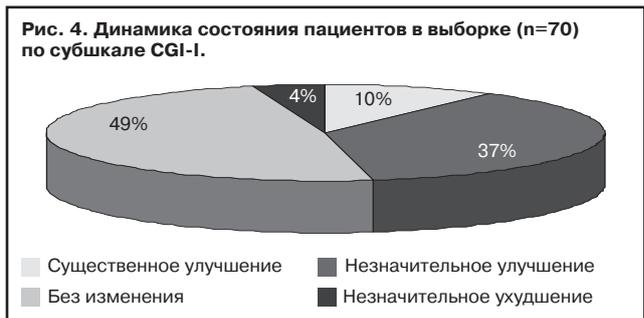
Уровень **личностной**, обусловленной конституциональными чертами тревоги значительно не уменьшается (разница 4,6%, рис. 1).

Таблица 4. Тяжесть психогенных стрессовых факторов в выборке (n=70)

Выраженность психотравмирующего воздействия	Количество пациентов	
	абс.	%
Слабая	39	55,7
Умеренная	24	34,3
Тяжелая	5	7,1
Чрезмерно тяжелая	2	2,9
Катастрофическая	0	0
Всего	70	100

Таблица 5. Длительность острой психотравмы в выборке (n=70)

Длительность, дни	Количество пациентов	
	абс.	%
2–7	4	5,7
8–14	20	28,6
15–21	21	30,0
22–28	12	17,1
29–35	7	10,0
35–42	6	8,6
Всего	70	100



Полученные данные соответствуют представлениям о том, что у пациентов с высоким уровнем конституционально обусловленной тревоги колебания выраженности реактивной тревоги регистрируются часто [11].

При анализе ответов на вопросы шкалы Спилбергера для оценки ситуационной тревоги наилучшая динамика (частота выбора ответа, отражающего снижение выраженности тревоги) фиксируется по пунктам: 1) «я спокоен» – 46 (65,7%) наблюдений; 2) «мне ничего не угрожает» – 37 (52,9%) наблюдений; 3) «я нахожусь в напряжении» – 41 (58,6%) наблюдение; 9) «я встревожен» – 49 (70%) наблюдений; 12) «я нервничаю» – 51 (72,9%) наблюдение; 13) «я не нахожу себе места» – 35 (50%) наблюдений; 14) «я взвинчен» – 29 (41,4%) наблюдений; 15) «я не чувствую скованности, напряжения» – 40 (57,1%) наблюдений; 17) «я озабочен» – 34 (48,6%) наблюдения.

Анализ конституциональных личностных аномалий (расстройств/акцентуации) среди пациентов-респондеров выявил преобладание истерических (17 наблюдений) и тревожных (13 наблюдений) черт.

Распределение пациентов-респондеров по степени снижения уровня ситуационной тревоги, а также выраженности и длительности психотравмы указывает на большую эффективность Персена форте для купирования симптомов тревоги, развивающихся в ответ на слабую или умеренную психотравму (среди 30 пациентов-респондеров – снижение среднего балла ситуационной тревоги на 76,4%; $p < 0,0001$, рис. 2), длящуюся от

2 до 28 дней (среди 30 пациентов-респондеров – снижение среднего балла ситуационной тревоги на 69,5%; $p < 0,0001$).

Доля пациентов-респондеров по установленным в исследовании критериям (улучшение на 50% по балльной оценке психометрических шкал) составляет 36 (51,4%) наблюдений по ВАШ. При этом увеличение среднего балла среди респондеров составляет 56% (с 4,1 до 6,4; $p < 0,0001$) и 18,2% (с 4,4 до 5,2) в группе нонреспондеров (рис. 3).

Более высокий исходный средний балл по ВАШ в группе нонреспондеров (4,4 против 4,1) косвенно указывает на более выраженную в субъективном восприятии пациента тяжесть психотравмы.

Распределение пациентов-респондеров по степени снижения среднего балла по ВАШ и выраженности и длительности психотравмы также указывает на большую эффективность Персена форте для купирования симптомов тревоги, развивающихся в ответ на слабую или умеренную психотравму, длящуюся от 2 до 14 дней.

Согласно данным субшкалы CGI-I спустя 1 ч после однократного приема препарата существенное улучшение регистрируется у 7 пациентов, незначительное улучшение – у 26, незначительное ухудшение – у 3, отсутствие динамики (без перемен) – у 34 (рис. 4).

По субшкале CGI-S динамики исходного состояния: «слабо выраженная психическая патология» – 44 (62,9%) наблюдения, «пограничное психическое состояние» – 26 (37,1%) наблюдений – у больных не отмечено.

Переносимость Персена форте была хорошей. Связанных с препаратом нежелательных явлений не отмечалось.

Заключение

В ходе исследования установлено, что клинически значимый (уменьшение на 50% и более) купирующий анксиолитических эффект Персена форте при однократном приеме в общей дозе 350 мг отмечается у 42,9% пациентов с преобладанием патохарактерологических истерических и тревожных черт, страдающих гетерогенными тревожными расстройствами, развившимися на фоне острой психотравмирующей ситуации преимущественно слабой или умеренной выраженности длительностью от 2 до 28 дней. Персен форте показал себя в качестве средства, способного быстро улучшать самочувствие пациентов, достоверно снижая уровень ситуационной тревоги в течение 60 мин после приема.

Результаты исследования указывают на возможность применения Персена форте для купирования субсиндромальных легких и умеренных симптомов тревоги у указанного контингента больных на допсихофармакотерапевтическом этапе лечения.

Литература

1. Авдеева Т., Кинкулькина М. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных расстройств. *Врач*. 2008; 11: 49–52.
2. Вознесенская Т.Г., Федотова А.В., Фокина Н.М. Персен форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом. *Медицинское лечение нервных болезней*. М., 2006.
3. Гончарова Т.А. *Энциклопедия лекарственных растений*. М.: 1997.
4. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. *Клиническая психиатрия*. В 2 т. Т. 1. Пер с англ. М.: Медицина, 1994.
5. Мальмберг С.А., Огурицова Е.А. Опыт применения препарата Персен при субпороговых расстройствах тревожного спектра у подростков. *РМЖ*. 2008; 16 (12): 1728–34.
6. Медведев В.Е. Терапия тревожных расстройств не психотропными средствами в амбулаторной практике. *Справочник поликлинического врача*. 2007; 12: 50–3.
7. Медведев В.Э. Перспективы использования растительных анксиолитиков в терапии тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Cons. Med.* 2010; 2 (12): 72–6.
8. Пекониди А.В., Вострокнутов Н.В. Применение Персена при психосоматических расстройствах у детей. *Врач*. 2009; 7: 54–6.

9. Полякова М.Я. *Лекарственные растения*. Варишава. 1986.
10. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна. *Фарматека*. 2008; 8: 27–30.
11. Смуглевич А.Б. *Психопатология личности и коморбидных расстройств*. М., 2009.
12. Смуглевич А., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. *Психокардиология*. М., 2005.
13. Соловьева Э.Ю. Диагностика и лечение тревожных расстройств врачом общей практики. *Справочник поликлинического врача*. 2008; 6: 43–7.
14. Соловьева Э.Ю. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство в общей медицинской практике. *Cons. Med.* 2009; 11: 37–42.
15. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. Беспокойные дети и применение препаратов растительного происхождения. *Лечащий врач*. 2007; 8: 12.
16. Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю., Попова Е.А. и др. Психические расстройства на разных этапах течения фибрилляции предсердий. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007; 4: 104.
17. Турищев С.Н. *Фитотерапия. Уч. пособие для студентов высших мед. учебн. заведений*. М.: Академия. 2003.
18. Bhattacharyya D, Jana U, Debnath PK et al. Initial exploratory observational pharmacology of *Valeriana wallichii* on stress management: a clinical report. *Nepal Med Coll J* 2007; 9 (1): 369.
19. Bliwise DL, Ansari FP. Insomnia Associated with Valerian and Melatonin Usage in the 2002. *National Health Interview Survey Sleep* 2007; 30 (7): 881–4.
20. Donath F, Quispe S, Diefenbach K et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33 (2): 47–53.
21. Kennedy DO, Little W, Haskell CF et al. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res* 2006; 20 (2): 96–102.
22. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD004515.
23. Pomerantz J. Risk Versus Benefit of Benzodiazepines. *Psychiatric Times* 2007; 24 (7).
24. Schumacher B, Scholle S, Holzl J et al. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors. *J Nat Prod* 2002; 65: 1479–85.
25. Wagner H. *Phytomedicine research in Germany. Environ health perspect* 1999; 107: 779–819.
26. Wheatley D. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16 (4): 353–6.

————— * —————

Повышение приверженности лечению пациентов с болевыми синдромами: выбор нестероидного противовоспалительного препарата

Ал.Б.Данилов, О.Р.Добрушина
Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Один из самых быстрых и доступных способов облегчения болевого синдрома – применение лекарственных препаратов в виде таблеток или инъекций. На сегодняшний день в распоряжении врачей имеется несколько классов препаратов с доказанной эффективностью при боли: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, опиоиды, центральные миорелаксанты, противосудорожные средства, антидепрессанты, агонисты α_2 -адренорецепторов, а также препараты для местного применения. При использовании некоторых фармацевтических средств лечения боли, прежде всего опиоидов, возникают проблемы развития устойчивости, зависимости, привыкания и злоупотребления. Помимо этих серьезных физиологических и поведенческих синдромов возможны другие побочные эффекты, например седативное действие (опиоиды, центральные миорелаксанты, антидепрессанты), токсическое влияние на функцию печени и почек или угнетение функции костного мозга, которые ограничивают применение препаратов для долгосрочного контроля над болью.

Несмотря на разнообразие доступных лекарственных средств, основу лечения таких распространенных синдромов, как головная боль, боль в спине, суставно-мышечная боль, боль, связанная с травмой или хирургическим вмешательством, составляют НПВП. В целом этот класс препаратов отличает высокая безопасность и хорошая переносимость. У НПВП отсутствуют нежелательное воздействие на психические функции (развитие сонливости, снижение скорости реакции и др.). В отличие от опиоидов – нет проблемы развития лекарственной зависимости. Однако вследствие широкого назначения врачами, а также безрецептурного отпуска НПВП занимают лидирующее место среди причин нежелательных последствий фармакотерапии. Наиболее часто встречаются гастроэнтерологические и аллергические побочные реакции – НПВП-ассоциированная гастропатия и «аспириновая» астма [1].

Нежелательные действия препаратов клинически значимы даже в том случае, если они не являются угрожающими для жизни и здоровья пациента, поскольку плохая переносимость фармакотерапии приводит к снижению приверженности лечению. Фактор приверженности лечению нередко упускают из виду при проведении клинических исследований и составлении рекомендаций, делая основной смысловой акцент на эффективности препарата. Между тем, результаты лечения определяются как эффективностью применяемого препарата, так и приверженностью больных лечению. Установлено, что 1/2 пациентов, которым назначают препараты для постоянного приема, через 3 мес самостоятельно прекращают назначенное лечение, в большинстве случаев из-за побочных эффектов терапии.

Один из путей повышения приверженности больных лечению – выбор удобных в применении и хорошо переносимых препаратов. Среди НПВП на такую роль

могут претендовать коксибы – селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа, при использовании которых реже встречаются характерные для НПВП побочные эффекты [2]. Недавно в России стал доступен один из самых современных НПВП – эторикоксиб (Аркоксиа), который помимо низкого гастроэнтерологического риска отличает удобный фармакокинетический профиль.

В настоящее время вопрос о нише коксибов, в частности эторикоксиба, в лечении болевых синдромов остается открытым. Не преждевременно ли переходить на новые НПВП взамен проверенных временем неселективных ингибиторов ЦОГ? Имеют ли клиническое значение их потенциальные преимущества? Не несут ли новые, менее исследованные препараты скрытые риски? Для ответа на эти вопросы рассмотрим давно известные факты о НПВП и результаты появившихся в последнее время исследований самых современных их представителей.

Общая характеристика НПВП

Обезболивающее действие НПВП обусловлено в первую очередь угнетением ЦОГ – фермента, ускоряющего образование медиаторов воспаления и боли простагландинов. Уменьшение уровня простагландинов приводит к снижению интенсивности раздражения болевых рецепторов [3]. Другие периферические эффекты НПВП включают прямую блокаду повышенной болевой чувствительности в спинном мозге [4] и предупреждение высвобождения некоторых воспалительных медиаторов из лейкоцитов [5]. ЦОГ существует в виде 2 изоформ. ЦОГ-1 участвует в процессе свертывания крови и защите желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в то время как ЦОГ-2 опосредует боль и воспаление.

Эффективность НПВП доказана при синдромах, связанных с воспалительными процессами, например при ревматоидном артрите или остеоартрите, а также при головной боли, боли в спине, травматической и послеоперационной боли. При хронических болевых синдромах центрального или периферического происхождения эффективность НПВП сомнительна, и они вообще неэффективны при хронических болевых синдромах, включающих вторичные симптомы эмоционального дистресса.

При использовании НПВП исключены такие серьезные нежелательные явления, как зависимость и привыкание. Среди побочных эффектов наибольшее клиническое значение имеет воздействие на ЖКТ. Раздражение желудка, нижнего отдела пищевода и толстой кишки вызывают симптомы диспепсии, изжогу, диарею; терапия НПВП может приводить к изъязвлению желудка и двенадцатиперстной кишки и даже к желудочно-кишечному кровотечению. При длительном лечении иногда повышаются уровни печеночных ферментов, однако лабораторные изменения редко сопровождаются симптомами повреждения ткани печени.

Нарушение функции почек, увеличение времени кровотечения, образование гематом, бронхоспазм, обострение бронхиальной астмы, кожная сыпь, фотосенсибилизация и периодически возникающие патологические симптомы со стороны центральной нервной системы (звон в ушах, снижение слуха, головная боль) – редкие побочные действия НПВП.

Представители широкого класса НПВП различаются как по фармакокинетическим, так и по фармакодинамическим параметрам (табл. 1). Некоторые НПВП могут назначаться 1 раз в день, что намного удобнее при необходимости длительного лечения. Поскольку НПВП обладают «эффектом потолка», увеличение дозы после определенного порогового значения не усиливает обезболивающего эффекта, хотя может увеличить его продолжительность.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как эторикокиб, целекоксиб и рофекоксиб, так же эффективны, как традиционные НПВП, однако при их приеме реже встречаются побочные эффекты со стороны ЖКТ [6]. Эти новые препараты могут в полной мере реализовать свои преимущества у пациентов с высоким риском непереносимости неселективных НПВП, например при указании в анамнезе на желудочно-кишечное кровотечение. Однако из-за высокой стоимости коксибы отнесены ко 2-й линии и обычно назначаются только после попытки применения двух традиционных НПВП или при наличии противопоказаний к их назначению.

Не существует общепринятого алгоритма подбора оптимального НПВП. Если один НПВП оказывается неэффективным, следующий необходимо выбрать из другой химической группы (см. табл. 1). Прежде чем отказаться от НПВП, следует попробовать как минимум четыре различных препарата, по 2 нед на каждый из них, причем принимать их следует на постоянной основе. Пока пациент применяет эти препараты, его необходимо периодически расспрашивать о возможных побочных эффектах, а также исследовать время свертывания крови, функцию печени и почек.

Фармакологические особенности эторикокиба

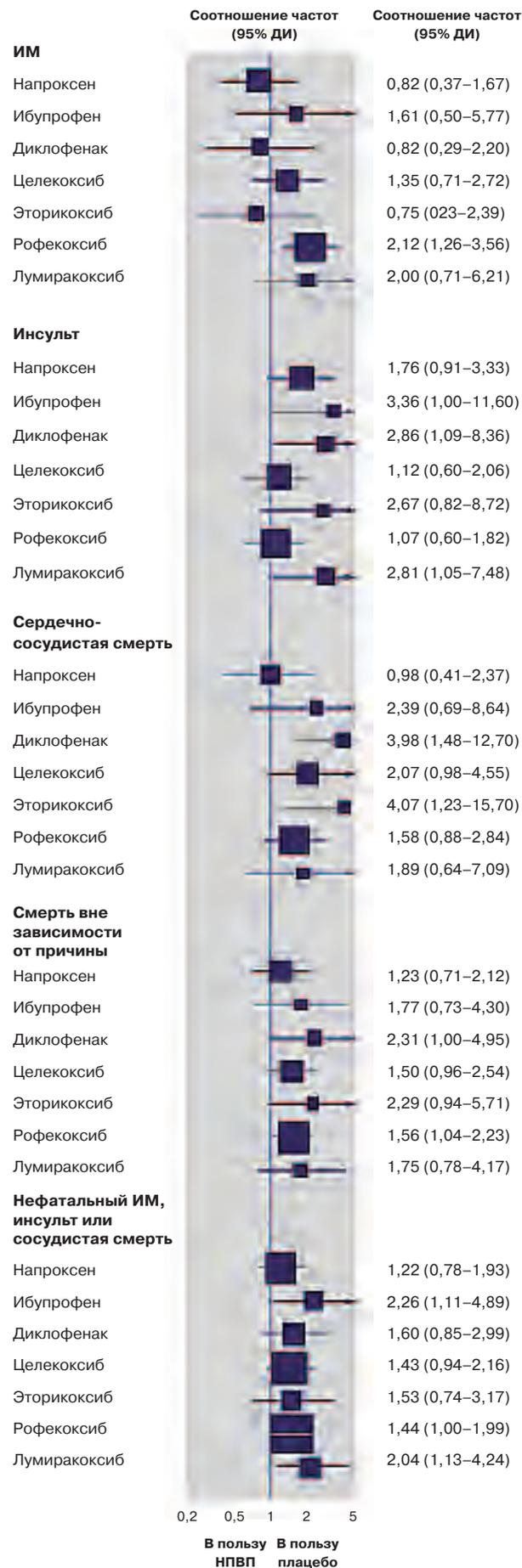
Эторикокиб является высокоселективным ингибитором ЦОГ-2. По селективности в отношении ЦОГ-2 эторикокиб превосходит другие зарегистрированные для клинического применения НПВП (табл. 2).

Особенностями эторикокиба являются высокая биодоступность и благоприятный фармакокинетический профиль. Биодоступность при приеме внутрь составляет около 100%. Эторикокиб легко проникает в ткани, на 92% связывается с белками плазмы [7, 8]. Фармакокинетический профиль практически не изменяется при одновременном приеме с ингибиторами цитохрома Р-450 вследствие участия различных печеночных ферментов в элиминации эторикокиба [9]. Время достижения максимальной концентрации в крови после приема эторикокиба составляет 1–2 ч, период полувыведения – около 22 ч. Таким образом, для эторикокиба характерны быстрое начало и длительная продолжительность действия. Фармакокинетические особенности делают эторикокиб удобным в применении: он является одним из немногих НПВП, которые достаточно принимать 1 раз в сутки.

Безопасность

Воздействие эторикокиба на ЖКТ было изучено в нескольких контролируемых исследованиях. В двух из них, имевших сходный дизайн [10, 11], сравнивалось ulcerогенное действие эторикокиба, неселективных НПВП (напроксена и ибупрофена) и плацебо в течение 12 нед. Всем больным в начале лечения, через 6 и 12 нед проводили гастроскопию; гастропротекторы не применялись. В сравнительном исследовании с напроксеном приняли участие 742 пациента, в исследовании с

Рис. 1. Риск сердечно-сосудистых осложнений при применении НПВП. Адаптировано из [16].



СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта^{1,2,а}

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^aПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

^aВ рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование различных доз с плацебо- и активным контролем было включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более 111 моляров, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n = 75), 120 мг (n = 76), 180 мг (n = 74) и 240 мг (n = 76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n = 48) или плацебо (n = 49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

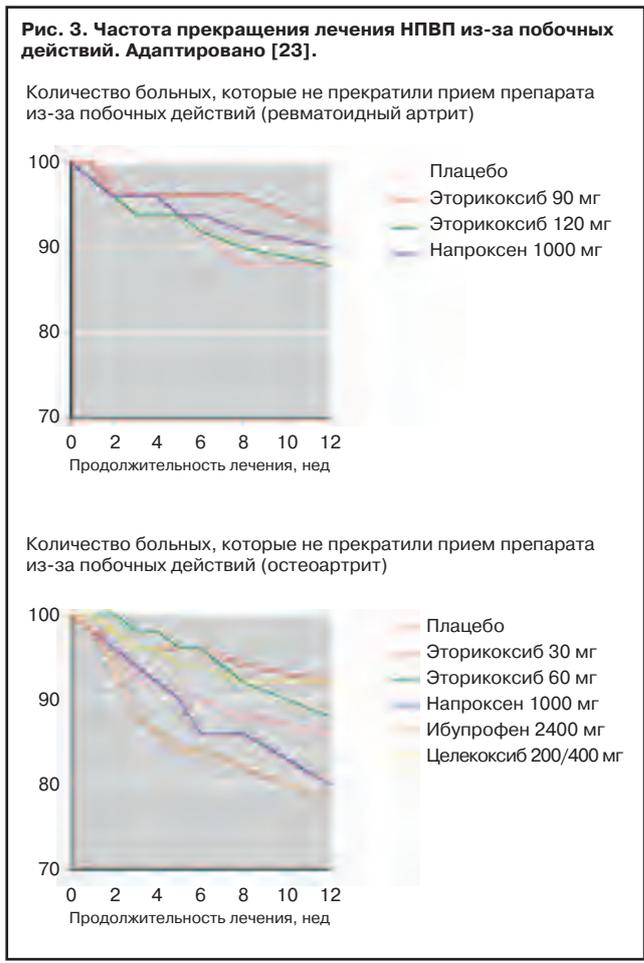
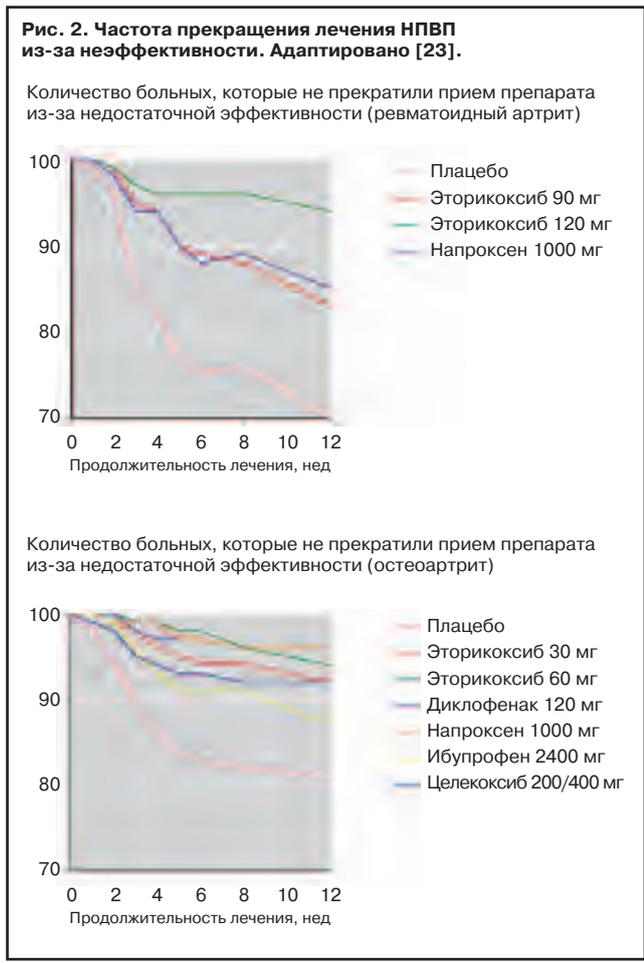
Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); прогрессирующее заболевание почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, гипертония, беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Явления поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, нарушение функции почек, снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильность у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница «Рэдиссон-Славянская», Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

Литература: 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in ash te pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004; 26(5):667-679. 2. Данные компании MSD. Перед назначением препарата АРКОКСИА® пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению, в особенности с разделами, посвященными противопоказаниям и мерам предосторожности.



Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк. 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2. Тел.: (495) 941-82-75. Факс: (495) 941-82-76. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Аркоксия® Зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права MSD Idea Inc, Glattbrugg, Switzerland, 2009. Все права защищены. 07-11-ACX-2009-RUCA-013(W-1245704)-J.



ибупрофеном – 680 пациентов (из них 30% старше 65 лет). По данным обеих работ, частота изъязвления ЖКТ при использовании эторикоксиба оказалась выше таковой для плацебо на 6%, но ниже на 18% по сравнению с напроксеном и на 9% – по сравнению с ибупрофеном. Частота отмечаемых пациентами побочных эффектов и отказа от применения препарата не различалась при применении эторикоксиба и плацебо, в то время как в группах напроксена и ибупрофена эти показатели оказались выше.

В другом исследовании сравнивались частота отказа от приема препарата в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ у пациентов с остеоартритом, принимающих эторикоксиб в дозе 90 мг или диклофенак в течение года [12]. Были включены 7111 пациентов, средний возраст которых составил 64 года. Частота вынужденной отмены препарата составила 18% для эторикоксиба и 23% для диклофенака ($p < 0,05$). При использовании эторикоксиба также наблюдалась меньшая частота побочных эффектов.

Нежелательное воздействие эторикоксиба на почки было изучено путем метаанализа восьми исследований по лечению хронической боли. Были включены 4770 больных, принимавших плацебо ($n=1491$), эторикоксиб в суточной дозе 60 мг ($n=658$), 90 мг ($n=889$) или 120 мг ($n=472$), напрофен 100 мг ($n=1034$) и ибупрофен 2400 мг ($n=226$) в течение 12 нед. Частота побочных эффектов со стороны почек (гипертензия, отеки, повышение уровня креатинина в сыворотке и др.) в целом была низкой и значимо не различалась между группами [13].

Наибольшее опасение в плане безопасности коксибов вызывает возможное развитие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. При применении неселективных НПВП сохраняется естественный баланс между опосредованной ЦОГ-1 активацией тромбоцитов или опосредованными ЦОГ-2 вазодила-

тацией и угнетением агрегации тромбоцитов. Этот баланс может нарушаться при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2. На основании данных исследования APPROVE был отозван с рынка препарат рофекоксиб, поскольку было показано, что при его длительном применении увеличивается риск инфаркта миокарда (ИМ). Однако при исследовании других селективных ингибиторов ЦОГ-2 не было получено столь четких доказательств их кардиотоксичности [14].

По данным двойного слепого исследования MEDAL, сердечно-сосудистый риск при применении эторикоксиба сопоставим с таковым диклофенака [15]. Пациенты с ревматоидным артритом и остеоартритом получали эторикоксиб либо диклофенак в течение 19,4–20,8 мес. Отношение рисков сердечно-сосудистых событий, связанных с тромбозом (инфаркт миокарда и др.), при применении эторикоксиба и диклофенака составило 0,96 (95% доверительный интервал – ДИ 0,81–1,15).

Результаты недавнего метаанализа свидетельствуют о том, что повышение сердечно-сосудистого риска характерно для всех, а не только для селективных НПВП [16]. В работу S.Trelleetal были включены результаты 31 исследования (116 429 пациентов), в котором в течение длительного времени назначались различные НПВП (напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб, лумиракоксиб) или плацебо. Риск ИМ был выше по сравнению с плацебо при применении рофекоксиба и лумиракоксиба, инсульта – при применении ибупрофена, диклофенака и лумиракоксиба, кардиальной смерти – при применении диклофенака и эторикоксиба. Суммарный риск нефатального ИМ, инсульта или сосудистой смерти значимо повышалось при применении ибупрофена, рофекоксиба и лумиракоксиба (рис. 1). Относительный риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме эторикоксиба составил 0,75 (95% ДИ 0,23–2,3) для ИМ,

Таблица 1. НПВП: химические группы и дозирование

Группа/лекарственный препарат	Доза, мг	Кратность приема	Максимальная суточная доза, мг
Производные пропионовой кислоты			
Фенопрофен	200–600	2–4	3200
Флурбипрофен	100	2–3	300
Ибупрофен	400–800	2–6	3200
Кетопрофен	50–200	1–3	300
Напроксен натрия	275–550	2–4	1375
Напроксен	350–500	2–3	1500
Оксапрозин	600–1,200	1–2	1200
Кеторолак	10	2–4	40
Производные уксусной кислоты			
Диклофенак	50–75	2–3	200
Этодолак	300–600	2–3	1200
Индометацин	25–75	2–4	200
Сулиндак	200	2	400
Толметин	200–600	2–4	2000
Фенаматы (производные аминокислоты)			
Меклофенамат	50–100	2–6	400
Мефенаминовая кислота	250	4	100
Оксиамы			
Пироксикам	10–20	1–2	20
Мелоксикам	7,5	1	15
Производные салициловой кислоты			
Сальсалат	500–750	2	1500
Дифлунисал	250–500	2	1000
Трисалицилат	500–1,000	2	3000
Нафтилалконы			
Набуметон	500–700	1–2	1500
Коксибы			
Целекоксиб	100–200	1–2	800
Рофекоксиб	12,5–50	1–2	50
Эторикоксиб	60–120 мг	1	120

Таблица 2. Воздействие НПВП на изоформы ЦОГ

Препарат	Отношение IC50* (ЦОГ-1): IC50 (ЦОГ-2)
Лумиракоксиб**	700
Эторикоксиб	344
Рофекоксиб	272
Вальдекоксиб	61
Целекоксиб	30
Мелоксикам	18
Напроксен	0,7
Ибупрофен	0,5

*IC50 – концентрация препарата в крови, необходимая для угнетения 50% фермента.

**Не зарегистрирован в России.

2,67 (95% ДИ 0,82–8,72) – для инсульта, 4,07 (95% ДИ 1,23–15,7) – для сосудистой смерти, 1,53 (95% ДИ 0,74–3,17) – для суммарного риска нефатального ИМ, инсульта или сосудистой смерти.

По данным другого метаанализа, коксибы, в особенности рофекоксиб и эторикоксиб, могут вызывать артериальную гипертензию [17]. Относительный риск появления артериальной гипертензии на фоне лечения эторикоксибом по сравнению с неселективными НПВП составил 1,52 (95% ДИ 1,39–1,66).

Клиническая эффективность при болевых синдромах

Эторикоксиб эффективен при различных болевых синдромах. Было показано, что этот препарат позволяет купировать хроническую боль в спине [18]. Большой интерес вызывает возможность применения эторикоксиба для послеоперационной анальгезии. В мета-

анализе из базы «Cochrane» оценивалась эффективность однократного приема эторикоксиба с целью послеоперационной анальгезии. Снижение интенсивности боли на 50% произошло у 64% пациентов, принимавших эторикоксиб, и у 10% – принимавших плацебо. При этом краткосрочное применение эторикоксиба не приводило к значимым побочным эффектам (их частота не отличалась от группы плацебо) [19].

Опыт применения у пациентов с непереносимостью НПВП

Имеет ли смысл попытка использования коксиба при непереносимости неселективных НПВП? Для ответа на этот вопрос был проведен ряд исследований. T.Weberschock и соавт., проанализировав их данные в систематическом обзоре, пришли к выводу о том, что коксибы не вызывают нежелательных явлений у большинства больных с непереносимостью к неселективным НПВП

[1]. Из 591 больного с непереносимостью НПВП только у 13 после приема коксибов развились побочные эффекты: 12 аллергических реакций и 1 случай кровотечения из верхних дыхательных путей.

O.Quercia и соавт. перед назначением коксибов пациентам с аллергическими реакциями на НПВП в анамнезе проводили предварительное тестирование: назначались плацебо в 1-й день, 45 мг эторикоксиба – на 2-й, 90 мг эторикоксиба – на 3-й. Больных наблюдали в течение 4–6 ч после приема препарата. В исследование были включены 65 пациентов, у которых ранее в ответ на прием НПВП отмечались крапивница и сосудистый отек (69%), ринит (3%), анафилактический шок (1,5%). Эторикоксиб не вызвал побочных реакций у 97% больных, включенных в исследование. Лишь у 2 из них возникли аллергические реакции: крапивница и отек Квинке. Эти симптомы были купированы пероральным приемом антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов [20].

Приверженность лечению НПВП и эторикоксибом

По данным исследований, немногие из пациентов, которым назначают НПВП для купирования мышечно-скелетной боли, длительное время придерживаются рекомендованного лечения. Так, по данным одной из работ, лишь 15–20% пациентов с остеоартрозом продолжали принимать назначенный им НПВП через 12 мес [21].

Сравнительных исследований по приверженности лечению разными НПВП немного. По данным T.Pincus и соавт., частота отказа от приема лекарства у пациентов с остеоартрозом через 1 год составила 33% для парацетамола, 21% – для ибупрофена, 17% – для напроксена и 19% – для диклофенака [22].

R.Moore и соавт. провели метаанализ исследований по мышечно-скелетной боли, в которых назначались неселективные НПВП и эторикоксиб, с целью оценки приверженности к лечению [23]. Оказалось, что по сравнению с неселективными НПВП пациенты реже прекращают лечение эторикоксибом из-за недостаточной эффективности, осложнений со стороны ЖКТ и повышения уровня печеночных либо почечных ферментов в крови, но чаще – из-за артериальной гипертензии и отеков (рис. 2, 3). В целом лечение эторикоксибом реже приходилось прерывать из-за недостаточной эффективности либо побочных действий – относительный риск отказа от эторикоксиба и неселективных НПВП через 4–12 нед лечения составил 0,7 (95% ДИ 0,65–0,82).

Заключение

Современные высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как эторикоксиб (Аркоксиа), превосходят традиционно используемые для купирования болевых синдромов НПВП по переносимости и в некоторых случаях – по эффективности. Применение коксибов обоснованно у пациентов с непереносимостью неселективных НПВП, а также при повышенном гастроэнтерологическом риске. Выбор стартового препарата у больных без сопутствующего поражения ЖКТ является более спорным вопросом. Возможен ступенчатый подход, при котором врач начинает лечение с традиционных НПВП, только при их неэффективности переходя к коксибам. Такая стратегия представляется обоснованной с фармакоэкономической точки зрения, однако она может приводить к снижению приверженности больного лечению. Пока осуществляется подбор терапии, больной страдает от боли и побочных эффектов лекарств, теряет веру в возможность излечения и перестает доверять врачу. Не всегда возможно исправить неудачное исходное назначение: пациент может не прийти на повторный прием, предпочтя медицинской помощи самолечение. Учитывая большой вклад психологических факторов в патогенез хронических болевых синдромов, задержка с назначением эффективно-

го и переносимого препарата может не только отсрочить, но и сделать невозможным успех лечения.

Обе крайности – как стартовое назначение коксибов всем пациентам с болевым синдромом, так и применение исключительно ступенчатого подхода к фармакотерапии боли – препятствуют достижению золотой середины. Первый подход отражает избыточное увлечение новыми препаратами («давно появившийся на рынке – значит устаревший, устаревший – значит неэффективный»), второй – терапевтический нигилизм («если врач руководствуется не только доказательствами класса А, значит, он занимается шарлатанством»). Оптимальной тактикой представляется индивидуальный подбор НПВП с учетом как физических (интенсивность и характер боли, наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ и сердечно-сосудистой системы), так и психологических факторов.

Литература

1. Weberschock TB, Muller S-M, Boebncke S, Boebncke W-H. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 169–75.
2. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998; 53: 1231–3.
3. Харкевич ДА. Фармакология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 1999.
4. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276–9.
5. Abramson S. Therapy with and mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 336–40.
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
7. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs* 2002; 62: 2637–51; discussion 2652–351; discussion 2652–3.
8. Agrawal NGB, Porras AG, Matthews CZ et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 268–76.
9. Kassabun K, McIntosh IS, Shou M et al. Role of human liver cytochrome P4503A in the metabolism of etoricoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 813–20.
10. Hunt RH, Harper S, Callegari P et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclooxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 201–10.
11. Hunt RH, Harper S, Watson DJ et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1725–33.
12. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M et al. Tolerability and effectiveness of etoricoxib compared to diclofenac sodium in patients with osteoarthritis: a randomized controlled study (EDGE trial). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 832.
13. Curtis SP, Ng J, Yu Q et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther* 2004; 26: 70–83.
14. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068–73.
15. Combe B, Swergold G, McLay J et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 425–32.
16. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086.
17. Chan CC, Reid CM, Aw T-J et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 2332–41.
18. Etoricoxib Protocol 042 Study Group. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclooxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003; 4: 307–15.
19. Clarke R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004309.
20. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 163–7.
21. Scholes D, Stergachis A, Penna PM et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug discontinuation in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 708–12.
22. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callaban LF. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1020–7.
23. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R53.

Синдром беспокойных ног в практике врача-терапевта

А.В.Обухова, Д.В.Артемьев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Синдром беспокойных ног (СБН) – состояние, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое (чаще в вечернее и ночное время), вынуждают больного совершать облегчающие их движения и часто приводят к нарушению сна.

Согласно популяционным исследованиям СБН является четвертой по частоте причиной развития бессонницы [20]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра СБН внесен в раздел «Экстрапирамидные и другие двигательные нарушения», подраздел «Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения» (G25.8). Различают первичный (идиопатический) и вторичный (симптоматический) СБН, которые встречаются приблизительно с одинаковой частотой.

Патогенез СБН до конца не изучен. По мнению большинства исследователей, ведущую роль играют дисфункция дофаминергической системы, нарушение гомеостаза железа и генетическая предрасположенность [14, 26]. Нельзя не учитывать роль периферических факторов в развитии СБН, о чем свидетельствует большая частота этого синдрома при полиневропатиях.

Особенности

Первичный СБН развивается при отсутствии какого-либо другого соматического или неврологического расстройства и рассматривается как самостоятельное заболевание. По данным разных авторов, в 25–75% случаев первичного СБН выявляется положительный семейный анамнез, что указывает на роль генетического фактора. Пациенты с первичным СБН имеют тенденцию к более раннему возрасту дебюта (до 45 лет), симптомы обычно сохраняются в течение всей жизни, однако их интенсивность может значительно колебаться, временно усиливаясь в период стресса, после интенсивных физических нагрузок, во время беременности. В большинстве случаев с течением времени отмечается тенденция к медленному нарастанию симптомов, могут наблюдаться периоды стационарного течения или ремиссии, продолжающиеся до нескольких лет.

Вторичный СБН обычно возникает после 50 лет, на фоне какого-либо соматического или неврологического заболевания, клинические проявления при этом развиваются, как правило, относительно быстро, не имеют ремиссий и протекают более тяжело. Характер течения симптоматического СБН определяется течением основного заболевания и успешностью его лечения [2, 17, 27]. Некоторые исследователи считают использование термина «вторичный» не совсем корректным, так как он предполагает наличие доказанной причинно-следственной связи между развитием СБН и каким-либо заболеванием, поэтому предлагают использовать термин «коморбидный» [8]. СБН может встречаться при большом количестве заболеваний и состояний. Наиболее частыми этиологическими факторами являются железодефицитная анемия, беременность, почечная недостаточность и полиневропатии [12, 18].

Недостаточность железа является одним из наиболее важных факторов в развитии данного синдрома. Важно иметь в виду, что недостаток железа может не сопровождаться клинически выраженной анемией, а среди лабораторных показателей наиболее информа-

тивным является уровень ферритина, а не сывороточного железа [3, 20].

Частое развитие СБН при беременности возможно также связано с истощением запасов железа в организме. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что симптомы СБН развиваются у 20–25% беременных, чаще в III триместре, и исчезают вскоре после родоразрешения. Причины ассоциации между СБН и беременностью точно не известны. Наиболее вероятны гипотезы, связывающие развитие этого синдрома не только с дефицитом железа, но и фолиевой кислоты, а также с гормональными изменениями в виде увеличения уровня пролактина, прогестерона и эстрогенов [10, 15].

Серьезную клиническую проблему представляет СБН у больных с уреимией, который выявляется у 15–70% данных пациентов [27]. Патогенез этого синдрома при терминальной стадии почечной недостаточности окончательно неясен, значительная роль при данной патологии также отводится дефициту железа.

Частыми причинами симптоматического СБН являются полиневропатии, как приобретенные (алкогольная, диабетическая, амилоидная, порфиридная и др.), так и наследственные. СБН встречается при полиневропатиях с преимущественным поражением аксонов и вовлечением в процесс тонких сенсорных волокон. По данным разных авторов, распространенность СБН при невропатиях имеет очень широкий диапазон – от 5 до 54%. Противоречивые результаты обусловлены, с одной стороны, различиями в методологии проведения исследований (в некоторых исследованиях использовались лишь стандартные электрофизиологические методики – соматосенсорные потенциалы по толстым миелинизированным волокнам, в других исследовались слабомиелинизированные и немиелинизированные тонкие волокна при помощи количественного сенсорного тестирования и биопсии нерва), с другой стороны, сходством некоторых проявлений СБН и невропатии (преимущественное вовлечение нижних конечностей, нередко усиление болей и других сенсорных ощущений в вечернее и ночное время).

Случаи вторичного СБН описаны при сахарном диабете, амилоидозе, резекции желудка, недостаточности витамина В₁₂, фолиевой кислоты, тиамина, магния, при алкоголизме, хронических obstructивных заболеваниях легких, гипотиреозе и тиреотоксикозе, ревматоидном артрите, болезни Шегрена, порфирии, тяжелой сердечной недостаточности, рассеянном склерозе, поражениях спинного мозга и других заболеваниях [1, 19, 27].

СБН нередко наблюдается у пациентов с болезнью Паркинсона, однако среди исследователей до настоящего времени нет единого мнения о частоте встречаемости СБН при болезни Паркинсона. Обсуждается вопрос о возможных общих патогенетических механизмах этих заболеваний [19, 21].

Таким образом, СБН может наблюдаться у пациентов, обращающихся к врачам самых разных специальностей (табл. 1).

Иногда проявления СБН отмечаются у здоровых лиц в период стресса, после интенсивной физической нагрузки, при избыточном потреблении кофеинсодержащих напитков и алкоголя. Вызвать или усилить СБН

Таблица 1. Специалисты, в практике которых часто встречается СБН (заболевания, коморбидные СБН)

Специалист	Клинические состояния
Невролог	Невропатии Радикулопатии Болезнь Паркинсона
Гематолог	Анемии Дефицит железа
Нефролог	Почечная недостаточность
Акушер-гинеколог	Беременность
Ревматолог	Ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, фибромиалгия
Психиатр	Депрессия, терапия нейролептиками, терапия антидепрессантами
Педиатр	Синдром гиперактивности – дефицита внимания, «боли роста»
Эдокринолог	Диабет, заболевания щитовидной железы
Гастроэнтеролог	Резекция желудка, синдром мальабсорбции, онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта с кровотечениями

Таблица 2. Препараты, усиливающие проявления СБН

Трициклические антидепрессанты
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Нейролептики
Антигистаминные препараты
Препараты лития
Фенитоин
Блокаторы кальциевых каналов
Алкоголь
Никотин
Кофеин

могут различные лекарственные препараты, прежде всего нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, препараты лития, нифедипин и другие антагонисты кальция (табл. 2) [4, 23].

Клинические проявления

Тяжесть СБН определяется в соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна:

1. Легкая форма: симптомы возникают эпизодически, не вызывают существенного нарушения засыпания, не ухудшают существенно качество жизни днем.

2. Умеренная форма: симптомы возникают не чаще 2 раз в неделю, засыпание и поддержание сна умеренно нарушено, умеренно страдает качество жизни днем.

3. Тяжелая форма: симптомы возникают чаще 2 раз в неделю, засыпание и поддержание сна резко нарушено, резко нарушено качество жизни днем из-за сонливости и собственно неприятных ощущений в конечностях.

В начале заболевания СБН может быть эпизодическим и легким, в особенности это относится к идиопатической форме. Однако при длительном течении первичного СБН и при вторичных формах симптомы бывают достаточно частыми и тяжелыми. В 2003 г. Международная группа по изучению СБН (The International Restless Legs Syndrome Study Group) опубликовала шкалу оценки степени тяжести СБН, которая предусматривает тяжесть моторных и сенсорных проявлений, локализацию, частоту и длительность симптоматики, а также степень расстройств сна [6].

Причудливое описание симптомов, возникновение в вечернее и ночное время, отсутствие объективных изменений при неврологическом осмотре и параклинических исследованиях порождает недоверие к существованию данного синдрома, а в некоторых случаях и рассмотрение его в рамках психогенных расстройств.

О проблеме

Несмотря на то, что этот синдром известен уже более 300 лет, начиная с первого описания Thomas Willis в 1685 г., в дальнейшем работам Wittmaack, Oppenheim и, наконец, полному описанию К.-А.Екбом, длительное время в медицинской среде наблюдалось отсутствие интереса к данной проблеме. Однако за последние десятилетия в какой-то степени благодаря развитию сомнологии появилось большое количество работ по этой проблеме.

В 1995 г. были опубликованы первые критерии диагностики СБН. В дальнейшем они были пересмотрены и в 2002 г. опубликованы современные критерии, предложенные Международной исследовательской группой по СБН (табл. 3).

Распространенность СБН, по данным разных авторов, составляет от 2 до 15%, причем наиболее часто он встречается у женщин, лиц среднего и пожилого возраста [13, 22, 23]. В США при телефонном опросе 1800 человек было выявлено, что симптомы, характерные для СБН, испытывали в течение пяти и более ночей в месяц 3% опрошенных в возрасте 18–29 лет, 10% – 30–79 лет и 19% – 80 лет и старше [9, 29]. Хотя частота СБН увеличивается с возрастом, он может наблюдаться и у детей. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, афро-американцы реже страдают СБН, также низкая частота этого синдрома была выявлена в странах Азии. Различные популяционные исследования демонстрируют связь СБН с психическими расстройствами, курением, повышением индекса массы тела (ожирением), низким социально-экономическим статусом, недостаточной физической активностью [9, 23].

Эпидемиологические данные по вторичным формам СБН широко варьируют. Исследования показывают, что при уремии СБН встречается от 15 до 70%, при ревматоидном артрите – от 25 до 47%, при диабете от 17 до 33%, при болезни Паркинсона – от 8 до 20%, при хронической обструктивной болезни легких – до 37% [19, 27]. Такой широкий диапазон данных, по всей видимости, связан с тем, что во многих работах анализировались телефонные интервью или исследования проводилось с помощью анкет, без последующей клинической оценки синдрома, что создавало предпосылки для гипердиагностики. Тщательный анализ с использованием более чувствительных и специфичных тестов, а также последующей клинической оценкой демонстрирует более низкие средние показатели по популяции. В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что достаточно тяжелый СБН, отрицательно влияющий на качество жизни, наблюдается приблизительно у 2–3% популяции [2].

Таблица 3. Критерии диагноза

Облигатные критерии

1. Стремление совершать движения ногами, обычно связанное или вызванное неприятными ощущениями в ногах
2. Стремление совершать движения или неприятные ощущения возникают или усиливаются в покое
3. Стремление совершать движения или неприятные ощущения облегчаются или полностью исчезают при движениях
4. Стремление совершать движения или неприятные ощущения более выражены в вечернее и ночное время

Подтверждающие клинические признаки

1. Положительный семейный анамнез
2. Положительная реакция на дофаминергическую терапию
3. Периодические движения ногами (во время бодрствования или сна)

Сопутствующие клинические признаки

1. Хроническое течение (стационарное или медленно прогрессирующее)
2. Расстройства сна
3. Отсутствие изменений при физикальном и неврологическом осмотре (за исключением случаев вторичного СБН)

Диагностика

Несмотря на высокую распространенность, СБН достаточно редко диагностируется. Многие пациенты с легкими или умеренными проявлениями СБН часто не обращаются к врачу, так как считают свои ощущения «естественными». Но даже в случае обращения за медицинской помощью точный диагноз устанавливается иногда спустя многие годы. В международном популяционном исследовании, опубликованном в 2004 г., приняли участие более 23 тыс. человек. О симптомах СБН любой частоты и интенсивности (от эпизодических до тяжелых) сообщили 9,6% опрошенных, клинически значимые проявления наблюдались у 2,5%. Из них 64,8% консультировались с врачом и лишь 12,9% получили правильный диагноз [13]. Аналогичное исследование проведено R.Allen. Из 15 тыс. опрошенных 7,2% сообщили о симптомах любой частоты, клинически значимый синдром отметили 2,7%, из них 81% обращались с соответствующими жалобами к врачу и лишь у 6,2% был установлен диагноз [5].

Как уже говорилось, СБН является одной из ведущих причин инсомнии, около 80% пациентов с СБН обращаются к врачу с ведущей жалобой на нарушения сна. Анализ инсомнии должен обязательно включать вопросы относительно чувствительных нарушений и двигательного беспокойства в ногах. Второй по частоте жалобой являются неприятные ощущения в ногах, которые наблюдаются почти у 1/2 пациентов, обратившихся за помощью.

Диагноз СБН клинический и основывается на четырех ключевых признаках, указанных в критериях диагноза.

1. Неприятные ощущения в ногах, понуждающие к двигательной активности.

Сенсорный компонент представлен ощущениями зудящего, скребущего, колющего, распирающего или давящего характера. Пациенты могут описывать их как шевеление под кожей, жжение, прохождение электрического тока, «пузырьки в венах» и др. Часть пациентов характеризуют эти ощущения как боль (тупая, ноющая, мозжащая, интенсивная). Нередко больные затрудняются точно описать свои симптомы и скорее определяют их как некий дискомфорт, заставляющий их шевелить ногами. Локализуются данные ощущения преимущественно в глубине голеней, в меньшей степени в стопах и бедрах. В тяжелых случаях также вовлекаются руки. Указанные проявления обычно возникают с обеих сторон, но могут быть асимметричными и даже односторонними.

2. Стремление совершать движения или неприятные ощущения возникают или усиливаются в покое.

Чем дольше пациент находится в состоянии покоя (в положении сидя и особенно лежа), тем выше у него

риск возникновения неприятных ощущений и побуждения к движению.

3. Стремление совершать движения или неприятные ощущения облегчаются или полностью исчезают при движениях.

Чтобы облегчить свое состояние, больные вынуждены вытягивать и сгибать конечности, встряхивать, растирать и массировать их, ворочаться в постели, вставать и ходить по комнате или переминаться с ноги на ногу. Во время ходьбы неприятные ощущения уменьшаются и проходят, и вновь появляются вскоре после того, как движение прекратилось.

4. Стремление совершать движения или неприятные ощущения более выражены в вечернее и ночное время.

Суточный ритм возникновения симптомов является необходимым условием для диагностики СБН. Первоначально симптомы возникают вечером, через 15–30 мин после того, как больной лег в постель. Если пациенту не удастся заснуть, неприятные ощущения беспокоят его до 2–3 ч ночи, после чего быстро уменьшаются и исчезают. По мере прогрессирования заболевания отмечается появление симптомов в более раннее время, в том числе в дневные часы и в положении сидя. На настоящий момент не существует какого-либо определенного маркера СБН, однако точность диагностики возрастает при наличии подтверждающих клинических признаков в виде положительной реакции на дофаминергическую терапию, выявлении положительного семейного анамнеза и периодических движений ногами (во время бодрствования или сна).

Причины плохой диагностики

1. Недостаточно внимательное отношение и неосведомленность врачей общей практики о данном заболевании. Большинство алгоритмов диагностики ориентировано на неврологов и сомнологов, хотя именно врач первичного звена является первым, к кому обращаются с данной проблемой. Чаще всего у больных диагностируют депрессию, варикозную болезнь нижних конечностей и другие варианты нарушения венозного оттока, суставную патологию, остеохондроз, полиневропатию и т.д. Нередко пациенты длительное время получают неэффективную терапию. В отдельных случаях назначенная терапия может даже ухудшать имеющуюся симптоматику, что наблюдается при применении антидепрессантов или нейролептиков у пациентов с СБН [20, 24].

2. Несмотря на то, что набор жалоб при данной патологии достаточно специфичен, на практике пациенты при обращении к врачу редко указывают на связь сенсорных ощущений и нарушений сна. Жалобы на нарушение сна в силу частой встречаемости, особенно у

пациентов старшей возрастной группы, не вызывают настороженности врача в отношении поиска причин инсомнии. Нередко снотворные препараты назначаются без попытки проанализировать природу диссомнических расстройств. Профильные специалисты как правило концентрируются на проблемах основного соматического заболевания, не уделяя внимания «несущественным» жалобам.

Дифференциальный диагноз

В большинстве случаев анализа жалоб и клинической картины бывает достаточно для установления диагноза [17]. Дифференциальный диагноз в основном проводится с ночными крампи, акатизией, сосудистой патологией нижних конечностей и невропатией (табл. 4).

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику СБН и полиневропатии. Это нередко вызывает трудности, так как на фоне текущей невропатии, например диабетической, уремической и других, может наблюдаться развитие вторичного СБН. В литературе обсуждается вопрос по поводу взаимоотношений СБН и невропатии тонких волокон, которая селективно поражает слабомиелинизированные и немиелинизированные нервные волокна. Клиническая картина данной невропатии представлена сенсорными нарушениями и симптомами вегетативной дисфункции. Сенсорные расстройства представлены болью и парестезиями, которые часто усиливаются в

вечернее и ночное время, нарушая сон. Нередко у этих пациентов встречается СБН, который рассматривается как вторичный по отношению к невропатии. С другой стороны, у ряда пациентов с идиопатическим СБН при исследовании обнаруживают скрытую аксонопатию, что подтверждает роль периферической нервной системы в патогенезе этого синдрома [8].

Установив диагноз СБН, необходимо провести дифференциальную диагностику между его первичной и вторичной формой. Для этого выполняется ряд дополнительных исследований, которые могут выявить заболевание и состояние, приводящие к развитию вторичного СБН (табл. 5). Для выявления железодефицитных состояний показано определение уровня ферритина в сыворотке крови, что гораздо информативнее, чем стандартное исследование сывороточного железа. Для исключения полиневропатий различного генеза в целях диагностики следует выполнить электронейромиографию (ЭНМГ) с определением скорости проведения по двигательным и чувствительным волокнам. При выявлении полиневропатического синдрома необходим соответствующий диагностический поиск для выявления его причины, как минимум – биохимический анализ крови для исключения диабета и почечной недостаточности. Полисомнография с подсчетом индекса PLMS используется в основном при дифференциальной диагностике с другими парасомниями, в научных исследованиях и для объективной оценки

Таблица 4. Дифференциальный диагноз СБН

Клинические состояния	Проявления
Ночные крампи	Внезапное начало Болезненные Объективно ощущается напряжение мышцы Часто односторонние
Акатизия	Ощущение внутреннего беспокойства Отсутствие сенсорных жалоб Отсутствие суточного ритма Частая связь с приемом нейролептиков В меньшей степени нарушает сон
Периферические сосудистые расстройства	Ухудшаются при движениях, улучшаются в покое При осмотре обнаруживаются кожные и сосудистые нарушения
Полиневропатии	Отсутствие суточного ритма Отсутствие периодических движений ног во сне Симптомы не облегчаются при движениях Нарушения скорости проведения по нервам Более типичные сенсорные жалобы (типа онемения, покалывания, боли), чаще локализующиеся на поверхности кожи, начинающиеся со стоп.

Таблица 5. Лабораторные и инструментальные исследования, проводимые пациентам с СБН

Исследования для подтверждения СБН
Полисомнография Нарушения сна – оценка наличия и степени других расстройств сна Подсчет индекса ПДК (во время сна, во время бодрствования)
Актиграфия Помогает оценить ночное двигательное беспокойство Подсчет ПДК
Тест иммобилизации Оценка симптомов СБН во время бодрствования
Исследования для поиска причин вторичного СБН
ЭНМГ и исследование скорости проведения по нервам – для поиска возможной невропатии Исключение невропатии тонких волокон – вызванные кожные симпатические потенциалы, количественное сенсорное тестирование
Анализ крови Гематокрит – исключение анемии Показатели обмена железа: ферритин и процент насыщения трансферрина – оценка депо железа и исключение гемохроматоза Определение уровня фолатов в сыворотке крови – дефицит фолиевой кислоты Глюкоза крови – исключение диабета Азот мочевины и креатинин – патология почек
Дополнительные исследования
Нейровизуализация головного и спинного мозга – для исключения поражения центральной нервной системы Биопсия нерва – оценка невропатии

эффективности лечения. Для рутинной диагностики данного синдрома полисомнография не является обязательной.

Главное последствие тяжелого СБН – это нарушения сна. В связи с неприятными ощущениями в конечностях и необходимостью постоянно совершать движения больные долгое время не могут заснуть. Более чем 90% пациентов жалуются на трудности засыпания или тревожный сон с постоянными пробуждениями. При заполнении анкет о качестве сна более 70% пациентов сообщают, что время засыпания составляет более 0,5 ч, 50% – спят менее 5 ч за ночь, 60% – имеют фрагментированный сон, так как просыпаются 3 и более раз за ночь [5].

Фрагментация сна может быть обусловлена не только неприятными ощущениями и связанной с ними двигательной активностью, но и периодическими движениями конечностей (ПДК) во сне, возникающими у большинства пациентов с СБН. ПДК представляют собой ритмичные движения в конечностях, которые продолжаются от 0,5 до 5 с и повторяются с равномерными интервалами каждые 20–40 с. Эти стереотипные движения в типичных случаях проявляются тыльным сгибанием стопы и разгибанием большого пальца, что может напоминать рефлекс Бабинского. Иногда сгибание также наблюдается в коленном и тазобедренном суставах, в отдельных случаях – в локтевом. Со стороны эти движения напоминают вздрагивание или брыкание. Как правило, ПДК преобладают в первой половине ночи. В тяжелых случаях движения не прекращаются всю ночь и даже могут наблюдаться в состоянии бодрствования. ПДК не являются облигатным признаком СБН и могут наблюдаться при различных нарушениях сна: нарушении поведения во время фазы быстрого сна (70%), нарколепсии (45–60%) и СБН (80–90%), а также могут представлять самостоятельный вариант парасомнии. В то время как 80–90% пациентов с СБН имеют ПДК, только 30% пациентов с ПДК имеют СБН [16]. В некоторых случаях пациент не испытывает проблем при отходе ко сну, но, просыпаясь ночью из-за ПДК, может с трудом заснуть из-за проявлений СБН.

Трудности засыпания и пробуждения, дневная сонливость ведут к раздражительности, снижению концентрации внимания, общей слабости и утомляемости. На фоне указанных нарушений у многих пациентов вторично развиваются тревога и депрессия [15]. Взаимоотношения между СБН и этими эмоциональными расстройствами достаточно сложны и широко обсуждаются в литературе. С одной стороны, СБН может способствовать развитию депрессии благодаря своему негативному влиянию на сон. С другой – лечение антидепрессантами пациентов с легкими проявлениями СБН, может усилить проявления последнего. Также обсуждается наличие общих патофизиологических механизмов, лежащих в основе депрессии и СБН [24].

Невозможность длительного нахождения в состоянии покоя в тяжелых случаях может проявляться не только вечером, но и в дневное время. Это накладывает определенные социальные ограничения в виде трудностей посещения кинотеатров, концертов, заседаний, длительных автомобильных поездок и авиаперелетов.

Терапия

Лечение СБН должно быть индивидуальным. При подборе терапии необходимо учитывать возраст пациентов (например, нежелательно применение бензодиазепинов у пожилых больных в связи с риском ухудшения когнитивных функций); частоту и регулярность симптомов (возможно эпизодическое применение препаратов или постоянная терапия); выраженность симптомов и наличие болей (при тяжелом течении СБН, сопровождающемся болевыми проявлениями, могут потребоваться опиоиды). При вторичном СБН

лечение должно быть направлено прежде всего на основное заболевание (полиневропатии, уремия, дефицит железа и т.д.), приводящего к его развитию [3, 4, 25].

В любом случае пациенту должны быть рекомендованы нефармакологические методы лечения, которые включают следующие рекомендации:

- умеренная физическая нагрузка в течение дня;
- соблюдение гигиены сна;
- ограничение приема пищи на ночь;
- исключение крепкого чая, кофе и других кофеинсодержащих продуктов (кока-кола, шоколад), алкоголя перед сном;
- отказ от курения;
- принятие горячих (реже холодных) ванн для ног;
- интенсивное растирание ног перед сном;
- умственная активность, требующая значительного внимания (видеоигры, рисование, дискуссии, работа за компьютером и т.д.);
- физиотерапевтические процедуры (магнитотерапия, лимфопресс, массаж, грязи и т.д.), однако их эффективность вариативна.

Во всех случаях у пациентов необходимо определить уровень ферритина и при его снижении проводить заместительную терапию препаратами железа. Стандартно назначают сульфат железа в дозе 325 мг в комбинации с витамином С для улучшения всасывания. Уровень ферритина необходимо контролировать каждые 3 мес, до достижения целевого уровня более 50 мкг/мл. Более быстрый эффект дает внутривенное введение декстрана железа, однако из-за риска анафилактической реакции этот метод используется не всегда.

Медикаментозная терапия назначается в тех случаях, когда перечисленные меры оказываются недостаточными эффективными и проявления СБН нарушают жизнедеятельность больного и снижают его качество жизни. Терапевтическая тактика несколько различается в случае периодического, ежедневного и резистентного синдрома.

Периодический СБН возникает непостоянно и не требует ежедневного лечения.

В этом случае возможно использовать препараты леводопы, иногда двукратно – вечером перед сном и при необходимости при пробуждении ночью. Также леводопу можно использовать, если СБН возникает в каких-либо определенных ситуациях – авиаперелет, длительная поездка на автомобиле. Препараты леводопы достаточно быстро способствуют регрессу симптомов, однако короткий период полувыведения стандартных препаратов леводопы не обеспечивает длительного облегчения. Рикошетное усиление симптомов во второй половине ночи и в утренние часы наблюдается у 20–35% пациентов, получающих леводопу [11, 13]. Более пролонгированным, но менее предсказуемым действием обладают препараты леводопы с замедленным высвобождением.

При длительном использовании лекарств данной группы необходимо помнить о феномене аугментации – усилении признаков СБН в процессе терапии, что проявляется более ранним возникновением, усилением и распространением симптомов на проксимальные отделы ног и даже руки. Риск развития аугментации до 70% у пациентов, получающих леводопу ежедневно, однако он уменьшается при использовании препарата менее 3 раз в неделю [25].

При периодическом СБН также рекомендовано применение агонистов дофаминовых рецепторов, которые необходимо принять за 1–2 ч до сна.

Эпизодическое использование бензодиазепинов перед сном может быть полезно, если пациент помимо СБН имеет и другие причины нарушения сна. Однако у пациентов старшей возрастной группы больше опасность развития таких побочных эффектов, как дневная сонливость и утренняя спутанность.

Ежедневный СБН – синдром, требующий постоянной терапии.

Препараты выбора у пациентов с ежедневным СБН – неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов, при применении которых риск возникновения аугментации гораздо ниже, чем при терапии леводопой. Наиболее изученным препаратом этой группы является прамипексол, который был рекомендован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для лечения СБН в 2006 г. Преимуществом этого лекарственного средства является прежде всего эффективность в минимальных дозах (0,125–0,5 мг вечером). Согласно данным нескольких крупных рандомизированных исследований прамипексол хорошо переносится, его эффективность не падает на протяжении длительного времени, улучшаются не только субъективные сенсорные проявления, но и объективные параметры сна, в том числе значительно уменьшается индекс ПДК при полисомнографическом исследовании [7]. Как было сказано, у пациентов с СБН нередко развивается депрессия. В связи с тем, что прамипексол обладает антидепрессивными свойствами, его применение у данных пациентов особенно оправданно [7, 28].

В случае сочетания СБН и периферической невропатии, а также если пациенты описывают свои ощущения как боль, могут быть полезны антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин, ламотриджин).

В тяжелых, трудно курабельных случаях возможно применение опиатов (кодеин, трамадол). Эта группа препаратов способна значительно уменьшить симптомы СБН и ПДК, но риск развития лекарственной зависимости делает их применение оправданным только в самых тяжелых случаях при неэффективности всех других способов лечения.

Назначая дофаминергические лекарственные средства, пациентам необходимо в доступной форме объяснить сущность заболевания и механизм действия препарата. При этом нужно сообщить, что хотя эти препараты используются для лечения болезни Паркинсона, у пациентов этой болезни нет, и риск ее развития не больше, чем в популяции. Дозы, используемые для лечения СБН, несопоставимо меньше, чем для лечения болезни Паркинсона. Риск развития дискинезий, психотических расстройств минимален.

Особую трудность вызывает лечение СБН у беременных. Ни один из препаратов, обычно применяемых при СБН, не может считаться безопасным при беременности. Поэтому при развитии СБН во время беременности обычно ограничиваются немедикаментозными мерами и назначением фолиевой кислоты, а также препаратов железа (при наличии их дефицита).

Лечение СБН приходится проводить длительно на протяжении многих лет, в связи с чем необходимо следовать единой стратегии лечения:

- Лечение начинают с монотерапии, с учетом эффективности у каждого конкретного больного.
- При недостаточной эффективности монотерапии или в тех случаях, когда из-за побочных эффектов не удается достичь терапевтической дозы, возможно использование комбинации средств с различным механизмом действия.
- В некоторых случаях, для сохранения эффективности терапии на протяжении многих лет, целесообразно проводить ротацию нескольких эффективных препаратов.

Заключение

СБН – широко распространенное неврологическое заболевание, которое достаточно редко диагностируется. Диагностика не требует сложных и трудоемких исследований, а базируется на клиническом анализе симптомов, выявляемых у пациента. В повседневной

практике врачу необходимо помнить о существовании данного заболевания и тщательно анализировать жалобы больного на нарушения сна, необычные сенсорные ощущения в ногах и т.д. СБН является курабельным заболеванием, следовательно, ранняя диагностика и рационально подобранная терапия могут значительно улучшить качество жизни большинства пациентов.

Литература

1. Аверьянов Ю.Н., Подчуфарова Е.В. Синдром беспокойных ног. *Неврол. журн.* 1997; 3: 12–6.
2. Левин О.С. Синдром беспокойных ног. М., 2010.
3. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног. *Трудный пациент.* 2009; 4–5 (7): 4–10.
4. Обухова А.В., Артемьев Д.В. Синдром беспокойных ног. *Cons. Med.* 2010; 96 (12): 72–7.
5. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact REST General Population Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1286–92.
6. Benes H, Kobnen R. Assessment of restless legs syndrome features with standardized methods. In *Restless Legs Syndrome*. Edited by WA Hening, RP Allen, S Chokroverty et al. Elsevier 2009; p. 150–60.
7. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 305–13.
8. Chokroverty S. Differential Diagnosis of restless legs syndrome. In *Restless Legs Syndrome*. Edited by WA Hening, RP Allen, S Chokroverty et al. Elsevier 2009; p. 111–8.
9. Cotter PE, O'Keefe ST. Restless leg syndrome: is it a real problem? *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2 (4): 465–75.
10. Dzaia A, Wehrle R, Lancel M. Elevated Estradiol Plasma Levels in Women with Restless Legs during Pregnancy. *Sleep* 2009; 32 (2): 169–74.
11. Garcia-Borreguero D, Stillman, Benes H et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol* 2011; 11: 28.
12. Gemignani F, Brindani F, Negrotti A. Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord* 2006; 21 (8): 1254–7.
13. Hening W, Walters AS, Allen RP et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5 (3): 237–46.
14. Holmes R, Thuk S, Metta V et al. Nature and variants of idiopathic restless legs syndrome: observations from 152 patients referred to secondary care in the UK. *J Neural Transm* 2007; 114 (7): 929–34.
15. Manconi M, Govoni V, De Vito A. Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5 (3): 305–8.
16. Natarajan R. Review of periodic limb movement and restless leg syndrome. *J Postgrad Med* 2010; 56 (2): 157–62.
17. National heart, lung, and blood institute working group on restless legs syndrome. *Restless Legs Syndrome: Detection and Management in Primary Care*. *American Family Physician* 2000; 62: 108–14.
18. O'Keefe ST. Secondary causes of restless legs syndrome in older people. *Age and Ageing Advance Access published May 10, 2005*.
19. Ondo W, Polydefkis M. Restless Legs Syndrome in neurological disorders. In *Restless Legs Syndrome* Edited by WA Hening, RP Allen, S Chokroverty et al. Elsevier 2009; p. 198–205.
20. Patrick L. Restless Legs Syndrome: Pathophysiology and the Role of Iron and Folate. *Alternative Medicine Review Volume 12, Number 2, 2007*.
21. Peralta CM, Frauscher B, Seppi K et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24 (14): 2076–80.
22. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation. *Chest* 2006; 129 (1): 76–80.
23. Phillips B, Young T, Finn L et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160 (14): 2137–41.
24. Picchietti D, Winkelmann JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005; 28 (7): 891–8.
25. Silber MN, Ebrenberg BL, Allen RP et al. An algorithm of the management of restless leg syndrome. *Mayo Clin Prac* 2004; 79 (7): 916–27.
26. Sun ER, Chen CA, Ho G et al. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21 (4): 371–7.
27. Winkelmann JW, Ulfberg J. Restless Legs Syndrome in medical disorders. In *Restless Legs Syndrome*. Edited by WA Hening, RP Allen, S Chokroverty et al. Elsevier 2009; p. 185–97.
28. Winkelmann J, Prager M, Lieb R et al. *Anxietas tibiartum. Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome.* *J Neurol* 2005; 252 (1): 67–71.
29. Yee B, Killick R, Wong K. Restless legs syndrome. *Aust Fam Physician* 2009; 38 (5): 296–300.

Алгоритм диагностики и лечения мигрени

Ал.Б.Данилов

Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Среди всех видов головной боли (ГБ) мигрень заслуживает особого внимания, поскольку, являясь одним из самых распространенных видов ГБ, она приводит к более выраженному снижению качества жизни по сравнению с другими видами ГБ [1, 2]. При этом мигренью страдают в основном люди активного трудоспособного возраста. К сожалению, менее 50% пациентов, страдающих от ГБ, обращаются к врачу, а среди тех, кто получает лечение, менее 30% удовлетворены его результатом [3, 4].

Таким образом, мигрень очень часто остается невыявленной – пациенты, которые получают лечение, представляют собой только вершину огромного айсберга. Однако и у них не всегда применяют адекватные методы лечения [4].

Наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения острых приступов мигрени являются триптановые препараты [5]. К сожалению, многие пациенты и даже врачи об этом недостаточно информированы. В связи с этим, несмотря на в целом доброкачественный характер заболевания, своевременная диагностика и эффективное лечение мигрени являются актуальной медицинской задачей.

Цель данного алгоритма состоит в том, чтобы в сжатой форме представить врачу четкие и ясные рекомендации (которым было бы легко следовать) по выявлению (диагностике) и лечению острых приступов мигрени. Кроме того, данные рекомендации позволят помочь врачам распознать предвестники серьезных (жизнеугрожающих) заболеваний, требующих направления к узким специалистам и/или дополнительного обследования.

Приведенный алгоритм основан на рекомендациях по диагностике и лечению первичной ГБ, представленных в руководстве «Диагностика и лечение головной боли» (А.Б.Данилов, 2011), к которому мы адресуем читателя при необходимости более подробного ознакомления с вопросами дифференциальной диагностики и лечения мигрени и других видов ГБ [6].

Диагностика

Мигрень представляет собой хроническое заболевание нервной системы, наиболее частым и характерным проявлением которого являются эпизодически возникающие сильные и мучительные приступы ГБ в одной (редко обеих) половине головы [7].

Диагноз мигрени ставится на основании рассказа (анамнеза) и осмотра пациента.

Сбор анамнеза у пациента с жалобой на ГБ

В алгоритме представлены вопросы, помогающие оптимизировать сбор анамнеза у пациента с жалобой на ГБ.

Длительность ГБ.

Какова длительность вашей ГБ?

Для мигрени характерны повторяющиеся приступообразные эпизоды ГБ продолжительностью от 4 ч до 3 дней (если не принимать никаких лекарств). Частота приступов может колебаться от 1 случая в год до 2 раз в неделю.

Для мигрени характерен приступообразный характер ГБ в отличие, например, от приступов ГБ напряжения, которая может длиться от нескольких часов до 7 дней. Постоянный характер ГБ, боль, постепенно ухуд-

шающаяся, могут указывать на вторичный характер ГБ. В этих случаях необходимо дообследование пациента (см. «красные флаги»).

Интенсивность ГБ.

Какова интенсивность вашей ГБ?

Для мигрени характерны приступы ГБ от умеренной до выраженной интенсивности (от 5 до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 – нет боли, 10 – нестерпимая боль). Если интенсивность ГБ ниже умеренной (3–4 балла), то диагноз устанавливается на основании других характерных проявлений мигрени*.

Локализация и характер ГБ.

Укажите локализацию, характер вашей ГБ.

Для мигрени характерна пульсирующая ГБ, чаще односторонняя в области виска. Иногда пульсация отмечается в обоих висках. Отсутствие пульсации и двусторонний характер ГБ не исключает диагноз мигрени (при наличии других характерных для мигрени проявлений*).

Сопровождающие симптомы.

Чем сопровождается ваша ГБ?

Особенностью мигрени является наличие сопровождающих симптомов, характерных для мигрени. Следующие вопросы помогут выявить наличие сопровождающих симптомов мигрени.

Бывает ли тошнота или рвота во время ГБ?

Мигрень обычно сопровождается тошнотой, иногда рвотой. Отсутствие тошноты или рвоты не исключает диагноз мигрени (при наличии других характерных для мигрени проявлений*).

Усиливает ли шум вашу ГБ?

Фонофобия. Громкая речь, музыка, шум могут спровоцировать или усилить ГБ. Отсутствие фонофобии не исключает диагноз мигрени (при наличии других характерных для мигрени проявлений*).

Усиливает ли свет вашу ГБ?

Фотофобия. Солнце, яркий электрический свет, телевизор, работа за компьютером могут спровоцировать или усилить ГБ. Отсутствие фотофобии не исключает диагноз мигрени (при наличии других характерных для мигрени проявлений*).

Влияют ли запахи на ваше самочувствие во время ГБ?

Осмофобия. Резкие запахи, иногда даже приятные (например, запах одеколона, запахи на кухне) могут спровоцировать или усилить ГБ. Отсутствие осмофобии не исключает диагноз мигрени (при наличии других характерных для мигрени проявлений*).

Другие особенности

Усиление ГБ вследствие обычной физической нагрузки. Ограничивает ли ГБ вашу активность?

Обычная физическая нагрузка, такая как ходьба, подъем по лестнице, может усилить проявления мигрени. Во время ГБ пациенту также трудно сосредоточиться, выполнять офисную работу. Отсутствие усиления ГБ вследствие обычной физической нагрузки не исключает диагноз мигрени (при наличии других характерных для мигрени проявлений*).



АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

Мигрень представляет собой хроническое заболевание нервной системы, наиболее частым и характерным проявлением которого являются эпизодически возникающие сильные и мучительные приступы головной боли.

Почему мигрень заслуживает ОСОБОГО ВНИМАНИЯ?

- ✓ Мигрень является широко распространенным заболеванием (встречается у 12% населения).
- ✓ Мигрению страдают люди активного трудоспособного возраста.
- ✓ Мигрень серьезно снижает качество жизни пациента и его окружения.
- ✓ Существуют высокоэффективные лекарственные средства, специально разработанные для лечения мигрени — триптаны.

Как поставить диагноз мигрени?

Диагноз мигрени ставится на основании рассказа и осмотра пациента.

Следующие вопросы/ответы помогут Вам выявить мигрень.



Какова длительность Вашей головной боли?

Если не принимать лекарства, приступ головной боли длится от 4 часов до 3 дней

Какова интенсивность Вашей головной боли?



Обычно от умеренной до сильной (от 5 до 10 баллов)



Укажите локализацию, характер Вашей боли?

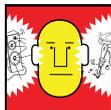
Чаще односторонняя, пульсирующая



Чем сопровождается Ваша головная боль?

(бывает ли тошнота или рвота во время головной боли?)

Головная боль сопровождается тошнотой, иногда бывает рвота



Усиливает ли шум Вашу головную боль?

Шум может усиливать головную боль



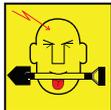
Усиливает ли свет Вашу головную боль?

Яркий свет иногда усиливает головную боль



Влияют ли запахи на Ваше самочувствие во время головной боли?

Сильные запахи (даже приятные) иногда усиливают головную боль



Ограничивает ли головная боль Вашу активность?

Обычная физическая нагрузка усиливает головную боль. Во время головной боли также трудно сосредоточиться

Удобным инструментом для выявления пациентов с мигренью является тест «ID Migraine» («Идентифицируй мигрень»), который можно предложить пройти каждому пациенту, у которого периодически болит голова.



Тест «ID Migraine» («Идентифицируй мигрень»)

Ответьте на три вопроса о симптомах, сопровождавших Ваши головные боли в течение последних трёх месяцев

Вопрос 1

Чувствовали ли Вы тошноту или рвоту?

ДА НЕТ

Вопрос 2

Раздражал ли Вас свет (намного сильнее, чем в межприступный период)?

ДА НЕТ

Вопрос 3

Мешала ли головная боль Вам работать, учиться или заниматься другими делами в течение дня или дольше?

ДА НЕТ

Результаты

Если Вы ответили «ДА» на 2 из 3-х вопросов, вероятность мигрени у Вас составляет 93%.

Для подтверждения диагноза рекомендуется обратиться к врачу.

Тест «ID Migraine» («Идентифицирующий мигрень») был разработан при поддержке компании Pfizer

NB! У 20% пациентов незадолго до приступа мигрени развивается аура



Когда необходимо дополнительное обследование?

При выявлениистораживающих симптомов — «красных флагов» необходимо в первую очередь исключить серьезные заболевания, т.е. нарушения, которые представляют опасность для жизни. В этих случаях проводится дополнительное обследование:

- новая головная боль у пациента в возрасте старше 50 лет или у ребенка в препубертатном периоде
- новая головная боль у пациента с указанием в анамнезе на онкозаболевания, ВИЧ-инфекцию или иммунодефицитное состояние
- прогрессирующая головная боль
- головная боль по типу «раската грома»
- головная боль, сопровождающаяся неврологическими нарушениями или непонятными физическими симптомами
- головная боль усугубляется изменением позы или движениями
- лихорадка сопровождающаяся головной болью
- головная боль с необычной аурой

В выборе препарата для купирования приступа мигрени важно учитывать интенсивность, тяжесть головной боли. Если ожидается мигрень умеренной или выраженной интенсивности, то лучшим средством в этой ситуации будет препарат из группы триптанов. Триптаны представляют собой препараты для специфического лечения мигрени. Назначение триптанов показано также в случаях когда предшествующая терапия оказалось не эффективной.

При легких и умеренных приступах мигрени (особенно если пациент никогда раньше не применял никаких лекарств для лечения мигрени) могут использоваться препараты для неспецифического лечения мигрени: аспирин, некоторые НПВП, парацетамол или комбинированные анальгетики. К комбинированным препаратам рекомендуется прибегать в последнюю очередь, так как при их применении выше риск развития абзусной головной боли (головной боли, связанной со злоупотреблением лекарства).

В тех случаях, когда мигрень сопровождается выраженной тошнотой или рвотой, облегчение головной боли и сопровождающих симптомов может принести применение противорвотных средств (домперидон, метоклопромид). Эти препараты относятся к вспомогательной терапии и могут применяться как самостоятельно, так и в виде дополнения к специфической или неспецифической терапии.

**В соответствии с критериями Международной классификации ГБ [7] при мигрени ГБ имеет как минимум две из следующих характеристик: односторонняя локализация, пульсирующий характер, интенсивность боли от умеренной до выраженной, ГБ ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности и сопровождается как минимум одним из следующих симптомов – тошнота и/или рвота, фотофобия или фонофобия.*

Триггеры мигрени

Во многих случаях мигрень развивается в результате провоцирующих, «запускающих» факторов – триггеров (определенные продукты питания, алкоголь, гормональные колебания, метеофакторы и др.). Подробная информация о триггерах мигрени представлена в руководстве «Диагностика и лечение головной боли» (А.Б.Данилов, 2011), а также на интернет-сайтах *raininfo.ru* и *sbkoloGB.ru* (см. Образование и обучение пациента).

Мигрень с аурой и мигрень без ауры

Существует заблуждение, что мигрень – это ГБ, которой обязательно предшествует аура. Аура – комплекс неврологических симптомов: зрительные (вспышки света, светящиеся линии), чувствительные (онемение) или двигательные (слабость в руке) нарушения, возникающие непосредственно перед или в самом начале мигренозной ГБ. Большинство (80%) пациентов с мигренью имеют исключительно приступы мигрени без ауры. У некоторых пациентов мигрень с аурой и мигрень без ауры могут сочетаться, т.е. иногда возникают приступы мигрени с аурой, в других случаях развивается мигрень без ауры [7]. В более редких случаях аура предшествует каждому приступу мигрени.

Тест «ID Migraine»

Среди лиц, обращающихся к врачу по поводу ГБ, мигрень встречается значительно чаще, чем в общей популяции людей, страдающих от ГБ. Более чем в 50% случаев мигрень остается недодиагностированной [4]. Ведущие международные эксперты по ГБ разработали тест для скрининговой диагностики мигрени «ID Migraine» («Идентифицируй мигрень»), который может пройти самостоятельно каждый пациент с жалобами на ГБ еще до встречи с врачом (в аптеках, в комнатах ожидания на приеме у врача и т.д.) [8]. Тест состоит из 3 вопросов. Если пациент отвечает «да» хотя бы на 2 из 3 вопросов, то вероятность наличия у него мигрени составляет 93%. Для подтверждения диагноза необходима консультация врача. Предварительное тестирование пациента с помощью теста «ID Migraine» существенно экономит время врача и позволяет провести целенаправленную диагностику для подтверждения/исключения диагноза мигрени при помощи вопросов, представленных в настоящем алгоритме. Тест «ID Migraine» был разработан при поддержке компании Pfizer [8].

Осмотр пациента с жалобой на ГБ

Диагноз мигрени ставится исключительно на основании анамнеза. Неврологические знаки могут быть обнаружены при осмотре пациента с мигренью с аурой только во время приступа (атаки). Вне приступа ГБ у пациентов с мигренью неврологических симптомов (знаков) нет [1].

Физикальное обследование (осмотр) проводится для исключения других заболеваний, сопровождающихся ГБ и представляющих опасность для жизни (опухоль, инфекция, сосудистое поражение и др.). Осмотр является обязательным, особенно в случаях, когда при сборе анамнеза выявляются сигналы опасности – «красные флаги» [6].

Признаки, на которые следует обратить внимание при сборе анамнеза и осмотре пациента (сигналы опасности – «красные флаги»):

Для мигрени характерен стереотипный характер ГБ (приступы похожи один на другой), сохраняющийся в течение продолжительного времени (несколько месяцев, лет).

Изменение характера ГБ у данного пациента должно настораживать врача в отношении жизнеугрожающего заболевания. Это требует направления пациента к узкому специалисту и/или дообследования.

Особое внимание следует обратить на следующие признаки:

! новая ГБ (т.е. впервые возникшая) у пациента в возрасте старше 50 лет или у ребенка в препубертатном периоде:

может быть симптомом височного артериита или внутричерепной опухоли;

! требует направления к неврологу и дообследования.

! новая ГБ (т.е. впервые возникшая) у пациента с указанием в анамнезе на онкозаболевание, ВИЧ-инфекцию или иммунодефицитное состояние:

может указывать на вторичный характер ГБ;

! требует направления к терапевту и дообследования.

! прогрессирующая ГБ – постепенно ухудшающаяся (без ремиссий) в течение нескольких недель или более:

указывает на объемный процесс в мозге;

! требует направления к неврологу и дообследования.

! ГБ по типу «раската грома» (интенсивная ГБ с «взрывным» или внезапным началом):

позволяет заподозрить субарахноидальное кровоизлияние;

! требует срочного направления к неврологу(!!!).

! ГБ, сопровождающаяся очаговыми неврологическими нарушениями или непонятными физическими симптомами:

! требует направления к неврологу и дообследования.

! ГБ усугубляется изменением позы или движениями, которые повышают внутричерепное давление:

может свидетельствовать о внутричерепной опухоли;

! требует направления к неврологу и дообследования.

! лихорадка, не имеющая других причин и сопровождающаяся ГБ:

! требует направления к терапевту и дообследования.

! ГБ с необычной аурой (например, ГБ с аурой продолжительностью более 1 ч или сопровождающаяся слабостью при движениях; аура без ГБ при отсутствии в анамнезе мигрени с аурой; аура возникает у пациентки впервые во время использования комбинированных оральных контрацептивов).

! требует направления к неврологу и дообследования.

Дополнительное обследование пациентов с ГБ

Дополнительные методы исследования НЕ показаны всем пациентам с ГБ.

Дополнительные методы исследования (обследование пациента) следует проводить в тех случаях, когда анамнез или осмотр позволяет заподозрить вторичную ГБ или другую патологию (когда выявлены сигналы опасности – «красные флаги»).

! При выявлении «красных флагов» необходимо направить пациента на консультацию к неврологу или другому/узкому специалисту (в зависимости от характера выявленных симптомов опасности), который назначит дополнительное обследование.



МИГРЕНЬ



МОЖНО ВЗЯТЬ

**ПОД ЖЕСТКИЙ
КОНТРОЛЬ!**



РЕЛПАКС®

**ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ:
БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ +
ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ МИГРЕНИ**

РЕЛПАКС® (элетриптан)

Краткая инструкция по применению¹

Элетриптан (Релпакс®) является представителем группы селективных агонистов сосудистых 5-HT_{1B} и нейрональных 5-HT_{1D} серотониновых рецепторов. В сравнении с суматриптаном элетриптан (Релпакс®) проявляет значительно большую селективность в отношении рецепторов, расположенных в сосудах головного мозга, чем в отношении коронарных и бедренных сосудов. Способность Релпакса суживать внутричерепные кровеносные сосуды может обуславливать его антимигренозную активность.

Показания

Купирование приступов мигрени с аурой и без ауры.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелые нарушения функции печени, возраст моложе 18 лет.

Противопоказания, общие для всех селективных агонистов 5-HT_{1B} серотониновых рецепторов: неконтролируемая артериальная гипертензия, ИБС или подозрение на нее, окклюзионные заболевания периферических сосудов, нарушения мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака в анамнезе, одновременный прием с другими агонистами 5-HT_{1B} серотониновых рецепторов, прием эрготамина или его производных в течение суток после приема элетриптана.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая начальная доза — 40 мг.

Если мигренозная головная боль купируется, но возобновляется в течение суток, то возможен прием второй таблетки Релпакса, однако, если необходима вторая таблетка, ее следует принимать не ранее чем через 2 часа после приема первой. Максимальная суточная доза Релпакса не должна превышать 160 мг.

Побочное действие

Релпакс® в целом хорошо переносится, побочные эффекты носят преходящий характер, слабо или умеренно выражены и проходят самостоятельно.

Основные побочные эффекты

Астения, боль в спине, боль в животе, миалгия, аллергические реакции, стеснение в груди, приливы жара к лицу, сердцебиение, стенокардическая боль, сонливость, головокружение, парестезии, тошнота, рвота, повышение артериального давления.

Особые указания

Релпакс® следует принимать только тогда, когда диагноз мигрени установлен. Релпакс® не эффективен при других формах головной боли. Принимать Релпакс® следует только во время фазы головной боли. Релпакс® не следует принимать для профилактики мигрени. При назначении Релпакса следует исключить вторичные головные боли. Релпакс® не следует применять в комбинации с мощными ингибиторами СУР3А4 (например, кетоназол, эритромицин) и ингибиторами протеазы, а также не раньше чем через 24 часа после приема эрготаминсодержащих препаратов.

Подробная информация о препарате Релпакс® содержится в инструкции по медицинскому применению.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Релпакс® одобрена Росздравнадзором 03.02.2006 № 08 изм.

Rus/Relp/I-02 7.09.05 IPI 195 18.07.05.

За более подробной информацией о препарате Релпакс® обращайтесь в Московское представительство компании Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи, 109147, Москва, ул. Таганская 21, тел. (495) 258 55 35, факс (495) 258 55 38



Лечение

Специфическое лечение

В выборе препарата для купирования приступа мигрени важно учитывать тяжесть, интенсивность ГБ [9, 10]. Если ожидается мигрень умеренной или выраженной интенсивности, то лучшим средством в этой ситуации скорее всего будет препарат из группы триптанов [10]. Триптаны представляют собой препараты для специфического лечения мигрени. Следует иметь в виду, что триптаны надо назначать только для купирования мигренозной ГБ. Являясь высокоэффективными лекарственными средствами для лечения мигрени, триптаны совершенно не эффективны при других видах ГБ. Поэтому для успешного лечения мигрени важно отличать мигрень от других видов ГБ. Среди препаратов для специфического лечения мигрени элетриптан (Релпакс) является препаратом первого выбора, поскольку обладает быстрой скоростью наступления эффекта, продолжительным временем действия (что уменьшает вероятность развития возвратной ГБ) и хорошей переносимостью [11]. Эффективность триптанов будет выше, если их принимать в самом начале приступа (когда ГБ носит еще умеренный характер и/или в первые 2 ч после ее начала. Начинать лечение следует с применения 1 дозы (таблетки) препарата (40 мг элетриптана). Если через 2 ч после приема таблетки было отмечено некоторое уменьшение ГБ, но эффект оказался недостаточным, можно принять вторую дозу препарата (еще 40 мг элетриптана). В следующий раз лечение можно сразу начинать с применения элетриптана в двойной дозе (80 мг). Имеется выраженная индивидуальная вариабельность чувствительности к различным препаратам триптанового ряда. Поэтому если какой-либо препарат из группы триптанов пациенту «не помогает», тогда следует попробовать другой препарат (см. схему лечения). Препарат считается неэффективным, если его действие не проявилось при правильном назначении: при достоверно диагностированном приступе мигрени, при применении препарата в достаточной дозе в первые 2 ч от начала ГБ. Ряд экспертов считают, что переходить на другой препарат следует после трех неудачных попыток применения какого-либо препарата.

Противопоказания к назначению триптанов

У препаратов из группы триптанов имеется ряд противопоказаний (неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, заболевания периферических сосудов и некоторые другие). Триптаны не рекомендуются принимать во время беременности. Однако у пациентов с мигренью крайне редко встречаются указанные противопоказания, поскольку данные пациенты в большинстве случаев люди молодого возраста (пик мигрени приходится на возраст 20–55 лет), для которых эти противопоказания неактуальны.

Неспецифическое лечение

При легких и умеренных приступах (особенно если пациент никогда раньше не принимал никаких лекарственных препаратов для лечения мигрени) могут использоваться препараты для неспецифического лечения мигрени. Лечение острых приступов мигрени следует начинать с приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 1000 мг (специальные таблетки, разработанные для лечения мигрени, – Аспирин 1000, 2 шипучие таблетки по 500 мг) [1]. Если эффективность АСК оказалась недостаточной (или при противопоказаниях к приему АСК) можно применять препараты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или парацетамол (см. схему лечения). Возможно также применение комбинированных анальгетиков. Однако следует помнить, что при применении комбинированных лекарственных средств, особенно содержащих кофеин и кодеин, быстрее развивается

зависимость, повышается риск развития абзусной ГБ, чем при применении препаратов, содержащих одно действующее вещество. Поэтому при назначении комбинированных анальгетиков следует предупредить пациента о возможном развитии абзусной ГБ.

В случае если применение препаратов для неспецифического лечения оказалось неэффективным, следует перейти к применению препаратов из группы триптанов (см. Специфическое лечение) [1].

Вспомогательная терапия: применение противорвотных средств

Когда мигрень сопровождается выраженной тошнотой или рвотой, облегчение ГБ и сопровождающих симптомов может принести применение противорвотных средств: метоклопрамид, домперидон. Эти препараты могут применяться как самостоятельно, так и в виде дополнения к специфической или неспецифической терапии (вспомогательная терапия). Некоторые специалисты рекомендуют применять противорвотное средство за 20 мин до приема АСК, НПВП или препарата триптанового ряда.

Образование и обучение пациента

Образование пациента (объяснение причин и механизмов) является одним из важных элементов терапевтического процесса для пациентов с ГБ. Сотрудниками кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова подготовлены специальные брошюры, наглядные пособия для помощи врачу в работе с пациентами. Кроме того, разработаны интернет-ресурсы для врачей и пациентов: shkolaGB.ru, paininfo.ru, которые можно рекомендовать пациентам с ГБ для самостоятельного ознакомления. Материалы, представленные в них, содержат основные сведения о причинах, механизмах и возможностях лечения мигрени и других видов ГБ. Информированность пациента о сути своей проблемы и возможностях ее решения повышает приверженность пациента лечению и позволяет повысить эффективность проводимой терапии.

Литература

- Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007; 8 (Suppl. 1): S3–47.
- Lipton RB, Dodick D, Kolodner K, Hettiarachchi J. Evaluation of quality of life and disability in patients with migraine and nonmigraine headaches in primary care. *Relpax Worldwide Country Advisory Board. Poster presentation. 2005 May 22–24, Berlin, Germany.*
- Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000; 55 (5): 629–35.
- Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultations for migraine: results from the American migraine study. *Headache* 1998; 38: 87–96.
- Pascual J et al. Marketed Oral Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review on Efficacy and Tolerability. *Headache* 2007; 47 (8): 1152–68.
- Данилов АБ. Диагностика и лечение головной боли. Руководство для врачей общей практики, семейной медицины и других специальностей. М., 2011.
- Осипова ВВ. Международная классификация головных болей. Лечение нервных болезней. 2003; 4: 3–10.
- Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology* 2003; 61 (3): 375–82.
- Яхню НН, Алексеев ВВ, Полушкина НР. Дифференцированная тактика лечения приступов мигрени. *Медицина для всех*. 1998; 4: 7–9.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257–70. doi: 10.1056/NEJMr010917.
- Diener HC. Eletriptan in migraine. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2005; 5: 43–53.
- Данилов АБ. Современные подходы к лечению мигрени. *Лечащий врач*. 2008; 8.

Неврологические проявления боли в спине: проблемы и решения

М.В.Путилина

Кафедра неврологии ФУВ РГМУ, Москва

Неврологические проявления боли в спине (дорсалгии) составляют 71–80% всех заболеваний периферической нервной системы. Дорсалгии характеризуются хроническим течением и периодическими обострениями заболевания, при которых ведущими являются различные болевые синдромы. При этом, по данным ряда исследователей, в 80% случаев острые боли регрессируют самостоятельно или в результате лечения в течение 6 нед, однако в 20% случаев они принимают хроническое течение [1, 2]. Наследственная предрасположенность, микротравматизация, неправильный двигательный стереотип приводят к дегенерации позвоночного двигательного сегмента. В дегенеративный процесс могут вовлекаться различные структуры позвоночно-двигательных сегментов: межпозвоночный диск, дугоотростчатые суставы, связки и мышцы. Возникающие под влиянием статодинамических нагрузок деформации тканей оказываются причиной постоянного раздражения болевых рецепторов. В случаях сопутствующего поражения спинномозговых корешков или спинного мозга могут появляться очаговые неврологические синдромы [3, 4]. При дорсалгии определяющим является появление выраженных болевых синдромов, связанных с раздражением нервных окончаний синувертбральных нервов, расположенных в мягких тканях позвоночника [5]. В настоящее время хорошо изучен патогенез патологии позвоночника как основной причины болевого синдрома, но не решены многие проблемы, связанные с дорсалгиями [6, 7].

Клинические проявления

Начальная стадия дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника имеет скудные клинические признаки. Больные жалуются на умеренные боли в соответствующем отделе позвоночника, возникающие или усиливающиеся при движении, изменении статики (сгибании, разгибании, ротации), физической нагрузке, длительном пребывании в одном положении [8]. В этот период сложно поставить правильный диагноз и назначить адекватную терапию, очень часто назначения врачей сводятся к использованию противовоспалительных препаратов и анальгетиков [6, 9]. В настоящее время отмечается очевидная гипердиагностика патологии позвоночника как основной причины болевого синдрома. Обычно недооценивается роль миофасциальных синдромов в происхождении боли (страдают от 35 до 85% населения) [10]. Суть миофасциального болевого синдрома заключается в том, что мышца страдает первично, а не вслед за морфологическими или функциональными нарушениями в позвоночнике. В патологический процесс может вовлекаться любая мышца или группы мышц. Мышечный спазм приводит к усилению стимуляции ноцицепторов самой мышцы. Спазмированная мышца становится источником дополнительной ноцицептивной импульсации (так называемый порочный круг «боль – мышечный спазм – боль»).

Через несколько лет после первого обострения боли имеют четкую локализацию, больные отмечают тяжесть, скованность и тугоподвижность в пораженном сегменте позвоночника, наблюдается выраженное напряжение мышц спины. В дальнейшем периоды

активации процесса наблюдаются все чаще и становятся более продолжительными [11, 12]. В случаях рецидивирующего течения клинические проявления в период обострения характеризуются сильными болями, резкими симптомами натяжения, из-за чего больной не в состоянии себя обслужить. В период регресса неврологические проявления начинают уменьшаться, но боли продолжают быть интенсивными, остается значительное ограничение объема движения в соответствующем отделе позвоночника, симптомы натяжения выражены меньше, чем в стадии обострения. Как правило, больной не в состоянии полностью себя обслужить и не может выполнять работу. В период неполной ремиссии боли умеренные, иногда непостоянные, ограничение объема движений соответствующей области позвоночника может быть значительным, сохраняется вынужденная поза, больной в состоянии себя обслужить, но трудоспособность ограничена. В период полной ремиссии отмечаются периодические нерезкие боли и небольшое ограничение объема движений соответствующей области позвоночника, отсутствие симптомов натяжения, при этом трудоспособность пациентов сохраняется.

Клинически заболевание проявляется в виде рефлекторного синдрома (встречается в 90% случаев) и компрессионного (выявляется в 5–10% случаев) [2, 4]. Рефлекторные синдромы возникают вследствие раздражения болевых рецепторов (ноцицепторов) задней продольной связки в результате реализации одного или нескольких патологических факторов и сопровождаются рефлекторной блокировкой соответствующего позвоночного двигательного сегмента за счет напряжения мышц (в частности поперечно-полосатых) с созданием мышечного «корсета». Компрессионные синдромы обусловлены механическим воздействием грыжевого выпячивания, костных разрастаний или другой патологической структуры на корешки, спинной мозг или артерии. Компрессионные синдромы, в свою очередь, делят на корешковые (радикулопатии), спинальные (миелопатии) и нейрососудистые (например, синдром позвоночной артерии).

Проблемы

Отсутствие достаточно эффективной помощи больным с заболеваниями позвоночника, имеющими как правило хронический характер, с чередованием ремиссий и обострений приводит к утрате доверия к врачу [13]. При этом возникает следующая проблема – отсутствие взаимодействия врач–пациент и уверенность последнего в неизлечимости своего заболевания. Пассивность врача недопустима, так как может привести к психосоциальной гибели больного задолго до его биологической смерти. При этом особую значимость приобретает задача проведения адекватного амбулаторно-поликлинического лечения ввиду того, что в настоящее время применяемые методики не всегда учитывают этиопатогенетические факторы, особенности саногенетических реакций у конкретного больного, зачастую приводят к «срыву компенсаторных реакций» [8] и ухудшают процесс проведения реабилитационных мероприятий [4]. Для решения этой проблемы, в первую очередь, необходимо помнить, что боли в спине бывают как первичными, связанными с дегене-

ративными изменениями позвоночных структур, так и вторичными, обусловленными патологическими состояниями. Поэтом главной задачей врача при обследовании пациента с острой болью в спине является разделение скелетно-мышечных болей от болевых синдромов, связанных с соматической или онкологической патологией.

Диагностика

Диагностика неврологических проявлений боли в спине – сложная задача для врача, но при грамотном использовании дополнительных методов обследования она легко решается. Нельзя отказываться от традиционных методов рентгенодиагностики и методов нейровизуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография), лабораторных исследований (общих анализов крови и мочи, биохимических тестов) [6]. При затруднениях используются электронейромиографические исследования: определяются поражения периферического нейрона, соответствующего данному нерву, и уменьшение скорости проведения импульса по нерву дистальнее места его компрессии.

Терапия

Лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника является одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. У пациентов с этим видом болевого синдрома без идентификации патофизиологических механизмов невозможно выбрать оптимальную стратегию лечения. При определении тактики терапии необходимо учитывать локализацию, характер и выраженность клинических проявлений болевого синдрома. В последние годы значительно улучшился фармакологический арсенал средств терапии пациентов с вертеброгенной патологией [1, 14]. Однако проблема боли в спине до сих пор остается далекой от решения. Медикаментозно лечение неврологических проявлений дорсалгий является сложной задачей, требующей глубоких знаний патогенеза, клинических проявлений болезни. Лечение больных должно быть комплексным, с использованием лекарственных средств и методов немедикаментозной терапии.

Принципы

Основными принципами медикаментозной терапии являются раннее начало, снятие болевого синдрома, сочетание патогенетической и симптоматической терапии. Лечебные мероприятия отличаются в острый и межприступный период болезни. В первую очередь проводятся мероприятия, направленные на снятие или уменьшение болевого синдрома [1, 3].

При острой боли необходимо в течение 1–3 дней рекомендовать пациенту постельный режим. Сразу следует начинать медикаментозную терапию в виде назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, миорелаксантов, так как первой и главной задачей является быстрое и адекватное обезболивание [9, 15]. При лечении острой боли в спине следует ожидать значительного регресса боли в течение 1–2 нед. Долгое время существовавшая установка об ограничении двигательной активности, вплоть до строгого постельного режима, в настоящее время несколько пересмотрена: при умеренной боли рекомендуется частичное ограничение, а при интенсивной – срок постельного режима сокращается до 1–3 дней. При этом пациента необходимо обучить «правильному» двигательному поведению: как сидеть, как вставать, как идти, не носить тяжести и т.д. При неэффективности терапии в течение 1–2 нед могут быть испробованы другие препараты в оптимальных дозах. Сохраняющаяся боль свыше 1 мес свидетельствует о хронизации процесса или о неправильной диагностике боли в спине.

Наличие компрессионного синдрома является показанием для назначения противоишемических препаратов: антиоксидантов, антигипоксантов, вазоактивных препаратов. Вопрос о применении антидепрессантов решается индивидуально для каждого пациента.

НПВП

Средством первого выбора для снятия болевого синдрома остаются НПВП. Основной механизм действия НПВП – ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ)-1, 2, ключевого фермента каскада метаболизма арахидоновой кислоты, приводящего к синтезу простагландинов (ПГ), простаглицлинов и тромбоксанов [9, 14]. В связи с тем, что метаболизм ЦОГ играет главную роль в индукции боли в очаге воспаления и передачи ноцицептивной импульсации в спинной мозг, НПВП широко используются в неврологической практике. Все противовоспалительные средства оказывают противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, способны тормозить миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и агрегацию тромбоцитов, а также активно связываться с белками сыворотки крови.

Особенности действия

Различия в действии НПВП носят количественный характер, но именно они обуславливают выраженность терапевтического эффекта, переносимость и побочные эффекты у больных. Высокая гастротоксичность НПВП, коррелирующая с выраженностью их саногенетического действия, связана с неизбирательным ингибированием обеих изоформ ЦОГ. В настоящее время существует две группы НПВП в зависимости от их действия на ЦОГ. Неселективные НПВП блокируют как конституциональную ЦОГ-1, с которой связывают желудочно-кишечные побочные эффекты этих лекарств, так и индуцибельную ЦОГ-2, образование которой активирует противовоспалительные цитокины. Селективные препараты воздействуют преимущественно на ЦОГ-2. К неселективным НПВП относятся: лорноксикам (ксефокам), ибупрофен, индометацин. К селективным ингибиторам ЦОГ относятся: нимесулид (Найз®), мелоксикам, целекоксиб.

Осложнения

В то же время с использованием НПВП связан широкий спектр побочных эффектов, риск развития которых серьезно снижает их терапевтическую ценность, прежде всего проблема негативного влияния этих препаратов на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), развитие НПВП-гастропатии. У больных, регулярно принимающих НПВП, опасность развития этих осложнений в 4 и более раз выше, чем в популяции, и составляет – 0,5–1 случая на 100 пациентов. При этом согласно многолетним статистическим данным каждый 10-й больной, у которого на фоне приема НПВП развивается ЖКТ-кровотечение, умирает [12, 16]. У 20–30% больных на фоне приема НПВП при отсутствии значимого повреждения слизистой оболочки ЖКТ отмечается появление различных диспепсических симптомов – гастралгии, тошноты, чувства «жжения» или «тяжести» в эпигастрии и др. Кроме этого, к специфическим побочным эффектам НПВП относится повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф – инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Тем не менее, польза от применения НПВП в качестве эффективного и доступного средства для лечения дорсалгий существенно превышает вред, связанный с риском развития опасных осложнений. Прежде всего это связано с тем, что специфические осложнения можно успешно предупреждать. Большинство побочных эффектов возникает у лиц, имеющих так называемые факторы риска. Для НПВП-гастропатии это возраст старше 65 лет, наличие язвенного анамнеза (наиболь-

шая опасность отмечается у пациентов, ранее перенесших желудочно-кишечное кровотечение), а также сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови [17]. Факторами риска кардиоваскулярных осложнений являются коморбидные заболевания сердца и сосудов – ишемическая болезнь сердца, не компенсированная лечением артериальная гипертензия. Учет этих факторов и использование адекватных мер профилактики (назначение ингибиторов протонной помпы при риске развития НПВП-гастропатии) позволяет значительно снизить опасность развития НПВП-ассоциированных осложнений.

Выбор врача

В последние годы на российском фармакологическом рынке огромное количество оригинальных лекарственных препаратов дополняется на порядок большим числом генериков. Практикующему врачу непросто сделать выбор среди этого многообразия, учитывая агрессивную рекламу, а также обилие различной и порой необъективной информации. Врач при выборе НПВП должен учитывать следующее:

- Соотношение цена/качество препаратов.
- Спектр действия препаратов в различных формах их выпуска.
- Фоновые заболевания пациента.
- Финансы пациента.

Найз®

Одним из наиболее удачных препаратов, имеющих на нашем фармакологическом рынке, является препарат Найз® (нимесулид) производства компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия). Препарат используется для быстрого облегчения умеренной или выраженной острой боли, оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие [15]. Обратимо ингибирует образование ПГЕ₂ как в очаге воспаления, так и восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов в спинном мозге. Снижает концентрацию короткоживущего ПГН₂, из которого под действием простагландин-изомеразы образуется ПГЕ₂. Уменьшение концентрации ПГЕ₂ ведет к снижению степени активации простагландинных рецепторов EP-типа, что выражается в анальгезирующих и противовоспалительных эффектах. В незначительной степени действует на ЦОГ-1, практически не препятствует образованию ПГЕ₂ из арахидоновой кислоты в физиологических условиях, благодаря чему снижается количество побочных эффектов препарата. Найз® подавляет агрегацию тромбоцитов путем ингибирования синтеза эндопероксидов и тромбосана А₂, ингибирует синтез фактора агрегации тромбоцитов. Он также уменьшает высвобождение гистамина и уменьшает степень бронхоспазма, вызванного воздействием гистамина и ацетальдегида [15, 16, 18–21]. Препарат ингибирует высвобождение фактора некроза опухоли α, обуславливающего образование цитокинов. Он способен замедлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, тем самым препятствуя разрушению хрящевой ткани. Блокирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. Обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических продуктов распада кислорода за счет уменьшения активности миелопероксидазы. Взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, активируя их путем фосфорилиции, что также усиливает противовоспалительное действие препарата.

Свойства и эффект

Благодаря высокой биодоступности уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~50% от пиковой, и отмечается отчет-

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: ЦМТ «ФармакСтарт»)

Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Представительство в России:
Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
115035, Москва, Ленинский проспект, д. 20, стр. 1
Тел: (495) 795 3939 783 2801
Факс: (495) 795 3908
www.drreddys.ru
E-mail: russia@drreddys.com

ливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата и, соответственно, развивается максимальное анальгетическое действие [19–21]. При местном применении он вызывает ослабление или исчезновение болей в месте нанесения геля, в том числе болей в суставах в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов и способствует увеличению объема движений. Препарат эффективен как при кратковременном купировании острой дорсалгии, так и при длительном многомесячном лечении хронического болевого синдрома.

В Финляндии проведено исследование, в ходе которого 102 больных с острой болью в спине в течение 10 дней получали нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки или ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки. Нимесулид превосходил препарат контроля по степени облегчения боли и по влиянию на функцию позвоночника. При этом среди больных, получавших нимесулид, побочные эффекты со стороны ЖКТ возникли лишь у 7%, а среди принимавших ибупрофен – у 13% [18]. Ученые пришли к выводу, что нимесулид превосходит по своей переносимости традиционные НПВП, поскольку относительно редко вызывает диспепсию и другие осложнения со стороны ЖКТ. Важнейшим достоинством препарата Найз® является доступная цена и хорошая переносимость, доказанная серией пострегистрационных исследований [17]. Таким образом, при использовании нимесулидов минимизируются частота таких распространенных побочных явлений, как язвы верхнего отдела ЖКТ и лекарственные поражения печени, и кардиотоксический эффект, которым «отягощены» некоторые высокоселективные НПВП. Это позволяет рекомендовать Найз® для использования в широкой врачебной практике. Тем более что этот препарат имеет несколько лекарственных форм. Найз® выпускается в таблетированной и форме для местного применения, что позволяет индивидуализировать и оптимизировать направленный лечебный эффект препарата. Поскольку препарат на гелевой матрице быстро и в большей концентрации проникает в ткани, то возможно комбинирование местной и системной форм препарата для достижения лучшего (большого) лечебного эффекта.

В заключение отметим, что проблемы неврологических проявлений болей в спине еще далеки от окончательного решения, но дальнейшее их изучение позволит разработать новые стратегии диагностики и терапии дорсалгий.

Литература

1. Алексеев В. В. Лечение лямблиоза синдрома. РМЖ 2003; 11 (10): 602–4.
2. Вознесенская Т. Г. Боли в спине и конечностях. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А. М. Вейна. М.: Медпресс, 1999; с. 217–83.
3. Попелянский Я. Ю., Штульман Д. Р. Болезни нервной системы. Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001; с. 293–316.

4. Штульман Д. Р., Левин О. С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2002; с. 70–90.
5. Кузнецов В. Ф. Вертеброневрология. Клиника, диагностика, лечение заболеваний позвоночника. М., 2004.
6. Левин О. С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. Cons. Med. 2005; 1 (6): 547–55.
7. Borenstein D. Эпидемиология, этиология, диагностическая оценка и лечение поясничной боли. Междунар. мед. журн. 2000; 35: 36–42.
8. Bogduk N, Mc Guirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier, 2002.
9. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000.
10. Белова А. Н. Миофасциальная боль. Неврол. журн. 2000; 5 (5): 4–7.
11. Gatchel RJ, Gardea MA. Lower back pain: psychosocial issues. Their importance in predicting disability, response to treatment and search for compensation. Neurologic clinics 1999; 17: 149–66.
12. Porter RW. Management of Back Pain. Second edition. Chuchill Livingstone Longman group UK Limited. 1993.
13. Подчуфарова Е. В. Хронические боли в спине: патогенез, диагностика, лечение. РМЖ. 2003; 11 (25): 1295–401.
14. Насонов Е. Л., Цветкова Е. С. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболевания человека. Тер. арх. 1998; 5: 8–14.
15. Балабанова Р. М., Белов Б. С., Чичасова Н. В. и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите. Фарматека. 2004; 7: 5–8.
16. 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. J. R. Vein, R. M. Botting, William Harvey Press; p. 524–40.
17. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
18. 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.
19. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 393–8.
20. 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.
21. Wober W, Rabl 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.

Фармакотерапия нейропатической боли в спине

Ан.Б.Данилов

Кафедра нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Нейропатическая боль в спине (БС) возникает вследствие поражения нервного корешка. Чаще всего это наблюдается при компрессионной радикулопатии, обусловленной грыжей межпозвоночного диска или стенозом спинномозгового канала. В типичных случаях клиническая картина характеризуется симптомами, которые традиционно описываются как радикулярные («корешковые») боли: острые «прострелы», иррадиация боли по ходу нервного корешка, ощущение жжения, покалывания в сочетании с симптомами выпадения чувствительности и снижением сухожильных рефлексов [1, 3]. При доказанном болевом радикулярном синдроме стандартное применение традиционных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов не всегда эффективно, что негативно влияет на процесс реабилитации и прогноз заболевания. В отличие от неспецифической БС радикулярные боли чаще становятся хроническими, в существенной степени дезадаптируют больных и снижают качество их жизни. Во многих случаях при обнаружении грыжи межпозвоночного диска на магнитно-резонансной томографии проводят неоправданное (не по показаниям) хирургическое лечение, что приводит зачастую к развитию хронической боли в рамках синдрома «неудачной операции на позвоночнике». Таким образом, лечение болевого синдрома при радикулопатии представляется достаточно сложным.

Механизмы боли

Представления о механизмах боли при поражении нервного корешка за последние годы значительно изменились. В настоящее время рассматривается несколько гипотез формирования боли при компрессионной радикулопатии [1, 3, 7]. Механическая компрессия корешка приводит к развитию очагов эктопической патологической импульсации, избыточной экспрессии потенциалзависимых натриевых каналов, периферической сенситизации. На этом фоне развивается центральная сенситизация – повышенная чувствительность и избыточная активность сенсорных нейронов заднего рога. Вследствие снижения порога возбуждения этих нейронов любая неболевая периферическая стимуляция может приводить к генерированию болевых импульсов. При длительном персистировании боли снижается активность нисходящих антиноцицептивных влияний, что трактуется как дизингибиция. Указанные механизмы характерны для нейропатической боли и потому боль при радикулопатии стали называть нейропатической [3, 7, 16]. Однако при радикулопатии источником боли могут быть и повреждения ноцицепторов самого межпозвоночного диска. Кроме того, определенную роль играет воспалительный процесс, когда медиаторы воспаления, локально воздействуя на нервные окончания в тканях, также участвуют в генерации болевых ощущений. В таком случае говорят о ноцицептивном компоненте боли.

Таким образом, в формировании боли при радикулопатии принимают участие как нейропатические (эктопическая активность, экспрессия натриевых каналов, центральная сенситизация, дизингибиция), так и ноцицептивные механизмы (активация ноцицепторов, воспаление). Разумеется, нельзя забывать и о существенной роли психогенных и социальных факторов в развитии и хронификации болевого синдрома, что

детально обсуждается в специальной литературе [1, 12]. Структурные повреждения, вероятно, играют роль триггера, или запускающего фактора, и в дальнейшем хроническая боль персистирует при доминирующей роли нейропатических механизмов патогенеза (нейропластичности) и психосоциальных факторов, а не морфологических изменений в структурах позвоночника.

С учетом указанных механизмов патогенеза боли при радикулопатии в последние годы все чаще обсуждается целесообразность дифференцированной рациональной фармакотерапии, под которой подразумевают использование препаратов, действующих на нейропатический, ноцицептивный и психогенный компоненты боли [3, 8]. Хорошо известно, что ноцицептивные боли успешно поддаются лечению НПВП, тогда как при нейропатической боли наиболее эффективны антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоиды и местные анестетики. При психогенном компоненте целесообразны психотерапия и психотропные средства. Таким образом, уточняя представленность нейропатического, ноцицептивного и психогенного компонентов, можно составить индивидуальную схему лечения, комбинируя препараты с различными механизмами действия.

Клиническая оценка и ее особенности

Клинически бывает достаточно сложно оценить точное соотношение и роль этих компонентов при радикулопатическом болевом синдроме. В наиболее общем виде можно сказать, что нейропатический компонент при болях в нижней части спины характеризуется «прострелами», иррадиацией боли по корешку, жгучими болями в стопе, симптомом Ласега, тогда как ноцицептивный компонент проявляется локальными ноющими, тянущими, пульсирующими болями в пояснично-крестцовой области без иррадиации. К сожалению, существующие дополнительные методы диагностики не всегда позволяют конкретизировать участие и роль того или иного механизма в патогенезе боли. Хорошим подспорьем в дифференцировании клинических компонентов боли могут быть специальные опросники. В России валидизированы скрининговые опросники Pain Detect и DN4 для нейропатической боли [4, 9, 19]. С их помощью можно количественно оценить вероятность присутствия нейропатического компонента при БС.

Проведенные недавно специальные исследования показывают высокую частоту представленности нейропатического компонента при хронических БС [3, 17, 18, 36]. Например, в исследовании, проведенном в США у 213 пациентов с БС, радикулярный болевой синдром встречался в 28% случаев. В популяционном британском исследовании среди всех опрошенных, отмечавших в течение 1 года эпизод БС, 45,6% имели признаки иррадирующей боли, онемения и покалывания в ногах. В общей популяции эти же признаки были выявлены у 17,8% опрошенных людей. Здесь следует подчеркнуть, что не все случаи иррадирующей (отраженной) боли можно классифицировать как нейропатические. Согласно определению нейропатическая боль всегда обусловлена органическим поражением (заболеванием) соматосенсорной нервной системы. Соответственно, боль при радикулопатии можно отнести к нейропатической. Однако следует учитывать, что отраженная боль может возникать не только при радикулопатии, но и вследствие патологии свя-

зочного аппарата, перидуральных структур, мышц, фасеточных суставов, дисфункции подвздошно-крестцового сочленения. Например, в исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, где с помощью опросника LANSS были протестированы 100 пациентов с БС, было показано, что у 41% пациентов имеются признаки нейропатической боли [17]. Скорее всего сюда кроме пациентов с истинными радикулярными болями вошли и пациенты с отраженными болями («не-нейропатическими»), т.е. обусловленными поражением нервной системы. Таким образом, данные, полученные в ходе анкетных исследований (с помощью LANSS, DN4, PainDetect), следует трактовать с осторожностью. Нам представляется, что вариабельность распространенности нейропатического компонента при БС связана с применением разных клинических критериев его оценки. Тем не менее, по данным наиболее масштабных исследований с применением стандартной анкеты Pain Detect и клинического анализа, распространенность нейропатического компонента при хронической БС составляет 1,6% в популяции [18].

Лечение

Традиционно терапия БС в большинстве случаев сводится к применению фармакологических средств и методов нелекарственного лечения, таких как массаж, мануальная терапия, чрескожная электронейростимуляция, акупунктура, лазеротерапия и др. Из инвазивных методов широко используются лекарственные блокады с новокаином, кортикостероидами или ботулиническим токсином в различные мышечные точки или суставы. Что касается фармакотерапии, то накоплен большой практический опыт по применению простых анальгетиков, НПВП, мышечных релаксантов, пластин с лидокаином, антидепрессантов, антиконвульсантов, опиоидов. Однако эффективность этих методов в терапии нейропатической БС в большинстве случаев не является очевидной с точки зрения принципов доказательной медицины.

НПВП

Хорошо известно, что НПВП высоко эффективны в отношении лечения ноцицептивной боли. Для лечения неспецифической БС они являются препаратами выбора первого порядка. Однако при нейропатической боли НПВП, а также парацетамол оказались неэффективными и поэтому не рекомендуются для лечения и не включены в международные рекомендации по лечению нейропатической боли [11]. Только при смешанном типе боли (туннельные синдромы, радикулопатии, онкологическая боль), когда присутствуют как нейропатический, так и ноцицептивный компоненты, они могут быть использованы для целенаправленного воздействия на ноцицептивный компонент, чаще всего воспалительного характера. Таким образом, НПВП при БС могут использоваться главным образом для лечения неспецифической БС, когда нет повреждения нервного корешка, а также в составе комплексной терапии корешкового болевого синдрома в сочетании с антиконвульсантами, местными анестетиками и антидепрессантами.

Антидепрессанты

Антидепрессанты давно используются в терапии хронической боли и, в частности, нейропатической боли [23, 30–32, 35]. В основном применяют трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (дулоксетин, венлафаксин, милнаципран). Это связано с их влиянием на нисходящие антиноцицептивные системы (норадренергическую, серотонинергическую), функцию ионных каналов, N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы. Важно подчеркнуть, что обезбо-

ливающий эффект этих препаратов не зависит от их антидепрессивного действия и наступает несколько раньше, что следует учитывать при назначении и оценке эффективности лечения. Рекомендуется всегда начинать с малых доз (амитриптилин 12,5 мг на ночь, дулоксетин 30 мг/сут) и медленно увеличивать, контролируя возможные побочные реакции. Большинство авторов указывают, что при хронической боли антидепрессанты следует назначать при неэффективности антиконвульсантов и местных анестетиков.

Недавно опубликованный метаанализ девяти крупных исследований ставит под сомнение преимущества антидепрессантов по сравнению с плацебо в терапии хронической БС [33]. Справедливости ради следует отметить, что в анализируемых исследованиях не проводился анализ влияния антидепрессантов в отношении ноцицептивного и нейропатического компонентов боли.

Многими исследователями подчеркивается низкая эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин) при хронической БС [10, 23]. Поэтому эти препараты не включены в международные рекомендации по лечению [11].

Лидокаин

Работ по применению лидокаинового пластыря при БС немного. В целом они показывают позитивное влияние как на ноцицептивный, так и нейропатический компоненты боли [6, 15]. В нерандомизированном открытом исследовании W.White и соавт. (2003 г.) показана более высокая эффективность сочетания лидокаиновых пластырей и габапентина, нежели их самостоятельное применение, на протяжении 2 нед лечения хронической БС [37]. Общее мнение экспертов сводится к необходимости большего числа исследований с улучшенным дизайном.

Опиоиды

Опиоидные анальгетики используются при болях высокой интенсивности. Метаанализы показывают, что они одинаково эффективны в лечении как ноцицептивного, так и нейропатического компонентов боли [8, 25, 34]. Серьезные побочные реакции являются главной проблемой при применении этих средств. В широкой практике чаще используют трамадол, который показал высокую эффективность в лечении как ноцицептивного, так и нейропатического компонентов боли при приеме от 200 до 400 мг/сут [34].

Антиконвульсанты

Среди антиконвульсантов наиболее признанными препаратами для лечения нейропатической боли являются габапентин и прегабалин [3, 11, 16, 20]. Механизм их действия связан с влиянием на центральные механизмы боли: уменьшение центральной сенситизации, улучшение нейромедиаторного баланса в сторону усиления антиболевого ГАМК-ергических влияний и редукции эффектов глутамата – главного нейротрансмиттера боли.

Мы провели исследование по применению габапентина в лечении БС у 18 больных с хронической радикулопатией [2]. Пациенты получали габапентин в течение 3 мес, начиная с 300 мг/сут, с постепенным титрованием до 2400 мг/сут. Проведенное исследование показало в целом эффективность габапентина в лечении хронической БС. Однако клинический эффект был отмечен не у всех больных в равной степени. Лучшие результаты получены у пациентов с типичной картиной корешковых болей: «прострелы», иррадиация по корешковому типу (т.е. нейропатических по механизму). Менее выраженное улучшение отмечалось у пациентов с двусторонними болями, без иррадиации и «прострелов»

(т.е. ноцицептивных по механизму). Сходные данные были получены в исследовании McCleane у 80 больных с хронической болью в нижней части спины без нейропатического компонента, отмечавших достоверное снижение балла по визуальной аналоговой шкале в конце курса терапии [24].

Целью другого нашего исследования была оценка болевого синдрома при хронической радикулопатии с точки зрения выраженности нейропатического компонента боли и оценка клинической эффективности препарата габапентин для целенаправленной терапии этого компонента [5]. Группу пациентов составили 37 человек с хронической пояснично-крестцовой радикулопатией. Лечение габапентином проводилось в дозе 1800 мг/сут (по 600 мг 3 раза в день) в течение 6 нед с предварительным титрованием. В целом лечение оказалось более эффективным у пациентов с изначально более высокими баллами по данным опросников DN4 и PainDETECT, т.е. с выраженным нейропатическим компонентом. Результаты работы показали высокую эффективность габапентина в отношении редукции именно нейропатического компонента боли. Это, с одной стороны, свидетельствует о том, что в формировании боли при радикулопатии нейропатический компонент играет существенную роль, а с другой – указывает на возможность эффективного воздействия на этот компонент с помощью габапентина.

Прегабалин, обладая линейной фармакокинетикой, имеет преимущество по сравнению с габапентином в отношении скорости наступления эффекта. В специальных работах изучалась эффективность прегабалина при нейропатических БС. Было показано, что прегабалин более эффективен при использовании в комбинации с НПВП или опиоидными анальгетиками, нежели в качестве монотерапии [13, 26, 29].

В исследовании топирамата при радикулопатии была показана его эффективность, однако по причине частых побочных реакций (тошнота, седация, прарезезии, амнезия) он рассматривается только как средство выбора второго порядка и показан пациентам при условии его хорошей переносимости [21].

Комбинированная терапия

Главным принципом фармакотерапии нейропатической боли является принцип рациональной полифармакотерапии. Сегодня решить проблему этой разновидности боли, применяя только один препарат или один класс препаратов, практически не удастся. Но выбор тех или иных фармакологических средств лечения должен основываться на знании разных патофизиологических механизмов и их участии в формировании болевого синдрома у конкретного пациента. Как было отмечено, фармакотерапия пациентов с радикулярной болью должна быть комбинированной, с учетом вклада ноцицептивного, нейропатического и психогенного компонентов, так как все они с определенным удельным весом присутствуют у больных с хронической болью.

К сожалению, пока проведено мало рандомизированных контрольных исследований по комбинированной терапии. В этом плане показательно плацебо-контролируемое исследование по применению одновременно целекоксиба и прегабалина у 36 пациентов с хронической БС [26]. Одна группа принимала только целебрекс, другая – прегабалин, третья – целебрекс и прегабалин одновременно. Показана достоверно более высокая эффективность комбинированной терапии, чем монотерапии этими препаратами, при одинаковой переносимости. При этом доза каждого из препаратов при комбинированной терапии была в среднем ниже, чем при монотерапии.

В исследовании прегабалина в сочетании с оксикодоном приняло участие 409 больных с корешковыми

БС, которых лечили на протяжении 3 мес, начиная с малых доз, постепенно увеличивая до уровня оптимального обезболивания и переносимости лекарств [13]. По влиянию на боль и качество жизни комбинация прегабалина с оксикодоном была достоверно более эффективной, чем монотерапия этими препаратами. При комбинированной терапии количество оксикодона составило на 22% меньше, чем при монотерапии. В группе на комбинированной терапии отмечено меньше случаев прекращения лечения из-за побочных явлений. Наиболее частым побочным явлением были запоры.

В другом исследовании у больных с хронической БС изучался прегабалин в сочетании с бупренорфином в виде трансдермальной терапевтической системы [29]. Показана достоверно более высокая эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией бупренорфином.

Комбинация стандартных доз парацетамола и трамадола в 1 таблетке – 37,5 мг трамадола, 325 мг парацетамола (в России аналогом такого препарата является Залдиар) изучалась при хронической БС в двух исследованиях [27, 28]. В этих работах было продемонстрировано достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома. В исследовании одновременного применения парацетамола и оксикодона при хронической боли в суставах и спине была показана высокая эффективность такого сочетания, однако не было отмечено преимуществ этой комбинации в отношении нейропатического компонента боли [14].

При использовании морфина с нортриптилином у 61 больного с радикулярной болью не было получено статистически значимого влияния на боль, а побочные явления были зарегистрированы в 89% случаев [22].

Эти результаты еще раз подчеркивают тезис о том, что радикулярная боль является смешанной и в терапии следует использовать одновременно препараты, действующие на разные механизмы боли. Подобные исследования указывают на важность и необходимость проведения дальнейших исследований по комбинированной терапии нейропатической боли. Например, сегодня уже очевидно, что монотерапия прегабалином значительно уступает по эффективности его комбинациям с целебрексом, оксикодоном или бупренорфином.

Заключение

Фармакотерапия пациентов с радикулярной болью должна быть комбинированной с учетом вклада ноцицептивного, нейропатического и психогенного компонентов, так как все они с определенным удельным весом присутствуют у этих больных. Для подбора конкретных препаратов для лечения боли важно знание патофизиологических механизмов. Диагностика только структурных изменений позвоночника является недостаточной для выбора терапии. Наряду с очень важной оценкой всех изменений, происходящих в позвоночнике, необходимо учитывать, что хроническая боль представляет собой самостоятельное заболевание со своими периферическими и центральными механизмами патогенеза. Клиницист должен подходить к фармакотерапии БС через понимание таких важных периферических механизмов, как нейрогенное восприятие, периферическая сенситизация, экспрессия натриевых каналов нейронов и эктопическая активность. Также нужно оценивать влияние этих периферических изменений на процессы в центральной нервной системе: активация NMDA-рецепторов, феномен взвинчивания, центральная сенситизация, вторичная гипералгезия, нарушения в нисходящем супрасегментарном контроле боли (дизингибция).

Таким образом, при наличии нейропатического компонента следует отдавать предпочтение специальным препаратам для лечения нейропатической боли (габа-

пентин, прегабалин, лидокаин, антидепрессанты). Однако очевидно, что лонгитудинальные контрольные исследования по лечению именно нейропатического компонента БС должны быть продолжены. Разумеется, мы будем ждать результатов новых контрольных исследований по применению моно- и полифармакотерапии в лечении нейропатической БС, на основании которых будут выработаны более точные рекомендации по лечению, основанные на принципах доказательной медицины.

Литература

1. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М.Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001.
2. Данилов АБ. Нейротинин в лечении болей пояснично-крестцовой локализации. *Врач*. 2005; 11.
3. Данилов АБ, Давыдов О.С. *Нейропатическая боль*. М.: Боргес, 2007.
4. Данилов АБ, Давыдов О.С. Новые возможности диагностики невропатической боли с помощью анкетных методов. *Справ. поликлин. врача*. 2008; 5: 40–4.
5. Данилов АБ, Жаркова Т.Р. Хроническая радикулопатия: новые возможности терапии. Спец. выпуск. *Болевой синдром*. 2010; 18: 15–9.
6. Левин О.С., Мосейкин ИА. Применение лидокаиновых пластырей (Версатис) в лечении боли в спине. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*. 2009; 109: 44–50.
7. Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade* 2004; 33 (5): 568–75.
8. Birklein F. Mechanism-based treatment principles of neuropathic pain. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70 (2): 88–94.
9. Boubassira D, Attal N, Alchaar. 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.
10. Dickens C, Jayson M, Sutton C et al. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics* 2000; 41: 490–9.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–51.
12. Gatchel RJ, Gardea MA. Lower back pain: psychosocial issues. Their importance in predicting disability, response to treatment and search for compensation. *Neurologic clinics* 1999; 17: 149–66.
13. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R et al. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129–37.
14. Gatti A, Sabato AF, Carucci A et al. Adequacy assessment of oxycodone/paracetamol (acetaminophen) in multimodal chronic pain: a prospective observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (Suppl. 1): 31–40.
15. Gimbel J, Linn R, Hale M, Nicholson B. Lidocaine patch treatment in patients with low back pain: results of an open-label, nonrandomized pilot study. *Am J Ther* 2005; 12 (4): 311–9.
16. Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*, Progress in Pain Research and Management. Seattle, WA: IASP Press; 2001; 21: 151–67.
17. Hassan AE, Saleh HA, Baroudi YM et al. Prevalence of neuropathic pain among patients suffering from chronic low back pain in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2004; 25 (12): 1986–90.
18. Freynbagen R, Baron R, Tolle T et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (3): 529–37.
19. Freynbagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (10): 1911–20.
20. Junker U, Brunnmuller U. Efficacy and tolerability of gabapentin in the treatment of patients with neuropathic pain. Results of an observational study involving 5620 patients. *MMW Fortschr Med* 2003; 145: 37.
21. Kboromi S, Patsalides A, Parada S et al. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005; 6 (12): 829–36.
22. Kboromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130 (1–2): 66–75.
23. McQuay HJ et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–27.
24. McClean GJ. Does Gabapentin have an analgesic effect on background movement and referred pain? A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2001; 13: 103–7.
25. Morlion B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components *Current Medical Research & Opinion*. 2011; 27 (1): 11–33.
26. Romanò CL, Romanò D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol* 2009; 10 (4): 185–91. Epub 2009; 18.
27. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003; 25: 123–41.
28. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultra-trac) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 2454–63.
29. Pota V, Maisto M, Pace MC et al. Association of buprenorphine TDS and pregabalin in the treatment of low back pain. *Eur J Pain* 2007; 11: S83.
30. Verdu B, Decosterd I, Buclin T et al. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs* 2008; 68: 2611–32.
31. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 19–24.
32. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD et al. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28: 2540–5.
33. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW et al. Antidepressants for nonspecific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD001703, p. 2.
34. Schofferman J. Opioid analgesic therapy for severe intractable low back pain. *Clin J Pain*, June; 15 (2): 136–40.
35. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1041–8.
36. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7 (4): 281–9.
37. White WT, Patel N, Drass M, Nalamachu S. Lidocaine patch 5% with systemic analgesics such as gabapentin: a rational polypharmacy approach for the treatment of chronic pain. *Pain Med* 2003; 4 (4): 321–30.

*

Эффективность и переносимость «ступенчатой» терапии при ревматических заболеваниях

Е.С.Цветкова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой особый класс терапевтических средств различной химической структуры со сходным противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Известно, что НПВП различаются между собой по частоте и спектру нежелательных явлений НЯ [1], что, как было установлено [2–4], главным образом связано с подавлением конституциональной циклооксигеназы (ЦОГ)-1. Дальнейшими исследованиями [4] показано, что существует индуцибельная ЦОГ-2, имеющая иную структуру и кодируемая другим геном [5–7], причем ЦОГ-2 ответственна за синтез простагландинов, вызывающих боль, лихорадку и воспаление [4]. Эти данные легли в основу разработки новых НПВП, способных селективно ингибировать ЦОГ-2 и сохранять физиологические функции ЦОГ-1. Было показано, что боль, связанная с возникновением воспаления (так называемая воспалительная гипералгезия), зависит от периферической и центральной экспрессии именно ЦОГ-2.

Мовалис

Мовалис (мелоксикам) является селективным ингибитором ЦОГ-2, что подтверждается исследованиями *in vitro* и *in vivo* [6]. В более чем 230 клинических исследованиях у больных остеоартрозом (ОА), ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом доказано, что по эффективности Мовалис не уступает «традиционным» НПВП, однако обладает лучшим профилем безопасности [8]. При приеме Мовалиса внутрь абсолютная биодоступность составляет 89%. Максимальная концентрация Мовалиса в плазме (C_{max}) достигается при приеме 15 мг через 2,5–7 ч. Препарат обладает линейной фармакокинетикой со временем полувыведения 20–24 ч [9]. Мовалис легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет от 45 до 57% от таковой в плазме уже через 1 ч после однократного приема внутрь, причем относительное содержание препарата в синовиальной жидкости увеличивается в зависимости от степени выраженности локального суставного воспаления [10]. При приеме внутрь концентрация Мовалиса стабилизируется только на 3–4-й день, что удлиняет сроки проявления клинического эффекта. В связи с этим была разработана парентеральная форма Мовалиса специально для достижения быстрого анальгетического эффекта [9]. При внутримышечном введении Мовалис быстро всасывается, C_{max} достигается уже через 1,5 ч, и абсолютная биодоступность составляет 100%. Уже через 30–50 мин после инъекции достигается 90% C_{max} , и в течение как минимум 5–6 ч концентрация Мовалиса остается стабильной. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности внутримышечного введения Мовалиса для быстрого уменьшения боли и симптомов воспаления у больных с обострением суставного синдрома, в том числе при РА и ОА.

Переносимость НПВП

При внутримышечном введении любого НПВП необходимо убедиться в хорошей местной и системной переносимости, поскольку последняя не зависит

от пути введения. Локальная переносимость инъекционных форм «стандартных» НПВП достаточно часто бывает неудовлетворительной, так как отмечаются местное раздражение и очаговый тканевой некроз [11,12]. Местная реакция при внутримышечном введении Мовалиса была изучена в экспериментальных условиях у кроликов [7, 13] по сравнению с плацебо (физиологический раствор), пироксикамом и диклофенаком. Локальная переносимость Мовалиса была сопоставима с плацебо и лучше, чем у препаратов сравнения: после введения Мовалиса при микроскопии выявлены незначительные транзиторные изменения, в то время как внутримышечное введение пироксикама и диклофенака привело к развитию обширного некроза тканей.

Уровень креатинфосфокиназы (КФК) в плазме является индикатором повреждения скелетных мышц и отражает местную переносимость препаратов, вводимых внутримышечно [11]. Известно, что НПВП, в том числе кетопрофен, диклофенак и пироксикам, при внутримышечном введении вызывают некроз мышечных волокон [12], сопровождающийся повышением содержания КФК в плазме больных от 1,5 до 9 раз уже через 6–12 ч и сохраняющееся в течение 3–4 дней. Мовалис при внутривенном, внутривенном и внутривенном введении экспериментальным животным обладал прекрасной локальной и системной переносимостью. Повышение уровня КФК не отмечено ни в экспериментальных [7], ни в клинических исследованиях [14] после внутримышечного введения Мовалиса.

Эффективность и безопасность

Проведенные клинические исследования, в которых сравнивались эффективность и безопасность двух лекарственных форм Мовалиса у 346 пациентов с РА [12], подтвердили достоверное лечебное действие инъекционной формы при анализе таких параметров, как время наступления анальгетического действия, степень уменьшения продолжительности утренней скованности и общая оценка результатов терапии.

При сопоставлении Мовалиса и пироксикама, примененных в течение 7 дней внутримышечно 95 больным РА и 116 пациентам с ОА, в 2 группах установлено достоверное превосходство Мовалиса при анализе клинической эффективности. На фоне терапии Мовалисом повышение уровня КФК не выявлено [14, 15].

В общей сложности сравнение внутримышечного и перорального применения Мовалиса проведено более чем у 800 больных РА, ОА, люмбаго и у 68 здоровых добровольцев. Установлено, что при обострении ревматических заболеваний действие Мовалиса при внутримышечном введении наступает быстрее (с учетом психологического эффекта инъекций), что особенно проявилось при анализе времени достижения максимального стихания индуцированной боли [15].

Возможности «ступенчатой терапии»

Анализ представленных данных позволил обосновать целесообразность проведения «ступенчатой» терапии Мовалисом при обострении хронической боли у пациентов с РА и ОА в условиях обычной клинической практики.

МОВАЛИС 15

МЕЛОКСИКАМ



таблетки 15 мг



суппозитории 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ
ДЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ**



Движение



без боли

Исследование

В соответствии с разработанной программой последовательное назначение внутримышечно и внутрь 15 мг Мовалиса 670 больным ОА (57,3%) и РА проводилось в 22 регионах России. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности предложенной схемы лечения, а также локальной и системной переносимости. В анализируемой нами группе преобладали женщины (80,9%). Средний возраст пациентов составил 55 лет, средний индекс массы тела – 27,5; продолжительность болезни – 5,7 года и длительность обострения суставного синдрома (преимущественно в коленных суставах – 76,7%) – 1,7 мес. Сопутствующие заболевания выявлены у 67,8%, среди которых артериальная гипертензия (АГ) – у 34,5%, хронические болезни желудочно-кишечного тракта – у 21,2% (в том числе язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки – у 5,4%), бронхиальная астма – у 3,3%; сахарный диабет – у 3%. Кроме того, такие факторы риска возникновения НЯ даже при непродолжительном приеме НПВП, как статистическое предшествующее лечение другими НПВП, одновременное назначение кортикостероидов, регулярное применение малых (профилактических) доз ацетилсалициловой кислоты, проведение «базисной» терапии метотрексатом и курение, выявлены соответственно у 42,5, 19,1, 5,7, 25,7 и 11,5% пациентов.

Лечение Мовалисом проводилось «ступенчато», в два этапа: 15 мг (1,5 мл) внутримышечно в течение 3 дней, затем 15 мг однократно внутрь в последующие 20 дней. Показанием к назначению Мовалиса являлось обострение болевого синдрома при его интенсивности не менее 5 баллов (по 10-балльной шкале). Терапия не проводилась при известной непереносимости препарата, наличии «аспириновой триады», обострении язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки и клинически значимых нарушениях функции почек или печени.

Более чем 1/3 (33,5%) больных имели в анамнезе указания на непереносимость разных НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, нимесулид, целекоксиб, ацклофенак, индометацин и др.). Кроме того, у 31% пациентов имелось сочетание (от 2 до 4) различных факторов риска НЯ.

Критерии эффективности

Анализ эффективности «ступенчатой» терапии проводился с учетом количественной оценки боли (в покое, при движении), нарушения функциональной активности и выраженности воспаления (в баллах от 0 до 10). В период внутримышечного введения Мовалиса оценка указанных параметров проводилась через 1 ч после 1-й и последней инъекции. В завершении всего курса терапии эффект лечения оценивался раздельно пациентом и врачом.

Безопасность применения Мовалиса оценивалась на основании данных о НЯ. Нежелательным считалось любое неблагоприятное событие медицинского характера, вне зависимости от наличия или отсутствия связи с приемом Мовалиса. При расчете числа пациентов, имеющих НЯ, больные, которые имели одно и то же НЯ

несколько раз в течение лечения, учитывались только 1 раз. При изменении степени тяжести НЯ оно учитывалось только 1 раз с наихудшей степенью тяжести.

Для описания количественных переменных использованы среднее значение, стандартное отклонение, а для описания качественных переменных – частоты и проценты. Динамика переменных эффективности и безопасности оценивалась относительно исходного уровня. Статистическая достоверность количественных параметров оценивалась с использованием парного t-теста Стьюдента или знакового критерия Вилкоксона (в случае ненормального распределения). Статистическая достоверность качественных переменных оценивалась по критерию Кохрана–Мантала–Хенцеля. Все статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости выбран равным 0,05.

Результаты

Динамика клинических параметров представлена в таблице. Как следует из представленных данных, анальгетической и противовоспалительной эффекты проявлялись очень быстро, уже после 1-й инъекции Мовалиса, что приводило к улучшению функциональной активности пациентов. Очень важно, что динамика всех симптомов в течение этапов лечения была положительной, причем уменьшение выраженности всех параметров было статистически значимым.

После полного курса «ступенчатой» терапии исследователи оценили эффект лечения как «очень хороший» у 89,2% больных; у 8,4% – как «удовлетворительный» и только у 2,1% пациентов лечение не привело к улучшению (по техническим причинам данные об эффективности отсутствуют у 0,2%). Из 389 больных, которые представили данные о сравнительной эффективности Мовалиса с другими ингибиторами ЦОГ-2 или НПВП, 72,5% пациентов оценили лечение Мовалисом как более эффективное.

За весь период лечения значительно улучшилось самочувствие больных: до лечения 74,9% пациентов расценивали свое состояние как «удовлетворительное» и «плохое», а после терапии в 97,9% – как «хорошее» и «удовлетворительное».

НЯ были зарегистрированы всего у 7,8% больных, причем только у 4,5% была подтверждена связь НЯ с лечением. Среди зарегистрированных НЯ преобладали легкой (4,3%) и умеренной (3,0%) степени тяжести. Наиболее часто встречающимися НЯ были головокружение (1,8%), головная боль (1,5%) и абдоминальные боли (1,0%).

Кроме того, при анализе безопасности лечения была проведена оценка НЯ у больных, имеющих сопутствующую АГ и язвенную болезнь (в анамнезе). Язвенная болезнь в анамнезе была установлена у 62 (9,3%) больных. НЯ в данной группе были единичными, имели эпизодический характер и отмечены всего у 5 больных (аллергическая кожная сыпь, слабость, сухость во рту, боль в области грудной клетки, абдоминальная боль).

Среди больных АГ не выявлено НЯ, проявившихся ухудшением течения АГ. У больных данной группы в

Динамика клинических параметров в процессе «ступенчатой» терапии Мовалисом (M±CO)

Симптомы	1	2	3	4
Боль в покое	5,3±2,2	3,6±2,1*	2,3±1,8*	1,1±1,5*
Боль при движении	7,0±1,8	4,9±2,1*	3,3±1,9*	2,0±1,6*
Воспаление	3,6±2,5	3,3±2,4*	2,1±1,9*	0,7±1,2*
Нарушение функциональной активности	5,2±2,3	4,0±2,2*	2,7±1,9*	1,5±1,6*

Примечание. 1 – до лечения, 2 – через 1 ч после 1-й инъекции, 3 – через 1 ч после 3-й инъекции, 4 – после завершения всего курса лечения; *p<0,001.

8,7% случаев наиболее часто отмечались головокружение (2,2%) и головная боль (1,7%), степень выраженности указанных состояний была легкой и умеренной.

В целом переносимость «ступенчатой» терапии Мовалисом оценивалась врачами как «очень хорошая» и «хорошая» у 98,7% больных, так как степень выраженности НЯ была незначительной и не требовала прекращения приема препарата. Лишь в 1,3% (9 больных) прием Мовалиса внутрь был прекращен из-за возникновения НЯ (головная боль, изжога, отрыжка, боли в эпигастрии, головокружение, кожная аллергическая сыпь, диарея, острая язва желудка).

При назначении Мовалиса внутримышечно только у 5 больных после 1-й инъекции отмечалась болезненность при пальпации, что не требовало прекращения лечения.

При сопоставлении переносимости Мовалиса и предшествующего лечения НПВП или ингибиторами ЦОГ-2 73,2% оценили лечение Мовалисом как более безопасное.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности новой схемы лечения Мовалисом у больных ОА и РА. Несомненное значение имеет тот факт, что пациенты в анализируемой группе имели значительный риск возникновения НЯ, однако их частота была очень низкой, следовательно, Мовалис может быть препаратом выбора для пациентов с осложненным анамнезом.

Литература

- Wallace GL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000–16.
- Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 136–46.
- Tilley SL, Coffman TM, Koller BM. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest* 2001; 108: 15–23.
- Vane GR, Bakchle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97–120.
- Насонов ЕЛ, Цветкова ЕС. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. *Тер. арх.* 1998; 5: 8–14.
- Насонов ЕЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000.
- Needleman P, Isakson P. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997; 24 (49): 6–8.
- Dell'Acca M, Colucci R, Fornati M, Blandizzi C. Efficacy and tolerability of Meloxicam: nonsteroidal anti-inflammatory drug – selective inhibitor of a cyclo-oxygenase-2. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (12): 799–818.
- Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 115–26.
- Lapicque F, Vergne P, Gouzcau J-I et al. Articular diffusion of Meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclo-oxygenase inhibition in synovial cells. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 369–82.
- Cacace L. Elevated serum CPK after drug injections. *N Engl J Med* 1972; 287: 309–10.
- Combe B, Velicitat P, Garson N et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res* 2001; 50 (1): S10–6.
- Auwinet B, Ziller R, Appelboom T et al. Comparison of the Onset and Intensity of Action of Intramuscular Meloxicam and oral Meloxicam in patients with Acute Sciatica. *Clin Ther* 1995; 17 (6): 78–90.
- Ghozlan P, Benhardt M, Velicitat P et al. Tolerability of multiple administration of intramuscular Meloxicam: a comparison with oral Piroxicam in patients with Rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Brit J Rheum* 1996; 35 (1): 51–5.
- Bosch H, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and Oral Meloxicam in Patients with Acute Lumbago: a comparison with intramuscular and oral Piroxicam. *Curr Med Res Opin* 1997; 14 (1): 29–38.
- Euller-Ziegler L, Velicitat P, Blubmki E et al. Meloxicam: a review its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res* 2001; 50 (1): S5–9.

— * —

Неврологические проявления сахарного диабета

С.П.Маркин

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Вряд ли можно назвать болезнь, при которой в патологический процесс не вовлекалась бы нервная система. Поражение нервной системы занимает ведущее место и в клинической картине сахарного диабета (СД). По выражению А.Васильева: «СД не всегда следствие сладкой жизни». Термин СД объединяет метаболические нарушения различной этиологии, характеризующиеся наличием хронической гипергликемии с последующим нарушением жирового, углеводного и белкового обмена, развивающихся в результате дефектов секреции и/или действия инсулина [1].

Опасность СД

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения определяет ситуацию с СД как эпидемию неинфекционного заболевания. Так, в Российской Федерации, по данным ряда исследователей, страдают СД около 6–8 млн человек (или примерно 4,2% населения). СД является одной из десяти главных причин смертности. Общая смертность больных СД в 2,3 раза выше смертности среди остального населения. При этом в 80% случаев смертность обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь, инфарктом миокарда и мозговым инсультом), в то время как от самого СД (диабетических ком) умирают не более 1% больных. Вследствие этого ряд западных кардиологов причисляют СД к сердечно-сосудистым заболеваниям. Инвалидизация вследствие СД составляет 2,6% в структуре общей инвалидности.

В большинстве европейских стран СД поглощает до 10% средств национальных фондов здравоохранения. Так, например, в Германии ежегодные расходы, связанные с СД, составляют 12,44 млрд евро. По данным Российской академии медицинских наук, в нашей стране расходы на лечение больных СД должны составлять 30–40 млрд дол. США (т.е. 5 тыс. дол. на 1 больного).

СД как хроническое заболевание влияет на качество жизни больных. При этом главным фактором, определяющим качество жизни пациента, является степень поражения нервной системы (развитие диабетической

нейропатии). В этом плане весьма драматична жизнь известного художника Поля Сезанна, который страдал СД. Сезанн писал: «Мой возраст и мое здоровье не дадут мне осуществить мечту, к которой я стремился всю мою жизнь». Считают, что его «расплывчатый» стиль – это следствие осложнений СД на глаза (рис. 1, 2).

В конце жизни художник из-за диабета уже не мог далеко ходить пешком, но каждый день в любую погоду, невзирая на болезнь, отправлялся на этюды в повозке. На рис. 3 изображена последняя работа художника, во время написания которой он попал под сильный дождь и вскоре умер от воспаления легких.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия – комплекс патологических изменений со стороны разных отделов и структур нервной системы, развивающийся в результате метаболических нарушений, характерных для больных СД. Она развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков как в периферической, так и центральной нервной системе [2]. Ниже представлена современная классификация диабетической нейропатии.

I. Центральная диабетическая нейропатия (энцефалопатия, миелопатия и др.).

II. Периферическая диабетическая нейропатия:

1. Дистальная симметричная нейропатия

– с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма),

– с преимущественным поражением двигательных нервов (моторная форма),

– с комбинированным поражением нервов (сенсомоторная форма),

– проксимальная амиотрофия;

2. Диффузная автономная нейропатия

– сердечно-сосудистой системы (безболевой инфаркт миокарда, ортостатическая гипотензия, нарушение ритма сердца),

– желудочно-кишечного тракта (атония желудка, атония желчного пузыря, диабетическая энтеропатия – ночная диарея),

Рис. 1. Гора святой Виктории (1904 г.).



Рис. 2. Черный замок (1904 г.).

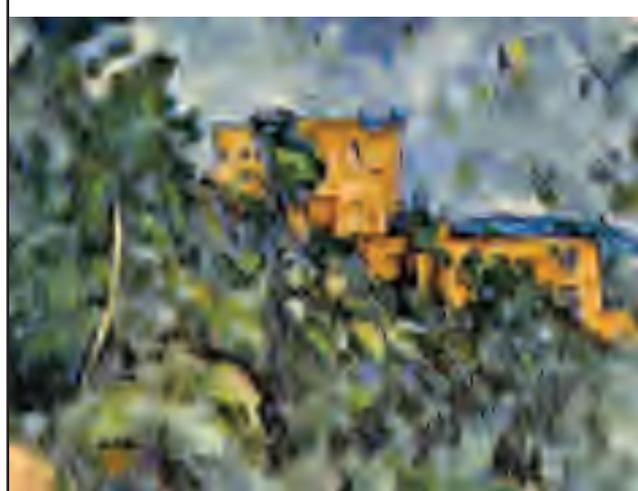


Рис. 3. Хижина Журдена (1906 г.).



– мочеполовой системы («нервный мочевой пузырь», половая дисфункция),

– других органов и систем (нарушение зрачкового рефлекса, нарушение потоотделения, бессимптомные гипогликемии);

3. Очаговая нейропатия (черепных нервов, мононейропатия – верхних или нижних конечностей, множественная мононейропатия, полирадикулопатия, плексопатия).

Развитие диабетической нейропатии может предшествовать клинической манифестации основного заболевания. При длительности заболевания более 5–7 лет различные проявления диабетической нейропатии обнаруживаются практически у каждого пациента (даже несмотря на полноценность гипогликемической терапии). В связи с этим некоторые авторы рассматривают нейропатию не как осложнение, а как неврологическое проявление СД. В патогенезе диабетической нейропатии наиболее важную роль играют микроангиопатия и метаболические нарушения.

Диабетическая энцефалопатия

Среди центральной диабетической нейропатии внимание заслуживает диабетическая энцефалопатия (ДЭ). Термин «диабетическая энцефалопатия» предложил R. de Jong в 1950 г. По данным литературы, частота этой патологии колеблется от 2,5 до 78% (такие расхождения в частоте обнаружения обусловлены неоднородными контингентами обследованных больных и методами диагностики болезни) [3]. ДЭ различают по степени проявления, темпам их развития (течению) и особенностям патогенеза.

Основными клиническими проявлениями ДЭ являются неврозоподобные состояния, нарушение когнитивных функций и органическая неврологическая симптоматика. В настоящее время выделяют 4 этапа психологического кризиса: первый связан с развитием СД, второй – с развитием осложнений, третий – с назначением инсулинотерапии и четвертый – со стационарным лечением. M.Bleuler (1948 г.) объединил психические нарушения, перекрывающиеся с эндокринной патологией, понятием «эндокринный психосиндром».

Развитие неврозоподобных нарушений (в первую очередь, депрессии) обусловлено действием как соматогенных факторов (гипогликемические реакции, поражение внутренних органов и др.), так и психогенных (необходимость постоянного соблюдения диеты и медикаментозного лечения, вероятность тяжелых инвалидизирующих осложнений, импотенция, беспло-

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



Рис. 4. Пациентка Б. с выраженным двигательным дефектом.



Рис. 5. Синдром диабетической стопы.



дие и др.). На момент первичного осмотра депрессивная симптоматика выявляется у 35,4% больных. При этом о наличии депрессивных нарушений за период болезни сообщает 64,6% больных СД.

Основными признаками развития психических расстройств при СД являются: акцентуации личности, психогенная природа СД, неблагоприятная микросоциальная среда, неудовлетворительная компенсация СД, длительность болезни более 10 лет, наличие инвалидирующих осложнений.

На начальных этапах ДЭ выявляются микросимптомы рассеянного органического поражения мозга, свидетельствующие о его диффузном поражении. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие грубой органической симптоматики, указывающей на наличие очага поражения головного мозга.

И.А.Волчегорским и соавт. (2006 г.) разработаны предикторы ДЭ и алгоритм выявления данной патологии:

$$F=0,031a+0,1436b+1,724v-1,558g+0,179d-0,207e-3,984,$$

где a – возраст (годы), b – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), v – диеновые конъюгаты (е.и.о.), g – холестерин липопротеидов низкой плотности (ммоль/л), d – уровень сахара в крови (ммоль/л) на 23.00 ч, e – на 7.00 ч.

Величина F больше критического значения 0,0245 свидетельствует о наличии ДЭ.

По темпам развития ДЭ делят на быстро и медленно прогрессирующие. На течение заболевания наибольшее влияние оказывают гипогликемические эпизоды (в результате неадекватной коррекции гипергликемии). По данным литературы, «в чистом виде» ДЭ встречается лишь у больных СД типа 1 (в 80,7% случаев), поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем. Смешанная энцефалопатия диагностируется у 82,7% больных СД типа 2 в связи с преобладающим патогенетическим влиянием дисгемических факторов (гиперлипидемия и артериальная гипертензия – АГ).

Сопутствующие поражения при СД

Сдвиги липидного обмена при СД (особенно типа 2) настолько характерны, что получили название «диабетическая дислипидемия», она развивается в 69% случаев. Компонентами диабетической дислипидемии являются повышенное содержание триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Вследствие этого, по данным ряда исследователей, у больных СД отмечается раннее (на 10–15 лет раньше) развитие атеросклероза.

Что касается АГ, то она встречается в 1,5–2 раза чаще по сравнению с лицами без нарушения углеводного

обмена. По данным литературы, около 80% больных СД страдают АГ, которая является причиной смерти более чем у 50% пациентов. Так, доказано, что повышение систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт. ст. сопряжено с увеличением смертности на 15%. Основной причиной развития (80%) АГ у больных СД типа 1 является диабетическая нефропатия. При этом наиболее часто она встречается спустя 15–20 лет от начала заболевания. При СД типа 2 в 70–80% случаев выявляется эссенциальная гипертензия, которая нередко предшествует развитию самого СД.

СД является одним из главных факторов риска возникновения сосудистой деменции, которая встречается при данной патологии в 8,9% случаев. При этом гипогликемия оказывает более негативное влияние на когнитивные функции, чем гипергликемия. Так, доказано, что пациенты с частыми эпизодами гипогликемии имеют высокий риск развития деменции спустя 4–7 лет.

На данный момент остается открытым вопрос о включении мозговых инсультов, развившихся на фоне СД, в классификацию диабетической нейропатии. Тем не менее некоторые неврологи рассматривают инсульт как проявление центральной диабетической нейропатии. Другие же считают острые нарушения мозгового кровообращения клиническим синдромом макроангиопатии, который развивается при длительности нарушений углеводного обмена более 5–7 лет [4]. По образному выражению А.С.Ефимова, «...начинается диабет, как болезнь обмена, а заканчивается, как сосудистая патология». Однако канадские исследователи по архивным данным собрали группу приблизительно из 12 200 взрослых старше 30 лет, которым недавно был поставлен диагноз СД типа 2. В течение ближайших 5 лет 9,1% пациентов были госпитализированы с разными типами инсульта. Авторы пишут, что результаты их исследования «рассеивают мнение о том, что макрососудистые последствия СД наступают только в долгосрочной перспективе» [5].

При СД чаще развиваются ишемические инсульты, которые имеют ряд особенностей:

- часто развиваются на фоне повышенного АД;
- формируются обширные очаги поражения;
- нередко сопровождаются расстройствами сознания, явлениями декомпенсации углеводного обмена, застойными пневмониями, цереброкардиальным синдромом (в сочетании с инфарктом миокарда);
- неврологические симптомы исчезают медленно;
- утраченные функции, как правило, восстанавливаются частично;
- летальность составляет 40,3–59,3% [6].

Диабетическая полинейропатия

Среди периферической диабетической нейропатии первое место (70%) занимает дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия (в последующем диабетическая полинейропатия). Диабетическая полинейропатия (ДПН) встречается в среднем в 40–60% случаев (и имеет тенденцию роста в зависимости от длительности СД). ДПН значительно снижает качество жизни больных и является одним из основных факторов риска развития синдрома диабетической стопы.

Синдром диабетической стопы – инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей стопы, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести.

Несмотря на то, что распространенность синдрома диабетической стопы среди больных СД составляет в среднем 4–10%, на его долю приходится 40–60% всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера. Так, в России ежегодно производится 12 тыс. высоких ампутаций в связи с диабетической гангреной.

Клинические стадии

Клиническая картина ДПН зависит от стадии заболевания. Так, на субклинической стадии отсутствуют жалобы больного, нет изменений при проведении простых клинических исследований. В основном диагноз ставится на основании данных, полученных при электромиографии (определяется уменьшение скорости распространения возбуждения по нервам).

На начальных стадиях заболевания доминируют симптомы раздражения чувствительных волокон: дизестезии, парестезии, гипестезии, чувство «жжения» стоп (burning feet), недомогание типа «беспокойных ног» (restless legs), боли в конечностях различной степени выраженности (нередко усиливаются в ночное время, вызывая нарушение сна, часто сочетаются с возникновением болезненных тонических судорог в икроножных мышцах (crampi), постепенно нарастающие нарушения вибрационной, температурной, болевой и тактильной чувствительности). Это так называемые «позитивные симптомы», свидетельствующие о начальной стадии ДПН и возможности оказания эффективной помощи пациентам. По данным большинства авторов, при ДПН в 18–20% случаев встречается нейропатическая боль.

Вторая стадия ДПН характеризуется преобладанием симптомов выпадения различных видов чувствительности. При этом количество жалоб, активно предъявляемых пациентом, парадоксально снижается. Больше всего таких больных беспокоит чувство онемения, наиболее сильно выраженного в дистальных отделах конечностей (синдром «ватных ног»). При прогрессивной потере функций периферических нервных волокон развивается слабость мышц стопы (парезы стоп выявляются в 2–4% случаев) – «негативные симптомы». Для третьей стадии заболевания характерны осложнения (в первую очередь развитие синдрома диабетической стопы) [7].

Исследования

Для исследования ДПН используют следующие методики:

- оценка тактильной чувствительности: при помощи 10 г (5,07 Semmes-Weinstein) монофиламента;
- оценка порога болевой чувствительности: с помощью неврологической ручки (Neuropen) или зубчатого колеса (Pin-wheel);
- оценка температурной чувствительности: при помощи специального прибора – термического наконечника (Thip-term);
- оценка порога вибрационной чувствительности (с помощью градуированного неврологического камертона (tuning fork), вибрирующего с частотой 128 Гц, или биотезиометра).

Медикаментозная терапия

Лечение диабетической нейропатии предусматривает воздействие, направленные на основное заболевание (сахароснижающие препараты) и нормализацию метаболических процессов (антиоксиданты). Однако при лечении ДПН важное место также занимает активация невральная регенерации (реиннервации) и лечение болевого синдрома. При этом большая роль в лечении отводится нейротропным витаминам группы В, которые обладают полимодалным действием. Так, тиамин активует углеводный обмен, улучшает проведение нервного импульса, обладает антиоксидантным действием. Пиридоксин активует белковый обмен, участвует в биосинтезе нейромедиаторов, обеспечивает процессы торможения в центральной нервной системе. Цианокобаламин необходим для синтеза миелина, снижает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы.

КомплигамВ

В настоящее время в качестве комбинированного препарата, содержащего витамины группы В, широко применяют КомплигамВ. Одна ампула (2 мл) препарата содержит в качестве активного вещества: тиамина гидрохлорид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламина 1 мг в сочетании с 20 мг лидокаина гидрохлорид. По данным А.Б.Данилова (2010 г.), применение КомплигамаВ при лечении нейропатической боли достоверно приводит к уменьшению болевого синдрома.

Эффективность лечения ДПН значительно повышается при сочетании КомплигамаВ с ипидакрином [8]. Именно такая комбинированная терапия в наибольшей степени способствует восстановлению проведения нервных импульсов по пораженным нервам. Лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения 2 мл КомплигамаВ и 1 мл 0,5% раствора ипидакрина ежедневно в течение 10 дней с переходом в дальнейшем на более редкие инъекции КомплигамаВ (2–3 раза в неделю) в сочетании с приемом ипидакрина в форме таблеток в суточной дозе 60 мг на протяжении 3 нед. В течение года необходимо проведение не менее 3 курсов комбинированной терапии.

Таким образом, поражение нервной системы является ведущей причиной снижения качества жизни больных СД. Включение препарата КомплигамВ в комплексное лечение ДПН является перспективным в плане снижения риска развития тяжелых осложнений со стороны нервной системы.

Литература

1. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е. *Диабетическая нейропатия. Учебное пособие.* М., 2003.
2. Редькин Ю.А., Богомалов В.В. *Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение, профилактика. Качество жизни. Медицина.* 2003; 1: 42–7.
3. Дривотинов В.В., Клебанов М.З. *Поражения нервной системы при эндокринных болезнях.* Минск, 1989.
4. Шубина А.Т., Карпов Ю.А. *Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа.* Рус. мед. журн. 2003; 19: 1097–101.
5. <http://stroke.ahajournals.org>
6. Маркин С.П. *Восстановительное лечение больных, перенесших инсульт.* М., 2009.
7. Маркин С.П. *Восстановительное лечение больных с заболеваниями нервной системы.* М., 2010.
8. Строчков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. *Лечение диабетической полинейропатии.* Рус. мед. журн. 2001; 7–8: 314–7.
9. Маркин С.П. *Поражение нервной системы при сахарном диабете. Методическое пособие.* М., 2008.

Место симптоматических гастропатий в клинике нервных болезней

Е.Б.Грищенко

ЗАО «Группа компаний МЕДСИ», консультативно-диагностический центр, Москва

Введение

Симптоматические гастропатии – это повреждения слизистой оболочки (СО) и подслизистого слоя желудка, которые развиваются на фоне целого ряда заболеваний, не относящихся к патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это могут быть заболевания крови, портальная гипертензия, дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек, сопровождающиеся коагулопатией; тяжелые травмы и ожоги, сепсис, эритремия, карциноидный синдром, болезнь Крона и т.д. Особое место занимает патология ЖКТ, возникающая при лечении ревматических заболеваний.

Широкое распространение вторичных (симптоматических) эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), вызванных применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС), антиагрегантов с развитием тяжелых осложнений в виде перфораций, желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), подтверждает актуальность этой серьезной медико-социальной проблемы.

Базисная терапия

В связи с активным применением медикаментозной терапии в реальной клинической практике для невролога встает вопрос о тактике ведения пациентов, основное заболевание которых подразумевает обязательный, подчас пожизненный прием ГКС, цитостатиков, НПВП.

Этиология большинства воспалительных ревматических болезней остается неизвестной, но основные механизмы патогенеза многих из них изучены достаточно подробно. Это и послужило основанием для разработки концепции базисной противовоспалительной (или патогенетической) терапии. К числу базисных, наряду с глюкокортикоидами, относят большое число разнообразных по структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, таких как аминохинолиновые производные, соли золота, сульфасалазин, метотрексат, лефлюномид, циклоспорин А, цитостатики (циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн) и др. К сожалению, многие из препаратов перечисленных групп могут отрицательно влиять на состояние разных отделов ЖКТ. Так, к обратимым побочным эффектам цитостатика циклофосфамида относят поражение ЖКТ, проявляющееся в виде тошноты, рвоты, диареи, болевого абдоминального синдрома. А к потенциально необратимым – некроз печени.

Метотрексат, в основном применяемый при ревматоидном артрите в качестве базисного противовоспалительного препарата, а также при других ревматических заболеваниях (псориатический артрит), в последние годы при некоторых формах системной красной волчанки, в высоких кумулятивных дозах и длительном лечении приводит к поражению печени.

При использовании ГКС наиболее часто побочные эффекты развиваются при системном применении преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона, гидрокортизона. Несмотря на значительный терапевтический эффект при назначении ГКС, негативное влияние при их приеме развивается у 50% больных, причем у 1/2 из них осложнения носят выраженный характер (табл. 1). До 94% случаев всех побочных

эффектов, вызываемых ГКС, приходится на долю преднизолона. Общие нарушения функции пищеварительного тракта ГКС вызывают у 24,4% больных, а ulcerогенное действие препаратов, особенно при их пероральном применении, проявляется в 3,5–7,5% случаев.

Таким образом, все базисные противовоспалительные лекарственные средства обладают токсичностью и, поскольку их используют в течение длительного времени, те или иные побочные эффекты развиваются у большинства пациентов. Некоторые токсические реакции требуют немедленной отмены препарата, поэтому лечение следует проводить под контролем врача. Необходимо также информировать пациентов о симптомах, которые требуют немедленного обращения к врачу.

Широкое распространение применения НПВП не только в ревматологической, но и общей врачебной практике привело к высокому росту абсолютного числа случаев нежелательных побочных эффектов этой группы лекарственных средств. Несмотря на нечасто встречаемые побочные эффекты, их общее количество на фоне активного приема разными слоями населения действительно велико. Поэтому в последние годы анализ пользы и риска наиболее часто используемых во всем мире различных групп НПВП и их комбинаций стал предметом пристального внимания экспертов, участвующих в выработке международных консенсусов по применению НПВП и антиагрегантов.

Риск

1-я Международная рабочая группа по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВП и антиагрегантов (2008 г.) ограничилась разделением пациентов на группу высокого и низкого риска.

Факторы риска развития гастропатии:

- возраст старше 65 лет;
- тяжелое поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечения, перфорации);
- одновременный прием антикоагулянтов, ГКС и НПВП;
- применение высоких доз НПВП;
- сочетанный прием двух или более препаратов одной группы (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – АСК);
- одновременный прием антикоагулянтов и ГКС;
- коморбидные заболевания – сочетанные или декомпенсированные формы сопутствующих заболеваний: сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, сахарного диабета;
- инфекция *Helicobacter pylori*.

К высокому риску причислили наличие любого из следующих факторов: возраст 70 лет и более; наличие в анамнезе осложненной или неосложненной, но с клиническими проявлениями язвы; сопутствующий прием АСК или любого другого антиагреганта, а также антикоагулянта, ГКС. Низкий риск предполагает отсутствие такового. При сочетании двух и более перечисленных факторов возможность развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ увеличивается в 2 раза. В 75–90% случаев они осложняются ЖКК.

Патогенез

Центральными звеньями патогенеза симптоматических гастропатий на фоне приема НПВП являются бло-

Омепразол Сандоз®

када циклооксигеназы (ЦОГ)-1 (рис. 1) и подавление синтеза цитопротективных простагландинов (ПГ) E₂ и I₂. ПГЕ₂ увеличивает секрецию слизи и бикарбонатов посредством подавления секреции хлористоводородной кислоты (HCl). ПГ₂ поддерживает оптимальный уровень кровотока в микроциркуляторном русле, стабилизирует состояние мембран тучных клеток и лизосом, регулирует функцию эпителия сосудов, активирует пролиферацию клеток в процессах нормальной регенерации и подавляет продукцию кислородных радикалов и ферментов нейтрофилами. Ингибирование синтеза защитных ПГ приводит к существенному снижению защитного потенциала СО и провоцирует ее повреждение HCl, содержащейся в желудочном соке. Другими факторами негативного воздействия НПВП считаются снижение агрегации тромбоцитов (ЦОГ-1-зависимый эффект НПВП), микроциркуляторные нарушения, блокада ферментных систем митохондрий клеток СО, блокада оксида азота (NO) синтетазы (ингибирование образования NO в эндотелии приводит к нарушению нормального кровообращения, активации нейтрофилов), усиление клеточного апоптоза, влияние на желудочную секрецию, нарушение репаративных процессов вследствие блокады ЦОГ-2 и др.

ГКС способны вызывать язву желудка за счет усиления секреции соляной кислоты и уменьшения продукции слизи и гидрокарбонатов и торможения регенерации эпителия. Стероидные язвы нередко протекают малосимптомно или бессимптомно, манифестируя кровотечением и перфорацией. Это осложнение чаще вызывает преднизолон.

Симптоматические гастропатии в пожилом возрасте

В процессе старения отмечаются следующие изменения в желудке. В результате сокращения площади капиллярного русла развивается склонность к гипоксии. Происходят атрофия нервного аппарата, дегенерация мышечных волокон. Отмечается диффузное снижение количества трубчатых желез и секреторных клеток. Нарушается выработка нейтральных мукополисахаридов. В главных клетках значительно уменьшается содержание пепсиновых гранул. В составе желудочного сока более выражено снижение кислых компонентов. Таким образом, развитие симптоматических гастропатий является наиболее актуальным у пациентов пожилого и старческого возраста.

Диагностика

Алгоритм дифференциальной диагностики гастропатий состоит из совокупности действий врача по определению характера и причин поражений ЖКТ (табл. 2). Данная совокупность действий базируется на:

- общеклинических методах обследования (выяснение жалоб и анамнеза больного, осмотр);
- лабораторном скрининге – исследовании крови (клинический анализ, биохимические тесты, иммуноферментный анализ);
- выборе специальных лабораторно-инструментальных методов исследования (эзофагогастродуоденоскопия – ЭГДС с биопсией СО и морфологической оценкой; компьютерная томография – КТ и ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенография верхних отделов ЖКТ);
- анализе результатов исследования.

Окончательный диагноз устанавливается путем сопоставления данных, полученных при общеклинических и лабораторно-инструментальных исследованиях.

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся острыми изъязвлениями гастродуоденальной области, является наиболее эффективной при определении маркеров *H. pylori* – антител на иммуноглобулин. Это связано с тем, что ассоциация с *H. pylori* – частая причина возникновения язв и эрозий

• Контролирует pH в течение 24 часов¹.

• Ускоряет заживление язв².

• Швейцарский подход к качеству.

• Заслужил признание врачей и доверие пациентов по всему миру².



Рег. номер: ЛСР-0078/05/08

**Золотой стандарт
коррекции кислотности²**

1. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, et al: Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. Gut 1984a; 25:957-964.

2.

- Di Mario F, Battaglia G, Leandro G, et al: Short-term treatment of gastric ulcer: a meta-analysis evaluation of blind trials. Dig Dis Sci 1996a; 41:1108-1131.
- Huttemann W, Rohner HG, duBosque G, et al: 20 versus 30 mg omeprazole once daily: effect on healing rates in 115 duodenal ulcer patients. Digestion 1986; 33:117-120
- Treiber G: The influence of drug dosage on Helicobacter pylori eradication: a cost-effectiveness analysis. Am J Gastroenterol 1996; 91(2):246-257.
- Simon B, Elsner H, & Mueller P: Schutzwirkung von Omeprazol gegenueber niedrig dosierter Acetylsalicylsaure. Endoskopisch kontrollierte Doppelblindstudie an gesunden Probanden. Arzneimittelforschung 1995; 45:701-703.

гастродуоденальной зоны. «Золотым стандартом» в выявлении инфекции *H. pylori* является морфологический метод исследования СО желудка, а для скрининг-теста используется уреазный метод. Отсутствие маркеров *H. pylori* достоверно отвергает наличие *H. pylori*-инфекции.

Выявление язвенного дефекта СО желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных, принимающих НПВП, ГКС, особенно у лиц пожилого возраста, должно сопровождаться дифференциально-диагностическими мероприятиями с исключением «старческой язвы», язвы-рака, рецидивирующего течения язвенной болезни.

Диагностика симптоматических гастропатий является сложным процессом, поскольку при возникновении реакции со стороны ЖКТ зачастую трудно решить, является ли это реакцией на какой-либо препарат или осложнением основного заболевания. Имеется широкий круг заболеваний, с которыми необходимо разграничивать лекарственные гастропатии при проведении дифференциальной диагностики.

Клинические проявления

Нарушения в деятельности ЖКТ, вызываемые НПВП, отличаются от пептической язвы: они наблюдаются преимущественно в области желудка, никак не связаны с изменением кислотности и очень часто протекают без выраженных симптомов (табл. 3). Между наличием или серьезностью патологических изменений ЖКТ, вызываемых приемом НПВП, и их симптомами корреляции не наблюдается. Приблизительно у 50% больных, страдающих язвой, кровотечениями, эрозией желудка и ДПК вследствие приема НПВП, заболевание протекает бессимптомно, в то время как больные без патологических изменений могут жаловаться на боли в животе во время проведения лечения НПВП.

Лечение

Методами профилактики и лечения являются: антисекреторная и гастропротекторная терапия, направ-

ленные на поддержание рН в желудке выше 6 большую часть времени суток, нормализация моторно-эвакуаторной функции желудка, повышение резистентности слизистого барьера.

Давно и широко используемые в гастроэнтерологической практике невосасывающиеся антацидные препараты иногда применяются и при симптоматических гастропатиях в качестве дополнительного средства. Однако неудобная схема приема (4 раза в сутки), одно из побочных действий – запоры (что особенно значимо для женщин среднего и пожилого возраста, часто страдающих запорами и составляющих значительный контингент больных ревматическими заболеваниями), нарушение всасывания НПВП и других лекарств, невозможность профилактического приема из-за развития при длительном непрерывном приеме остеопороза за счет связывания солей фосфора и появление интоксикации солями алюминия делают их использование как препаратов для монотерапии нецелесообразным.

Сукралфат рекомендован для лечения и кратковременной профилактики симптоматических гастропатий. Проведенные исследования показали, что частота возникновения язв желудка на фоне профилактического приема сукралфата у пациентов, получающих НПВП, практически равна частоте возникновения язв желудка у пациентов этой же группы, не получающих какой-либо профилактики (10–15%). К тому же, схема лечения этим препаратом требует его 3–4-кратного приема в течение суток и он, как и другие препараты алюминия, непригоден для длительного использования.

Применение препаратов коллоидного субцитрата и субгаллата висмута для лечения НПВП-индуцированных гастропатий в качестве монотерапии вряд ли оправданно, учитывая большую вероятность развития интоксикации солями висмута при длительном приеме висмутсодержащих лекарств.

Мизопростол – синтетический аналог ПГЕ, широко применяющихся для лечения и профилактики НПВП-гастропатий. Основное фармакологическое действие его

Таблица 1. Мониторинг побочных действий ГКС

Токсические реакции, требующие мониторинга	АГ, гипергликемия, остеопороз, контроль состояния ЖКТ, глаукома, катаракта, инфекционные осложнения и др.
Базовое обследование	АД, костная денситометрия
Наблюдение в динамике	АД каждый визит, контроль полиурии и полидипсии, отеков, одышки, нарушения зрения, динамика массы тела, сахар крови и мочи, электролиты плазмы, денситометрия (1 раз в год), рентгенография легких 2 раза в год, фиброгастродуоденоскопия, анализ кала на скрытую кровь 1 раз в год

Таблица 2. Диагностические мероприятия

Общеклинические методы обследования	Сбор анамнеза, жалоб больного, осмотр
УЗД, КТ органов брюшной полости	Дифференциальная диагностика поражений органов брюшной полости различного генеза
ЭГДС с биопсией СО и морфологической оценкой	Оценка состояния СО верхних отделов ЖКТ
Коагулограмма	Оценка состояния свертывающей системы крови
Общий клинический анализ крови	Признаки воспаления, анемии, в том числе в результате кровотечения из ЖКТ
Биохимический анализ крови	Оценка различных функций печени, наличие признаков холестаза, некроза гепатоцитов и т.д.

Таблица 3. Отличия гастропатии, вызываемой НПВП, от классической пептической язвы

Показатель	Гастропатия, вызываемая НПВП	Классическая пептическая язва
Этиология	Связана с применением НПВП	Мультифакторная
Преимущественное место поражения	Желудок	ДПК
Патогенез	Снижается содержание ПГ	Повышение секреции соляной кислоты. Наличие <i>H. pylori</i>
Симптоматология	Часто без выраженных симптомов	Обычно боли или диспепсия
Возраст, лет	От 60 и старше	Обычно от 35 и старше

связано с цитопротективным эффектом в отношении СО ЖКТ и с подавлением выработки соляной кислоты. Однако большое число побочных эффектов, возникающих при использовании мизопростола, – диареи, диспепсического синдрома, проявлений системной вазоплегии (снижение артериального давления – АД, гиперемия лица, головные боли) ограничивают его применение.

В лечении симптоматических гастропатий ведущее место принадлежит препаратам, блокирующим выработку соляной кислоты париетальными клетками СО желудка. Это действие присуще М-холинолитикам, блокаторам H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторам протонной помпы (ИПП) (H^+/K^+ -АТФазы). По данным исследований, базирующихся на принципах доказательной медицины, наиболее эффективны из указанных препаратов ИПП. При использовании блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов уже через несколько дней приема наблюдаются развитие толерантности и феномен «рикошета» (резкая стимуляция кислотопродуцирующей функции желудка) при прекращении или пропуске приема очередной дозы H_2 -блокаторов, при длительном приеме возникают эпизоды головокружения, дезориентации, брадикардии, головной и мышечной боли.

М-холинолитики обладают менее выраженным действием на кислотопродуцирующую функцию желудка в сравнении с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, а тем более ИПП, и также могут давать ряд побочных нежелательных эффектов (сухость во рту, нарушение аккомодации, тахикардия, головокружение и др.). Прием М-холинолитиков часто ограничен у лиц пожилого возраста из-за аденомы простаты, глаукомы, других заболеваний. В связи с чем в настоящее время препараты этой группы практически не используются в клинической практике.

ИПП блокируют как базальную, так и стимулированную желудочную секрецию в отличие от блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, которые подавляют преимущественно базальную желудочную секрецию. После отмены ИПП полная блокада желудочной секреции удерживается в течение 7–10 дней. Только ИПП способны в стандартном режиме обеспечивать у большинства больных достаточно стойкое и продолжительное угнетение желудочной секреции, необходимое для оптимального лечения на уровне $pH > 3,0$ – $pH > 5,0$ не менее 16–18 ч в сутки. В то же время продолжительность оптимального подавления кислотопродуцирующей функции желудка при использовании блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов составляет не более 9–12 ч.

Таким образом, ИПП наиболее эффективны и достаточно безопасны при длительном использовании и, следовательно, более предпочтительны при лечении кислотозависимых заболеваний, что выводит их в ранг «золотого стандарта» терапии этой патологии. Однократный прием ИПП обеспечивает дозозависимое подавление желудочной секреции. При повторном приеме этих препаратов их антисекреторный эффект возрастает в течение 4 дней и стабилизируется на 5-й день.

Омепразол

Омепразол – первый препарат из группы ИПП, синтезированный в 1979 г. в Швеции. Прошло почти 10 лет многочисленных контролируемых многоцентровых исследований, чтобы первый ИПП – омепразол, нашедший широчайшее применение в клинике и вытеснивший H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов, стал «золотым стандартом» лечения кислотозависимых заболеваний и был официально представлен и рекомендован для широкого применения в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме. Основные фармакокинетические показатели омепразола: биодоступность 40–60%, связывание с белками плазмы на 95%, максимальная концентрация в плазме отмечается через 1–3 ч, период полураспада – 0,7 ч, метаболизм – система цитохрома Р-450. В последние

Рис. 1. Факторы защиты СО желудка (Т.Е.Полунина).

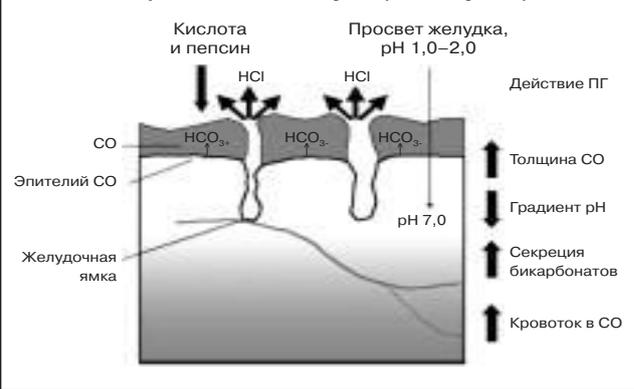
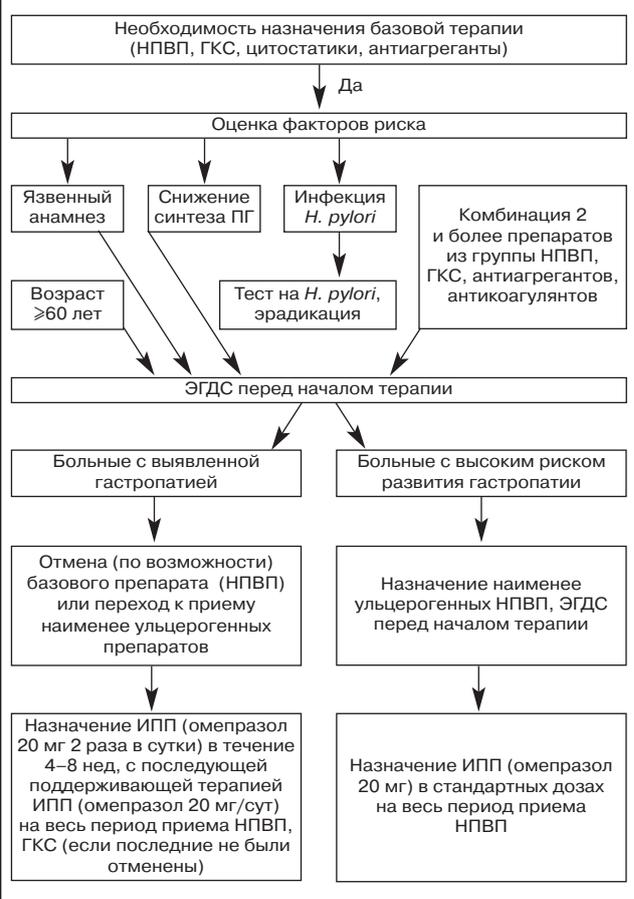


Рис. 2. Оптимальный алгоритм профилактики и лечения НПВП-гастропатий с учетом факторов риска.



25 лет во многих странах мира омепразол рассматривается (в необходимых случаях в сочетании с антибиотиками) в качестве основного стандартного препарата в лечении больных, страдающих кислотозависимыми заболеваниями, в том числе и при лечении гастропатий. Омепразол широко используется не только в нашей стране, но и во многих странах мира, что в значительной степени обусловлено его высокой эффективностью как в монотерапии, так и в комплексной терапии кислотозависимых заболеваний. В последние годы во многих странах появился Омепразол Сандоз® (группа компаний NOVARTIS). Этот препарат по своей терапевтической эффективности равноценен оригинальному омепразолу. Препарат занесен в Оранжевую книгу «Approved Drug Products» американского Управления по контролю качества продуктов питания – FDA, так как доказал свою терапевтическую эквивалентность и высокую клиническую эффективность, адекватную оригинальному препарату.

Препарат доступен разным слоям населения благодаря относительно невысокой стоимости при высоком качестве.

Профилактика

Подавляющее большинство случаев развития серьезных ЖКТ-осложнений отмечается у лиц с факторами риска гастропатии, поэтому именно им показаны активные профилактические мероприятия.

Для уменьшения выраженности побочных эффектов метотрексата рекомендуют:

- использовать в комбинированной терапии с ним НПВП с коротким периодом полувыведения;
- в дни приема метотрексата назначать ИПП в полной суточной дозе в течение нескольких дней;
- избегать назначения АСК (и по возможности диклофенака);
- уменьшать дозу НПВП до и/или после приема метотрексата;
- переходить на парентеральное введение метотрексата.

Для предупреждения осложнений со стороны ЖКТ при проведении ГК терапии необходимо придерживаться следующих основных принципов:

1. Прием таблетированных ГКС после еды для уменьшения их ulcerогенного действия.

2. Прием антисекреторных препаратов (ИПП).

Важнейшее значение имеет рациональное использование НПВП с учетом особенностей клинической ситуации и фармакологических свойств лекарств. НПВП всегда следует назначать в минимальных дозах, необходимых для достижения терапевтического эффекта, по возможности избегая сочетаний с препаратами, способными увеличивать риск развития ЖКТ-осложнений (низкие дозы АСК, антикоагулянты, ГКС). Следует помнить, что назначение НПВП в свечах не снижает вероятность НПВП-гастропатии. Нет данных, что риск опасных ЖКТ-осложнений может быть снижен при использовании определенных продуктов питания (рекомендации запивать молоком, киселем и т.п.), фитопрепаратов или биологически активных добавок.

При высоком риске осложнений (ЖКК в анамнезе или перфорация язвы, рецидивирующие НПВП-индуцированные язвы, сочетание двух и более факторов риска) даже на фоне приема селективных НПВП следует проводить медикаментозную профилактику симптоматических гастропатий с обязательным использованием ИПП (рис. 2). Поскольку риск развития рецидива НПВП-гастропатии сохраняется в течение всего периода приема НПВП, применение ИПП должно продолжаться на протяжении всего курса лечения НПВП или низкими дозами АСК.

Дополнительное назначение цитопротекторов для профилактики серьезных ЖКТ-осложнений показано всем больным с факторами риска симптоматических гастропатий, принимающим НПВП или низкие дозы АСК, или пациентам, получающим НПВП при наличии в анамнезе ЖКК, перфорации либо рецидивирующей НПВП-индуцированной язвы, а также при сочетании двух и более факторов риска.

Практические рекомендации

Пациенты, принимающие НПВП, ГКС, ряд цитостатиков, принадлежат к группе больных с повышенным риском патологических изменений в ЖКТ. Контроль ЭГДС целесообразно проводить всем больным, принимающим НПВП, ГКС, независимо от наличия клинических признаков.

При обнаружении эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны следует решить вопрос о возможности прерывания базовой терапии или максимальном снижении дозировки; обязателен прием полной суточной дозы ИПП. Ошибочно назначение ИПП совместно с H₂-блокаторами. Такой путь приводит к полипрогмазии и снижению эффективности от назна-

чаемой терапии, увеличению количества побочных эффектов, особенно при длительном применении.

При своевременной диагностике лекарственных гастропатий и правильной тактике врача прогноз является благоприятным.

Выводы

1. Базисная терапия целого ряда широко распространенных ревматологических и неврологических заболеваний сопровождается отрицательным воздействием на органы ЖКТ, в первую очередь на СО.

2. Факторами риска развития гастропатий являются пожилой возраст, язвенный анамнез, заболевания печени, почечная и сердечно-сосудистая недостаточность, комбинация с приемом других лекарственных средств (антикоагулянтов или ГКС), злоупотребление алкоголем.

3. Особенностью клинического течения гастропатий, вызванных приемом НПВП, других препаратов у пожилых, является отсутствие болевого синдрома и диспепсических явлений при наличии клинически значимых эндоскопических признаков повреждения гастродуоденальной зоны.

4. Для проведения дифференциальной диагностики симптоматических гастропатий необходимо в обязательном порядке определить характер и причины поражения гастродуоденальной зоны в кратчайшее время (оценка факторов риска, проведение ЭГДС для оценки состояния СО верхних отделов ЖКТ, общий и биохимический анализ крови, ультразвуковая диагностика – УЗД органов брюшной полости).

5. Алгоритм диагностики лекарственных поражений ЖКТ основан на последовательном исключении причин ятрогенных поражений.

6. Использование современных ИПП – наиболее эффективный способ лечения и длительной профилактики НПВП-индуцированных гастропатий.

Список использованной литературы

1. Дроздов Н.В. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение. *Cons. Med.* 2005; 7 (1).
2. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М.: Литтерра, 2003.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. *РМЖ.* 2006; 15: 1073–8.
4. Конорев М.Р., Ковалева Л.Ф. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: факторы риска, лечение, профилактика. Мн., 2006; с. 24–5.
5. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003.
6. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. персп. гастроэнтерол, гепатол.* 2006; 6: 16–23.
7. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения. *РМЖ.* 2001; 9: 7–8.
8. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003.
9. Полунина Т.Е. Ятрогенные поражения гастродуоденальной области и печени, вызванные применением фармакотерапевтических средств в лечебных дозах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
10. Ройтберг Г.Е., Полунина Т.Е. Лекарственные поражения гастродуоденальной зоны. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 3: 9–15.
11. Соловьев С.К. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2004; 20: 1164–7.
12. Rostom A, Dube C, Wells G. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). *The Cochrane Library.* 2004; Issue 2. Chichester, UK, John Wiley & Son, Ltd.
13. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russel AS. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Third Canadian Consensus Conference. J Rheumatol* 2006; 33: 140–57.
14. Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 201–8.

Ноопепт в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт

А.В.Амелин, А.Ю.Илюхина

Кафедра неврологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Для оценки нарушений когнитивных функций при цереброваскулярных заболеваниях V.Nachinski и Bowler был предложен термин «сосудистые когнитивные расстройства». В структуре сосудистых когнитивных расстройств предложили рассматривать собственно сосудистую деменцию, нарушение когнитивных функций вследствие сочетания сосудистой и нейродегенеративной патологии головного мозга (смешанная деменция с сосудистым компонентом) и сосудистые когнитивные расстройства, не достигающие степени деменции [1, 2].

Когнитивные расстройства

Морфологическими изменениями в головном мозге, приводящими к развитию когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной патологией, могут быть повторные инсульты, единичный инсульт в стратегически важной для когнитивных функций области головного мозга, множественные «немые» лакунарные инсульты, значительное диффузное и очаговое поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз) [3]. Как было показано во многих исследованиях, сосудистые факторы риска способствуют также более быстрому появлению и прогрессированию когнитивных расстройств нейродегенеративного характера (болезнь Альцгеймера) [4]. Кроме этого, у пациентов с цереброваскулярной патологией часто развиваются эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного характера (связанные с сосудистым поражением лобных долей головного мозга или отражающие психологическую реакцию на болезнь), которые могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции.

Классификация и клиническая картина

В клинической картине сосудистых когнитивных расстройств представлены замедленность мышления, нарушения произвольного внимания, трудность сосредоточения, затруднения при переключении с одной задачи на другую, повышенная отвлекаемость. Обычно при сосудистых когнитивных расстройствах отсутствуют выраженные первичные нарушения памяти, однако часто страдает оперативная память, возникают затруднения при переключении с одной информации на другую, сложности при необходимости удерживания большого объема информации [5, 6]. При этом даже легкие и умеренные когнитивные нарушения (УКН), развивающиеся на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии, могут приводить к существенной дезадаптации пациентов и заметно снижать качество их жизни.

Термин УКН (от англ. mild cognitive impairment – MCI) используется при описании моно- или полифункциональных когнитивных расстройств, которые явно выходят за рамки возрастной нормы, но не ограничивают самостоятельность и независимость, т.е. не вызывают дезадаптации в повседневной жизни. Распространенность умеренных когнитивных нарушений среди пожилых лиц, по данным популяционных

исследований, достигает 12–17% [3, 7, 8]. Среди неврологических пациентов синдром УКН встречается в 44% случаев [9].

Терапия

Результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность различных лекарственных средств при УКН, ограничены и вариабельны. В связи с этим пока отсутствуют четкие терапевтические рекомендации и предлагаются лишь общие стратегии предупреждения развития УКН, которые направлены на устранение факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы, защиту нервной системы и увеличение нейронных резервов. Реализация этих стратегий предполагает использование как фармакологических, так и немедикаментозных методов лечения.

Ноопепт

В последние годы активно проводятся клинические исследования, направленные на поиск новых средств для лечения УКН.

Ноопепт – один из современных препаратов с заявленными ноотропными и нейропротективными свойствами. Он является этиловым эфиром N-фенил-ацетил-L-пролилглицина и его активный метаболит циклопролилглицин идентичен эндогенному циклическому дипептиду с ноотропной и нейропротективной активностью [10, 11]. В ранее проведенных исследованиях показано, что Ноопепт облегчает не только процессы первоначальной обработки информации, ее фиксации и консолидации, но и ее извлечения. Это отличает препарат от других ноотропов, которые преимущественно влияют на начальные фазы обработки информации [10, 11]. Препарат изучен у взрослых с нарушениями памяти, внимания и другими когнитивными расстройствами, возникшими после черепно-мозговой травмы и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Результаты этих исследований подтвердили экспериментальные данные о наличии у Ноопепта стимулирующего, антиастенического, анксиолитического действия и позитивного влияния на когнитивные функции. Установлено, что в терапевтических дозах препарат отличается хорошей переносимостью и не вызывает тревоги и инсомнии [11].

Исследование

В настоящем исследовании проведен анализ эффективности и переносимости Ноопепта при лечении умеренных когнитивных расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Материалы и методы

В открытом исследовании участвовали 60 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет обоего пола (30 мужчин, 30 женщин). В течение последнего года они перенесли ишемический инсульт, верифицированный с помощью нейровизуализации (компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга).

Синдромальная диагностика умеренных когнитивных расстройств проводилась в соответствии с критериями, разработанными R.Petersen, J.Touchon [12], в число которых были включены:

1. Снижение когнитивных способностей по словам пациента и/или его ближайшего окружения.
2. Свидетельства пациента или его ближайшего окружения об ухудшении когнитивных способностей по сравнению с прежним уровнем.
3. Когнитивные нарушения по данным нейропсихологического тестирования, выходящие за пределы возрастной нормы.
4. Отсутствие нарушений повседневной активности за исключением наиболее сложных и непривычных для пациента видов деятельности.
5. Когнитивные нарушения не вызывают деменцию.

У пациентов собирался анамнез, проводилось неврологическое и физикальное обследование. Для оценки когнитивных функций до и после лечения проводили нейропсихологическое тестирование с использованием шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), тест рисования часов, тест литеральных и категориальных ассоциаций [13]. При включении пациента в исследование проводилась оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, разработанной A.Zigmond и R.Snaith [14].

Общая оценка клинической эффективности осуществлялась в начале и конце лечения по шкале общего клинического впечатления об изменении (Global Clinical Impression of Change – GCIC) [8] и по формализованной шкале оценки субъективных неврологических симптомов.

В основной группе, состоящей из 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин; средний возраст $62,03 \pm 1,40$ года; давность инсульта $6,14 \pm 0,30$ мес), Ноопепт назначался в дозе 10 мг 2 раза в день после еды в течение 2 мес. Группу сравнения составили 30 человек (14 мужчин и 16 женщин; средний возраст $62,83 \pm 1,54$ года; давность инсульта $6,83 \pm 0,38$ мес) со сходными показателями пола, возраста и клиническими данными, которые не получали лечение Ноопептом. Пациенты 2 групп в случае необходимости продолжали лечение антигипертензивными, антиагрегантными, гиполипидемическими средствами. Пациенты на любом этапе исследования могли отказаться от лечения Ноопептом.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Возраст менее 50 или более 80 лет.

2. Ограничения по каким-либо причинам к приему препарата внутрь.

3. Наличие сопутствующих тяжелых или нестабильных соматических заболеваний, которые угрожают жизни больного или увеличивают риски при лечении исследуемым препаратом.

4. Наличие когнитивных расстройств уровня деменции или других психических нарушений.

5. Наличие грубого двигательного, речевого или сенсорного дефектов, которые затрудняют нейропсихологическое тестирование или другие исследования, предусмотренные протоколом.

6. Одновременное использование других вазоактивных, метаболических или психотропных препаратов.

7. Индивидуальная непереносимость Ноопепта.

Безопасность и переносимость лечения оценивались в соответствии с частотой и тяжестью нежелательных явлений, которые фиксировались во время приема препарата, а также по динамике витальных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Основными причинами развития ишемического инсульта у обследованных больных оказались: гипертоническая болезнь – у 58 (96,6%) человек, атеросклероз брахиоцефальных артерий – у 29 (48,3%), атеросклероз внутричерепных артерий – у 9 (15%), кардиогенная эмболия – у 17 (28,3%), диабетическая ангиопатия – у 2 (3,33%). Транзиторные ишемические атаки в анамнезе имели 8 (13,3%) человек. По локализации очага ишемии в основной группе левополушарный инсульт выявлен у 14 (46,6%) пациентов, правополушарный – у 12 (40%), инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) – у 4 (13,3%). В группе сравнения: левополушарный инсульт выявлен у 12 (40%) пациентов, правополушарный – у 13 (43,3%), инсульт в ВББ – у 5 (16,6%).

На время начала исследования значения шкалы Рэнкина в основной группе были $0,93 \pm 0,13$, контрольной – $0,83 \pm 0,13$ балла.

Все 60 пациентов основной и контрольной групп закончили проводимое исследование. Через 2 мес наблюдений при анализе показателей шкалы MMSE выявлено достоверное улучшение показателей

Таблица 1. Динамика показателя MMSE в основной и группе сравнения до и после терапии Ноопептом (M±m)

Динамика, баллы	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
До лечения	24,97±0,15	25,03±0,15
После лечения	27,38±0,24*	26,24±0,14*
Δ	2,28±0,20*0	1,21±0,16*

* $p \leq 0,01$ (t-test).

Таблица 2. Динамика показателей тестов литеральных и категориальных ассоциаций до и после терапии Ноопептом (M±m)

Динамика, баллы	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Тест литеральных ассоциаций		
До лечения	11,62±0,45	11,90±0,39
После лечения	16,28±0,43	15,28±0,36
Δ	4,66±0,46	3,38±0,37
Тест категориальных ассоциаций		
До лечения	10,38±0,29	10,52±0,31
После лечения	14,48±0,43	12,9±0,34
Δ	4,10±0,41*	2,38±0,26*

* $p \leq 0,01$ (t-test)

когнитивных функций у больных основной и контрольной групп. Однако в группе лечения Ноопептом эти показатели увеличились достоверно больше (табл. 1).

При анализе результатов выполнения теста рисования часов нами не было обнаружено достоверно значимых различий в основной и контрольной группах. Тем не менее у пациентов основной группы наблюдалась тенденция улучшения выполнения данного теста, что может указывать на положительное влияние Ноопепта на концентрацию внимания.

Оценка показателей литеральных и категориальных ассоциаций выявила статистически достоверное улучшение выполнения теста на категориальные ассоциации пациентами, получавшими Ноопепт (табл. 2).

Общая оценка эффективности согласно GCIS в группе лечения Ноопептом соответствовала умеренному улучшению, в контрольной группе – без динамики.

Через 2 мес наблюдений значения шкалы Рэнкина в основной и контрольной группах не изменились.

За время проведения исследования значимых нежелательных реакций при приеме Ноопепта не выявлено. Ни один пациент не отказался от приема препарата.

Выводы

Результаты нашего открытого исследования свидетельствуют, что Ноопепт в суточной дозе 20 мг, применяемый в течение 2 мес, улучшает когнитивные функции у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и имеет высокий уровень безопасности. Полученные на сегодняшний день результаты отечественных исследований эффективности и безопасности Ноопепта позволяют применять его в комплексном лечении дисциркуляторных умеренных когнитивных расстройств.

Литература

1. Hachinski V, Bowler JV. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology* 1993; 43: 2159–60.

2. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54: 447–51.

3. O'Brien J, Ames D, Gustafson L et al. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Martin Dunitz, 2004.

4. Lovestone S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.

5. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства. *Рус. мед. журн.* 2005; 13: 12: 789–93.

6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. *Неврол. журн.* 2006; Прил. 1: 4–12.

7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.

8. DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. *The Italian Longitudinal Study on Aging, J Am Ger Soc* 2000; 48: 775–82.

9. Grabam JE, Rockwood K, Beattie EL et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793–6.

10. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Сравнительная эффективность Ноопепта и пирацетама при терапии астенических расстройств и нарушений органического генеза. *Рус. мед. журн.* 2007; 5: 434–7.

11. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С. Результаты сравнительного изучения ноопепта и пирацетама при лечении больных с легкими когнитивными нарушениями при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза. *Журн. неврол. и психиатр.* 2008; 108 (3): 33–42.

12. Яхно Н.Н., Суслина З.А., Грибачева И.А. и др. Влияние препарата билобил форте на умеренные когнитивные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии: клиничко-нейропсихологическое исследование. *Рус. мед. журн.* 2008; 16; 12: 1626–9.

13. Тесты, шкалы опросники. В помощь практикующему врачу. М., 2006.

14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67 (6): 361–70.

15. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, US. Department of Health, Education, and Welfare.



НООПЕПТ®

ТАБЛЕТКА ДЛЯ ПАМЯТИ

www.noopept.ru

- Восстанавливает память, повышает концентрацию внимания;
- Улучшает когнитивные (познавательные) функции, способность к обучению;
- Повышает устойчивость мозга к повреждающим факторам;
- Оказывает вегетонормализующее действие (способствует уменьшению головных болей, головокружений, метеозависимости при вегетососудистых расстройствах);
- Уменьшает тревожность, раздражительность, способствует улучшению сна.

НООПЕПТ® ноотропный препарат нового поколения, имеет уникальную пептидную природу – в его составе содержатся аминокислоты, защищающие нейроны коры головного мозга от старения и повреждающих воздействий.



НООПЕПТ®

инновационный ноотропный препарат

УЛУЧШАЕТ ПАМЯТЬ И РАБОТУ МОЗГА

ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Принципы алиментарной профилактики инсульта

В.А.Тутельян, А.К.Батурин, А.В.Погожева
НИИ питания РАМН, Москва

Среди причин инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран ведущее место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые остаются наиболее частыми причинами смерти мужчин старше 45 лет и женщин старше 65 лет. Рост ССЗ в последние годы связан с увеличением частоты острых нарушений мозгового кровообращения, которые занимают 2-е место в структуре смертности населения Российской Федерации. К острым нарушениям мозгового кровообращения относятся транзиторная ишемическая атака и инсульт (ишемический и геморрагический).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется 15–20 млн новых случаев инсультов, более 80% выживших остаются инвалидами. Частота встречаемости инсульта составляет 1–4 случая на 1 тыс. населения в год. Половина всех инсультов развивается у лиц старше 70 лет. В США за 1 год инсульт констатируется у 150 тыс. человек. В России ежегодно это заболевание переносят 450–500 тыс. человек. Ранняя (30-дневная) летальность после инсульта отмечается у 30% больных, а в течение последующих 5 лет – практически у 50%. Постинсультная инвалидизация занимает 1-е место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 случая на 10 тыс. населения.

Несбалансированное питание является одним из основных факторов, которыми можно объяснить межпопуляционные различия в уровнях заболеваемости и смертности от инсульта. Поэтому решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие этого заболевания принадлежит первичной профилактике, в частности, правильному питанию.

Основные диетические рекомендации по профилактике и лечению инсульта базируются на применении питания для коррекции основных факторов риска. К основным факторам риска развития инсульта, поддающимся алиментарной коррекции, относятся: артериальная гипертензия (АГ), рацион с высоким содержанием натрия, сахарный диабет (СД) типа 1 и 2, ожирение, гиперлипотеидемия, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция. Основные компоненты рациона, влияющие на факторы риска инсульта, представлены в табл. 1.

Таким образом, профилактика инсульта должна включать целенаправленное алиментарное воздей-

ствие на его факторы риска, основой для адекватной коррекции которых является диагностика нарушений пищевого статуса пациента.

Нутритест-ИП

Результаты клинических и экспериментальных исследований, проведенных в НИИ питания РАМН, позволили обосновать и разработать современные научно-методические подходы к оценке нарушений пищевого статуса и риска развития ССЗ. На основании этого в НИИ питания РАМН разработана и внедрена в клиническую практику система оказания высокотехнологичной диетологической и медицинской помощи Нутритест-ИП.

Важным компонентом этой системы является изучение структуры фактического питания пациента по профилю потребления продуктов питания. В НИИ питания РАМН была разработана и запатентована компьютерная программа по оценке фактического питания, которая по индивидуальному профилю потребления продуктов, пищевых веществ и энергии позволяет оценить возможный риск развития алиментарнозависимых заболеваний с учетом возраста, пола и физической активности. При анализе структуры фактического питания пациента с целью профилактического воздействия на факторы риска инсульта следует обращать внимание на калорийность рациона и содержание в нем пищевых компонентов (см. табл. 1).

Диагностика нарушений пищевого статуса позволяет оценить компонентный состав тела с помощью антропометрических измерений [рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, бедер и др.], калиперометрии (измерение толщины подкожно-жировых складок), биоимпедансметрии (абсолютное и относительное содержание жировой и тощей массы тела), компьютерной и магнитно-резонансной томографии (визуализация и оценка содержания абдоминального жира), которые позволяют выявить наличие такого фактора риска инсульта, как ожирение, особенно абдоминального.

Современные лабораторные диагностические технологии, используемые по алгоритму Нутритест-ИП, позволяют оценить обеспеченность организма большого различными макро- и микронутриентами, исследовать биохимические маркеры пищевого и метаболического статуса (обмена белков, жиров, углеводов,

Таблица 1. Компоненты рациона, влияющие на факторы риска инсульта

Алиментарные маркеры факторов риска инсульта				
АГ	СД, Ожирение	Гиперлипотеидемия	Гипергомоцистеинемия	Гиперкоагуляция
Калорийность рациона	Калорийность рациона	НЖК	Витамины, В ₆ , В ₁₂	Витамины Е, С
НЖК	Углеводы	Трансжирные кислоты	Фолиевая кислота	НЖК
Омега-3 ПНЖК	НЖК	Фитостерин	Белок сои	Трансжирные кислоты
ПВ	ПВ	Фосфолипиды		Фолиевая кислота
Алкоголь	Алкоголь	Белок и изофлавоны сои		Омега-3 ПНЖК
Кофе и чай	Хром	ПВ		Алкоголь
Калий				
Натрий				
Магний				
Кальций				

Примечание. НЖК – ненасыщенные жирные кислоты, Омега-3 ПНЖК – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, ПВ – пищевые волокна.

Таблица 2. Общие и специфические компоненты алиментарной профилактики инсульта

Общие рекомендации по составу рациона		Специфические рекомендации
увеличение	снижение	
Фрукты	Калорийность рациона (при наличии ожирения)	Алиментарная профилактика: • гиперлипидемии • АГ • СД типа 2
Овощи	Красное мясо	
Рыба	Высокожировые продукты	
Низкожирные молочные продукты	Продукты с высоким содержанием добавленного сахара	
Домашняя птица		
Продукты из цельного зерна	Алкоголь	
Орехи		

витаминов, минеральных веществ, минорных биологически активных компонентов пищи), показатели системы гемостаза, антиоксидантной системы перекисного окисления липидов, гормональной и иммунной систем, а также активность ферментов.

Использование высоких медицинских технологий по изучению нарушений пищевого статуса позволяет проводить исследование энерготрат и расчет дыхательного коэффициента методом непрямой калориметрии с оценкой основного обмена, а также скорости окисления белков, жиров и углеводов в условиях покоя, при дозированной физической или пищевой нагрузках. Современная технология оценки метаболического статуса пациентов, разработанная НИИ питания РАМН, предполагает учитывать особенности состава тела и коэффициенты утилизации белка и жира для адекватной коррекции метаболических нарушений и оптимизации диетотерапии.

Дополнительную диагностическую значимость представляют результаты функциональных и инструментальных методов исследований сердечно-сосудистой системы (электрокардиографии, суточного мониторирования артериального давления – АД и электрокардиографии, эхокардиографии, велоэргометрии и др.), консультации узких специалистов.

Результаты исследования пищевого и клинического статуса пациента помогают выявить основные нарушения питания и при необходимости провести их коррекцию за счет изменения продуктового набора, режима питания, кулинарной обработки пищи.

В табл. 2 представлены общие и специфические компоненты алиментарной профилактики инсульта.

Основные принципы алиментарной профилактики

Определенное значение в профилактике церебрального атеросклероза – основного фактора атеротромботического инсульта – придается диете с низким содержанием жира. Известно, что избыточное потребление пищевого холестерина (ХС), насыщенных и трансизомеров жирных кислот, особенно при дефиците в рационе источников ПНЖК, способствует развитию гиперлипидемии (ГЛП) и тесно связано с увеличением заболеваемости и смертности от ССЗ, связанных с атеросклерозом и ведущих к развитию инсульта. Увеличение потребления ХС в количестве 100 мг на 1000 ккал/сут способствует повышению ХС крови на 12%. В то же время снижение общего ХС в сыворотке крови на 1% сопряжено со снижением риска атеросклероза на 2–5%.

Степень ограничения поступления с пищей экзогенного ХС зависит от наличия и типа ГЛП. По рекомендациям Национальной образовательной программы по ХС, при умеренной степени гиперхолестеринемии количество ХС в диете не должно превышать 300 мг/сут, а при выраженной – 200 мг/сут. Для этого из

рациона исключают продукты, богатые ХС (мозги, внутренние органы животных, икру рыб, сливочное масло, жирные сыры, яичный желток и др.).

В табл. 3 представлены 2 типа гиполлипидемических рационов в зависимости от степени ограничения жира и ХС.

Жиры

Общее содержание жира должно составлять до 30% от общей калорийности рациона (70–80 г/сут), а ХС – 300 мг/сут. При гиперлипидемии (повышении уровня общего ХС более 6,5 ммоль/л, триглицеридов – ТГ – более 2 ммоль/л и фосфолипидов – более 3 ммоль/л, снижении уровня липопротеидов высокой плотности менее 0,9 ммоль/л) рекомендуется более строгая диета (уменьшение потребления жира до 20% от общей калорийности пищи и ХС до уровня менее 150 мг/сут).

Из общего содержания жира (30% от общей калорийности рациона) 8–10% должны составлять насыщенные жирные кислоты, 10–15% – мононенасыщенные, 7–9% – полиненасыщенные жирные кислоты. Оптимальное соотношение в диете НЖК/МНЖК/ПНЖК (1:1:1) существенно повышает ее терапевтическую эффективность.

Источниками НЖК являются жиры животного происхождения. Главный представитель МНЖК – олеиновая кислота, до 70% которой находится в оливковом масле. Именно с этим маслом связывают антиатерогенный эффект средиземноморской диеты. Олеиновая кислота содержится вместе с НЖК в животном жире, а с ПНЖК – в растительном (оливковом, арахисовом) масле. Под влиянием МНЖК отмечается снижение уровня общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности за счет повышения скорости их катаболизма.

ПНЖК способствуют уменьшению уровня ХС, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ТГ в сыворотке крови. Их дефицит сопровождается повышением агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов, увеличивая опасность внутрисосудистого тромбоза и развития инсульта. Однако увеличение количества ПНЖК в рационе свыше 10% нецелесообразно из-за опасности активации процессов перекисного окисления липидов в организме.

Источником ПНЖК являются растительные масла (подсолнечное, кукурузное, хлопковое), содержащие в основном жирные кислоты класса омега-6 (линолевую кислоту). Оптимальным считается потребление линолевой кислоты 6–8% от общей калорийности рациона.

В качестве источников омега-3 ПНЖК целесообразно использовать морскую рыбу или полученные при щадящих режимах тканевые жиры морских рыб и применяемые в виде биологически активных добавок к пище. Другими источниками этих кислот являются растительные масла, богатые α-линоленовой кислотой.

Таблица 3. Химический состав и энергетическая ценность гиполипидемического рациона*

Пищевые ингредиенты	Гиполипидемический рацион	
	I ступень	II ступень
Общий жир, в том числе: НЖК и трансжирные кислоты	Менее 30% Менее 8–10%	Менее 30% Менее 7%
ПНЖК	Не более 7–10%	
МНЖК**	10–15%	
ХС	Менее 300 мг/день	Менее 200 мг/день
Углеводы	50–60% (в среднем 55%)	
Белки	10–20% (в среднем 15%)	
Общая калорийность	Достаточная для достижения и поддержания нормальной массы тела	

*Рекомендации NCEP (National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 1993; 269: 3015.23); AHA (American Heart Association. Grundy et al. Circulation 1997; 95: 2329.31); **мононенасыщенные жирные кислоты.

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

Оптимальным для профилактики инсульта считается потребление омега-3 ПНЖК в количестве 1% от общей калорийности рациона.

Фосфолипиды и фитостерины оказывают антиоксидантное, гиполипидемическое действие, стабилизируют раствор ХС в желчи и уменьшают его всасывание в кишечнике. Оптимальным уровнем поступления фосфолипидов (основным источником которых в диете являются растительные масла) считают 5 г/сут. При рафинации растительных масел большая часть фосфолипидов теряется, поэтому их можно вводить в рацион в виде биологически активных добавок к пище (например, витол). Фитостерины и фитостеролы содержатся в соевом, кокосовом, рапсовом масле, масле семян хвойных деревьев и др.

Белок

Средняя потребность в белке составляет 80–90 г/сут, или 0,8–1,1 на 1 кг массы тела. При сбалансированном питании за счет белков должно обеспечиваться 10–15% от общей калорийности рациона, при этом количество животного и растительного белка должно быть в соотношении приблизительно 1:1. Потребление белка, превышающее 1,5 г на 1 кг массы тела в сутки, особенно при преобладании в рационе белка животного происхождения, сопровождается возрастанием ГЛП и заметной гиперкоагуляцией при депрессии фибринолиза.

Необходимо употреблять в пищу различные источники белка. Источниками животного белка в диете являются нежирные сорта мяса, рыбы, птицы, молочные продукты (с пониженной жирностью), яичный белок. Однако эти продукты содержат значительно большее количество жира и калорий по сравнению с продуктами растительного происхождения. В связи с этим лучше употреблять постные сорта мяса (красное – говядину, телятину – 2–3 раза в неделю, белое – индейки, куриное, крольчатину) как можно чаще. Предпочтительно употреблять рыбу нежирных сортов и морепродукты, 1,0–1,5% молоко и молочные продукты пониженной жирности.

Соя и ее продукты в последнее время пользуются большой популярностью. Широкий спектр витаминов и минеральных веществ, наличие минорных биологически активных компонентов (изофлавоны, сапонины

и др.) обуславливают гиполипидемическое, антиоксидантное, гипогомоцистеинемическое, гипотензивное и тромболитическое действие продуктов сои.

Небольшое количество натрия и достаточно высокое содержание калия в соевых бобах и их продуктах позволяло также добиваться стабильного диуретического эффекта без применения мочегонных средств в период диетотерапии больных с ССЗ.

Предпочтительнее использовать продукты соевых бобов с большим содержанием изофлавонов (текстураты соевого белка) или добавлять изофлавоны в антиатерогенный рацион в составе биологически активных добавок (по 100–200 мг/сут в течение 1 мес).

Считают, что наиболее выраженный гиполипидемический эффект рациона достигается при сочетании животного и растительного белка даже по сравнению с использованием только растительного белка в пище. Дефицит незаменимых аминокислот в пище (при употреблении преимущественно растительного белка), так же как и баланс эссенциальных аминокислот (при употреблении одного источника животного белка), неблагоприятно отражается на уровне липидов в сыворотке крови.

Углеводы

Для алиментарной коррекции таких факторов риска развития инсульта, как СД и ожирение, необходима оптимизация углеводной части рациона. Оптимальным считается поступление углеводов в количестве 50–55% общей калорийности диеты. Увеличение потребления углеводов (более 65% общей калорийности рациона), особенно при высоком содержании рафинированных углеводов, вызывает нарастание уровней глюкозы, ЛПОНП и ТГ в крови. Из источников углеводов предпочтение следует отдавать растительным продуктам – зерновым, овощам, фруктам и ягодам, которые содержат в достаточном количестве ПВ.

ПВ – гетерогенная группа веществ, которые в большинстве своем не перевариваются и не всасываются в желудочно-кишечном тракте человека. Источниками ПВ считаются все продукты растительного происхождения. Основными представителями ПВ являются целлюлоза, гемицеллюлоза и пектин. Добавление 15 г растворимых ПВ (пектина, гуаровой камеди) в суточный рацион на 15–21% снижает уровень ХС крови. Включение в достаточном количестве в диету овощей, фруктов, зерновых позволяет полностью обеспечить потребность организма в ПВ, которая составляет 30–50 г/сут. При показании можно увеличить потребление ПВ за счет их дополнительных источников – пшеничных отрубей, химически чистого пектина, метилцеллюлозы и др. Однако длительное потребление ПВ более 60 г/сут может привести к нарушению всасывания витаминов и микроэлементов.

С целью снижения энергетической ценности рациона рафинированные сахара можно заменить подсластителями, которые имеют очень низкую калорийность, не оказывают гипергликемического и гиперинсулинемического действия. Применение сахарозаменителей (ксилита, сорбита, фруктозы), не вызывающих гипергликемию, но имеющих достаточную энергетическую ценность, ограничено у больных ожирением.

Калорийность

Калорийность рациона питания, нарушение энергетического баланса организма оказывают выраженное влияние на состояние липидного и углеводного обмена, уровень АД. У лиц, имеющих нормальную массу тела, калорийность рациона должна соответствовать физиологическим потребностям с учетом возраста, пола, уровня энергозатрат и составлять в среднем 2000–2400 ккал/сут.

Масса тела

Наличие избыточной массы тела и ее степень можно определить по ИМТ Кетле, величина которого рассчитывается по формуле: масса тела (кг)/рост² (м²). При этом значение индекса Кетле 20–25 кг/м² соответствует идеальной массе тела, 25–29 – избыточной, 30–34 – ожирению, 35 и более – выраженному ожирению. При ИМТ более 30 кг/м² наблюдается достоверное возрастание (в 1,5–2 раза) сердечно-сосудистой смертности.

Тип ожирения

Имеет значение и характер распределения жировых отложений. Более неблагоприятное значение относительно риска развития ССЗ, приводящих к инсульту, имеет «мужской» или абдоминальный тип ожирения, характеризующийся преимущественным отложением жира в области живота (объем талии более 102 см, отношение окружности талии к окружности бедер больше или равно 0,85).

Анализ взаимосвязи различных факторов риска инсульта показал, что ГЛП в большей мере зависит от степени ИМТ и уменьшение массы тела является первоочередной задачей для снижения содержания ХС и ТГ в сыворотке крови, а также уровня АД как в целях профилактики, так и при лечении инсульта.

Рекомендации

Наиболее распространенным подходом к снижению массы тела является назначение низкокалорийного, сбалансированного по основным ПВ рациона. У лиц с ИМТ 25–30 кг/м² степень редукции калорийности может быть сведена до 1700–2000 ккал/сут за счет сокращения потребления легкоусвояемых углеводов (сахара и сладостей) с назначением разгрузочных дней 1 раз в неделю. При этом может быть рекомендовано повышение физической активности. Конкретные индивидуальные рекомендации по уровню физической активности у лиц старше 35 лет с наличием факторов риска инсульта, наследственной предрасположенностью возможны только после оценки толерантности к физической нагрузке.

У лиц с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) целесообразна редукция калорийности рациона до 1500–1700 ккал/сут с назначением 1–3 раз в неделю разгрузочных дней, энергетическая ценность которых колеблется от 800 до 1200 ккал.

Очень важно в целях профилактики инсульта обогащать рацион веществами антиоксидантной направленности – витаминами, микроэлементами и минорными компонентами пищи. Необходимо включать в рацион продукты, являющиеся источниками витаминов и прежде всего витаминов-антиоксидантов – А, Е, С, β-каротина.

Минералы

Для алиментарной коррекции такого фактора риска развития инсульта, как АГ, необходима оптимизация минерального состава рациона. Показано, что пациенты с АГ I стадии имеют риск развития инсульта около 30%, а с АГ II стадии – уже около 40%. При наличии АГ в рационе должно быть увеличено количество продуктов, содержащих соли калия, кальция, магния, и ограничение поваренной соли.

Особо важное значение имеет сбалансированность потребления с пищей натрия и калия. Дисбаланс этих элементов в организме сопровождается нарушением функций различных органов и систем и существенным изменением гемодинамики.

Режим

Важно соблюдать правильный режим питания. Рекомендуется 4–6-разовый прием пищи небольшими по объему порциями с правильным распределением ПВ и калорийности в течение дня и последним приемом пищи за 2–3 ч до сна.

Список использованной литературы

1. Анализ состояния питания человека. Под ред. ВА.Тутельян, АК.Батурина, АВ.Погожевой и др. Версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005.
2. Бекетова НА, Спиричев ВБ, Переверзева ОГ и др. Обеспеченность антиоксидантами и показатели липидного спектра крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Вопр. питания.* 2007; 3: 16–21.
3. Исайкин АИ. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта. *Трудный пациент.* 2010; 4: 21–4.
4. Камчатнов ПР, Михайлова НА, Жданова СВ. Коррекция свободно-радикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. *Трудный пациент.* 2010; 6–7: 26–30.
5. Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий. Под ред. A.Robertson, C.Tirado, T.Lobstein и др. 2005. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, №96.
6. Погожева АВ. Сердечно-сосудистые заболевания, диета и ПНЖК *и*з. М., 2000.
7. Тутельян ВА, Гаттаров ММ, Каганов БС и др. Мониторинг пищевого статуса с использованием современных методов нутриметабономики и оптимизации диетотерапии при внутренней патологии: Методические рекомендации. М., 2005.
8. Тутельян ВА, Каганов БС, Погожева АВ и др. Диетическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Методические рекомендации. М., 2007.
9. Тутельян ВА, Гаттаров ММ, Каганов БС и др. Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапии. Научно-практическое пособие для врачей. М., 2007.
10. Тутельян ВА, Погожева АВ, Высоцкий ВГ. Клинико-гигиенические аспекты применения соли. М.: Новое тысячелетие, 2005.
11. Тутельян ВА, Погожева АВ, Высоцкий ВГ. Роль пищевых волокон в питании человека. М.: Новое тысячелетие, 2008.
12. Шальнова СА, Деев АД, Оганов РГ. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005; 4: 4–9.
13. *Cardiovascular Disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factor.* Ed. Stammer S. Blackwell Publishing, 2005.
14. *Clinical Nutrition.* Ed. Gibney M, Elia M et al. Blackwell Publishing, 2005.
15. *Stroke Prevention and Treatment.* Ed. Gorelick P, Weber A. CMG. 2007.



CNSINFO.RU

МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ

ВСЁ О БОЛЕЗНЯХ МОЗГА

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВАХ

**НОВОСТИ, АНОНСЫ И РЕПОРТАЖИ
О ГЛАВНЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ**

**ВЕДУЩИЕ ЭКСПЕРТЫ
И МЕДИЦИНСКИЕ ЦЕНТРЫ**

Уважаемые коллеги!

Российская академия медицинских наук
Торгово-промышленная палата Российской Федерации
Научный совет по неврологии Российской Федерации
Научный центр неврологии РАМН

приглашают Вас принять участие во

II Национальном конгрессе



Неотложные состояния в неврологии

30 ноября - 1 декабря 2011 года

Здание Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д.36

Основные направления научной программы:

Нейромониторинг

Коматозные состояния

Кровоизлияния в мозг. Инфаркты мозга. Субарахноидальные кровоизлияния

Церебральный венозный тромбоз

Эпилептический статус

Нервно-мышечные заболевания

Менингиты. Энцефалиты

Черепно-мозговая травма

Неотложные состояния в детской неврологии

ИВЛ в неврологии

Полиорганная недостаточность при критических состояниях

Нутритивная поддержка

Антибактериальная терапия

Нейропротекция

В Конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры России. Программа Конгресса включает пленарные и научные сессии, симпозиумы и мастер-классы с вручением сертификатов.

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, приборов для функциональной и лабораторной диагностики и другого медицинского оборудования.

Подробная информация размещена на интернет-сайте: www.neurology.ru

Технический организатор:
ООО «ДИАЛОГ»
Тел./факс: (495) 631-73-83
e-mail: tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru

Информационная поддержка:

**Анналы
НЕВРОЛОГИИ**

ФОРМИТЕРАЦИЯ
Неврология и психиатрия

Stroke

MEDIA MEDICA

Оргкомитет Конгресса:
Тел./факс: (499) 740 -80-79
e-mail: nko@neurology.ru
Научно-координационный отдел НЦН РАМН
ст.н.с. Байдина Екатерина Вадимовна

II Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)



21 – 23 сентября 2011 года

21 сентября 2011 года,

в первый день Конгресса, состоятся учебные циклы по актуальным проблемам двигательных расстройств на базах ведущих клинических и научных центров Москвы:

- **Лечение ранних и поздних стадий болезни Паркинсона**
(на базе кафедры неврологии РМАПО и Центра экстрапирамидных заболеваний МЗ СР России, кураторы – проф. О.С. Левин, проф. Н.В. Федорова).
- **Недвигательные расстройства при болезни Паркинсона**
(на базе кафедры нервных болезней и клиники им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, куратор – акад. РАМН Н.Н. Яхно).
- **Редкие формы экстрапирамидных заболеваний**
(на базе Научного центра неврологии РАМН, кураторы – проф. С.Н. Иллариошкин, проф. И.А. Иванова-Смоленская).
- **Двигательные расстройства при истерии**
(на базе кафедры неврологии ФППО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, куратор – проф. В.Л. Голубев).

Запись на учебные циклы проводится по предварительной заявке (форма прилагается), которую необходимо отправить по адресу: congress@neurology.ru Циклы для зарегистрированных участников Конгресса проводятся бесплатно, но прием заявок ограничен в зависимости от учебных мест. Более подробная информация о проведении циклов будет с **01 апреля 2011 г. (www.neurology.ru)**.

По окончании цикла выдается Сертификат участника.

22 и 23 сентября 2011 года

Конгресс будет проходить в здании Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д.36

Основные направления работы Конгресса:

- Болезнь Паркинсона: итоги и перспективы исследований.
- Программа регистра паркинсонизма в Российской Федерации.
- Немоторные проявления болезни Паркинсона.
- Популяционный скрининг, факторы риска, вопросы ранней диагностики и профилактики болезни Паркинсона.
- Молекулярные основы и экспериментальные модели паркинсонизма.
- Специальные высокотехнологичные методы лечения паркинсонизма и других экстрапирамидных заболеваний.
- Неотложные состояния при экстрапирамидных заболеваниях.
- Современные алгоритмы фармакотерапии болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваний.
- Реабилитация больных с расстройствами движений. Вопросы качества жизни. Программа социальной поддержки больных и членов их семей.
- Учебные циклы по наиболее актуальным проблемам двигательных расстройств.

Подробная информация размещена на интернет-сайте: www.neurology.ru

Оргкомитет Конгресса:

Научный центр неврологии РАМН,
Национальное общество по изучению
болезни Паркинсона и расстройств движений.
Москва, 125367, Волоколамское шоссе, д.80.
Тел.: 8 (499) 7408079, (495) 4902201, (495) 4902043;
Факс: 8 (499) 7408079.

E-mail: congress@neurology.ru, nko@neurology.ru,
snl@neurology.ru с пометкой «Паркинсонизм»

Технический организатор:

ООО «ДИАЛОГ»
Тел/факс: (495) 631-7383
E-mail: tv_press@inbox.ru
www.expodialog.ru

Информационная поддержка:

Анналы
НЕВРОЛОГИИ

Stroke

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Неврология и психиатрия

MEDIA MEDICA

Трентал® улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения*

Показания к применению:



нарушения мозгового кровообращения**



нарушение кровообращения в сетчатке и сосудах оболочки глаза



отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижение слуха



нарушение периферического кровообращения:

- атеросклеротического генеза («перемежающаяся хромота», диабетическая ангиопатия)
- трофические нарушения (в том числе трофические язвы голеней, гангрена)



* Инструкция по применению препарата.

**Последствия церебрального атеросклероза: нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти; ишемические и постинсультные состояния.

Рег. номера: П № 014229/02 от 02.06.2008, П № 014747/01 от 15.12.2008, П № 014229/01 от 21.05.2008. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА БЕСПОКОЙНЫХ НОГ



Мирапекс[®]

таблетки прамипексола

Вновь обрести **спокойные ноги**

 **Boehringer
Ingelheim**

ООО "Берингер Ингельхайм"
119049, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1
тел: +7 495 411 78 01; факс: +7 495 411 78 02
e-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com; www.boehringer-ingelheim.ru

Рег. уд.: П № 015908/01 от 02.08.2010