

Клинически доказано¹



До 12 часов без боли в суставах
без таблеток^{2,3}



¹Предель Х.Г. Клиническое исследование препарата Вольтарен Эмульгель® 12 часов при острой боли при растяжении голеностопа. Сентябрь 2012.
²Захар Д.к. и др., Актуальная Ревматология 2001; 26. ³Предель, Медицина и наука в спорте и зарядке, 2012, 44(9):1629-36. РУ ЛП-002267 ОТ 04.10.13. CHRUS/CHVOLT/0108/16
Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксоСмитКляйн.
АО «ГлаксоСмитКляйн Хеллсберг», РФ, 12312, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: +7 (495) 777-98-50.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



медицинский совет

2017 | № 17

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ



Азилект[®]

1 раз в день

разагилин 1 мг

расширяет возможности
леводопа-терапии¹

Разагилин, избирательно и необратимо блокируя фермент МАО-В, повышает уровень дофамина и увеличивает время его пребывания в синапсе^{2,3}

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
Торговое название препарата: Азилепт. Международное непатентованное название: Разагилин. Лекарственная форма: Таблетки. Фармакотерапевтическая группа: Противопаркинсоническое средство – МАО ингибитор. Код АТХ: N04B02. Показания к применению: Монотерапия или комбинированная терапия болезни Паркинсона (с препаратами леводопы). Противопоказания: Гиперчувствительность к разагилину или любому из компонентов препарата. Одновременное применение с другими ингибиторами МАО (в том числе лекарственными препаратами и пищевыми добавками, содержащими зверобой проприяльянин), петидином. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы B и C по шкале Чайлд-Пью). Детский возраст до 18 лет (нет данных об эффективности и безопасности). Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению): Внутрь, независимо от приема пищи, в дозе 1 мг 1 раз в сутки как при монотерапии, так и в комбинации с леводопой. Побочное действие (Полная информация – см. инструкцию по применению): Монотерапия: Грипп, доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы); рак кости, лейкотипоз, аллергия, депрессия, галлюцинации, головная боль, конъюнктивит, вертиго, стенокардия, вздутие живота, ринит, дерматит, костно-мышечная боль, боль в шее, артрит, позывы к мочеиспусканию. При применении в качестве вспомогательной терапии: снижение аппетита, галлюцинации, кошмарные сновидения, дискинезия, дистония, синдром залпистого канала, нарушение равновесия, ортостатическая гипотензия, боль в животе, запор, тошнота и рвота, сухость во рту, сыпь, артриты, боль в шее. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: ЛСР-003820/08. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. O. Rascol et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005;365:947-954.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Азилект. Регистрационное удостоверение: ЛС-003820/08.
3. Bradley J Robottom, Efficacy, safety, and patient preference of monoamine oxidase B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. Patient Prefer Adherence 2011;5:57-6.

ООО «Тева»
Тел.: +7 495
www.teva.ru

ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34, факс: +7 495 644-22-35/36
www.teva.ru

Для информирования Специалистов Здравоохранения.
Не для демонстрации пациентам.
AZIL-RU-00028-DOK-15032018

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

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

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



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеоартроз	30 мг, 60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острая боль после стоматологических операций	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг^в

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

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

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксиа (эторикоксиб, MSD)

^a В 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 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. Ацебуфробен в дозе 400 мг 1 раз в сутки ($n=48$) или плацебо ($n=49$). Периодичной контрольной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Избранная информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®
Регистрационный номер: ЛСР-00951108. Торговое название: АРКОКСИА. МНН: эториксаб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эториксаб 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Эториксаб при перворальном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклоксигеназы-2 (ЦОГ-2). В клинических фармакологических исследованиях эториксаб дозозависимо ингибитировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибитирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анилокизирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острой подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, забивая небольшим количеством воды. Препарат АРКОКСИА® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. **Лечебный курс:** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. **Ревматоидный артрит и анилокизирующий спондилит:** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При сопоставимых, сопровождающихся острой болью, препарата АРКОКСИА® следует применять только в острый симптоматический период. Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. **Острые боли после стоматологических операций:** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период не более 3 дней. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в амазепаме). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КИ менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Вспомогательные заболевания кишечника. Хроническая седативная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Декомпенсированная липидемия. Непереносимость лактозы, глюкозо-глактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкалиемия. Прогрессирующие заболевания почек. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в следствие приема НПВП: у пациентов, имеющих в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости; у пациентов с нарушениями функции печени латентной степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью)–30 мг один раз в день; у пациентов с нарушениями функции почек, одновременно применяющими ингибиторы АПФ, диуретики антигипертензия II, особенно почечные; у пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин; у пациентов с предрасполагающим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находимые в группе риска при длительном применении НПВП. Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянты (например, warfarin); антагонисты (например, ацетилсалициловая кислота, клоцилопид); препараты, метаболизирующиеся сульфотрансформазами. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых, пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЖКТ в анамнезе, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эториксаб только после тщательной оценки пользы и риска. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРКОКСИА® пациентам, у которых в анамнезе имеется сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия. Во время лечения эториксабом следует обратить особое внимание на контроль АД, которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпилептическая болезнь, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экзэмидоз; отеки, задержка жидкости; гипогидратный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой 30мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в blister из пленки ПВХ с алюминиевой фольгой. По 1, 2 или 4 blistera вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить недоступно для детей и младенцев. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕКИ:** По рецепту врача. **ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Мерк Шарф и Б. Нидерланды

Литература:

1. S.E. Daniels, Evaluation of the Dose Range of Etoricoxib in an Acute Pain setting Using the Postoperative Dental Pain Model, Clin J Pain Volume 27, 2011.
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ароксиза® (эторикоксив).

ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru
Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. MUSC-1165440-0037 07.2016



№17 2017

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.А. ПАРФЕНОВ

Ведение пациентов, перенесших ишемический инсульт с двигательными нарушениями 6

Место симптоматической терапии недостаточности мозгового кровообращения в реальной практике 12
Мнения специалистов (по материалам круглого стола)

■ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Е.В. КОЛЮЦКАЯ

Роль сульпирида в лечении соматоформных расстройств 20

В.А. ГОЛОВАЧЕВА, В.А. ПАРФЕНОВ

Тревожные расстройства под маской вегетососудистой дистонии 26

■ ПАРКИНСОНИЗМ

Юбилей болезни Паркинсона: в ожидании обнадеживающих новостей 32

Беседа с ведущим специалистом по лечению болезни Паркинсона профессором Олегом Семеновичем Левиным

■ ТЕРАПИЯ БОЛИ

О.В. ВОРОБЬЕВА

Хроническая боль в спине: от патогенетических концепций к терапевтическим стратегиям 36

П.Р. КАМЧАТНОВ, М.А. ЕВЗЕЛЬМАН, А.В. ЧУГУНОВ

Препараты для локального трансдермального применения при лечении пациентов с дорсалгией 44

Л.Н. ДОЛГОВА, И.Г. КРАСИВИНА

Боль в плече и шее: междисциплинарные аспекты лечения 50

Эффективное лечение боли: важен системный подход 58

Беседа с исполнительным директором Ассоциации междисциплинарной медицины, д.м.н., профессором кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Алексеем Борисовичем Даниловым

Е.В. КОСТЕНКО

Постинсультные болевые синдромы: клинические аспекты, диагностические критерии, особенности терапии и реабилитационных мероприятий 63

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС

М.М. ТАНАШЯН, К.В. АНТОНОВА, А.А. РАСКУРАЖЕВ

Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонифицированной коррекции 72

■ СПАСТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Л.В. КРЫЛОВА, Д.Р. ХАСАНОВА

Реабилитация пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности в ранний восстановительный период 82

■ РЕВМАТОЛОГИЯ

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА

Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом 92

М.С. ЕЛИСЕЕВ, О.В. ЖЕЛЯБИНА

Применение нимесулида в лечении подагры 102

В.И. МАЗУРОВ, М.С. ПЕТРОВА, О.В. ИНАМОВА, М.М. МУСЕЙЧУК

Подагрический артрит – современный взгляд на проблему 106

М.С. ПЕТРОВА, В.И. МАЗУРОВ, О.В. ИНАМОВА

Фебуксостат для лечения хронической гиперурикемии у пациентов, страдающих подагрой 114

Ю.А. ОЛЮНИН, Н.Ю. НИКИШИНА

Возможности использования НПВП в клинической практике: фокус на нимесулид 124

Л.Н. ДЕНИСОВ

Рациональная терапия болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата 132

Н.В. ЧИЧАСОВА

Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные 138

■ ПРАКТИКА

М.Ю. МАРТЫНОВ, А.Н. ЯСАМАНОВА, Т.И. КОЛЕСНИКОВА,

И.А. ЩУКИН, А.П. ГЛУХАРЕВА, В.И. ЧУБЫКИН,

А.И. КОЛЬЦОВ, М.С. ФИДЛЕР

Комбинированная нейропротективная терапия у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга 146

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Анициферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачев В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Леонова М.В., член-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакционная коллегия: Ксения Кириллова, Наталья Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Миркутумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГСМУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранущенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Яволов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принаследуют редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 25 октября 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АБС 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначенияаются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Глубокоуважаемые коллеги!

Новый выпуск журнала включает статьи, посвященные актуальным вопросам патогенеза, диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний, болевых синдромов, паркинсонизма, тревожных расстройств, диабетической невропатии, головной боли и головокружения. Вторую часть выпуска составляют работы, посвященные актуальным вопросам диагностики и лечения ревматологических заболеваний.

Значительная часть статей данного выпуска посвящена вопросам диагностики и лечения болевых синдромов в неврологии и ревматологии. Хроническая боль – одна из наиболее распространенных причин обращения не только к неврологу или ревматологу, но и к врачу общей практики. Пациенты с хронической болью имеют более высокий риск смерти от всех причин, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний. В патогенезе хронической неонкологической боли большое значение имеют не только анатомические повреждения, но и социальные и психологические факторы, которые могут обуславливать длительную нетрудоспособность. Большой интерес представляет интервью с ведущим специалистом в области лечения боли при неврологических заболеваниях проф. А.Б. Даниловым, который делает акцент на важную роль изменений в эмоциональной сфере, различных психосоциальных факторов в развитии и поддержании хронической боли. Обсуждается ответственность самого пациента за конечные результаты лечения, подчеркивается, что оценка психологических и социальных факторов боли в дополнение к обычному обследованию оптимизирует врачебную тактику.

Заслуживает внимания статья ведущего ангионевролога нашей страны Дины Рустемовны Хасановой, посвященная вопросам применения ботулинической терапии у больных, перенесших инсульт. Отмечается, что выявление локальной спастичности уже в раннем постинсультном периоде позволяет обсуждать возможность ботулинической терапии, которая проводится с целью снижения мышечного тонуса и улучшения двигательных функций.

Несомненный интерес у неврологов вызовет интервью с О.С. Левиным, в котором обсуждаются вопросы врачебной тактики при паркинсонизме, возможности замедления прогрессирования заболевания.

Мы надеемся, что неврологи, ревматологи, терапевты, врачи общей практики найдут в материалах этого выпуска много важной и полезной информации для практической деятельности.

**Владимир Анатольевич Парфенов,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
нервных болезней и нейрохирургии, директор Клиники нервных болезней
им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова**

ГЛИТАЗОНЫ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, ЧЕМ МЕТФОРМИН

Согласно данным исследования, проведенного в Бергенском университете (Норвегия), тиазолидиндионы, применяемые для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, могут значительно снижать риск развития болезни Паркинсона (БП). Более ранние исследования, посвященные изучению влияния препаратов класса глитазонов на риск развития БП, дали противоречивые результаты.

Авторы исследования проанализировали данные базы медицинских назначений Norwegian Prescription Database, содержащей информацию обо всех лекарственных препаратах, проданных через аптечную сеть, а также о пациентах, которым они назначались. Исследователи изучали взаимосвязь между развитием БП и применением глитазонов, а также метформина. В период с января 2005 г. по декабрь 2014 г. метформин принимали 94 349 пациентов, а глитазоны – 8 396.

По сравнению с применением метформина вероятность развития БП у больных, принимавших глитазоны, была на 28% ниже. Механизмы, лежащие в основе этого феномена, пока неясны, однако исследователи предполагают, что глитазоны могут стимулировать синтез митохондриальной ДНК и увеличивать количество митохондрий. В более ранних работах этих же авторов было показано, что у пациентов с БП происходит подавление продукции митохондрий.

Исследователи подчеркивают, что для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований. Кроме того, они отмечают ряд ограничений исследования, например отсутствие данных о дозах препаратов, что не позволяет проанализировать дозозависимый эффект препаратов, а также то обстоятельство, что в исследование были включены только пациенты с установленным диагнозом СД, поэтому полученные данные не могут быть экстраполированы на общую популяцию.

ДЕФИЦИТ REM-СНА ПРОВОЦИРУЕТ ДЕМЕНЦИЮ

Уменьшение длительности фазы быстрых движений глаз (REM) во время сна связано с риском развития деменции. Известно, что расстройства сна часто сопутствуют деменции, однако корреляции этих нарушений с фазой медленного сна обнаружено не было.

Исследовательская группа из США и Австралии изучала связь деменции с изменениями, касающимися быстрого сна. Они выбрали 321 человека (средний возраст 67 лет), которые ранее участвовали во Фрамингемском исследовании. При анализе ученые измеряли длительность каждого сонного цикла у всех участников, а затем наблюдали за ними в течение 12 лет. За это время у 32 человек диагностировали одну из форм деменции, а у 24 человек – болезнь Альцгеймера.

Пациенты, у которых развилась деменция, в среднем находились в стадии REM-сна 17% времени сна по сравнению с 20% у здоровых участников. После корректировки по возрасту и полу исследователи обнаружили связь между повышенным риском развития деменции и снижением количества быстрого сна, а также более длительным временем, необходимым для того, чтобы войти в эту стадию. Уменьшение времени REM-сна на 1% приводило к 9%-ному увеличению риска. Результаты остались релевантными даже после того, как исследователи скорректировали другие факторы, которые могут повлиять на риск деменции или сна. Ограничения исследования связаны с тем, что был представлен очень небольшой размер выборки. Для подтверждения выводов потребуются дальнейшие исследования на более крупных группах людей.



ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

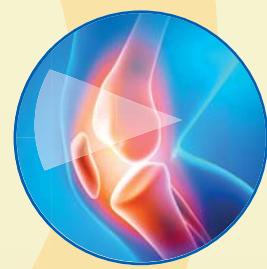
Результаты крупномасштабного исследования указывают на новые доказательства связи дефицита витамина D с развитием рассеянного склероза (РС). Группа американских ученых под руководством Кассандры Мангер из Гарвардской школы общественного здравоохранения им. Чана изучала связь уровня витамина D в образцах крови беременных женщин с частотой развития РС. Ученые использовали финскую базу данных о беременных женщинах (более 800 тыс. человек), содержащую в том числе анализы их крови (свыше 1,8 млн образцов).

Исследователи выявили женщин, у которых впоследствии был диагностирован РС. В среднем анализ образцов крови на содержание витамина D проводился за 9,3 года до установления диагноза. Были изучены 6 200 образцов сыворотки у 1 092 участниц и более 2 тыс. соответствующих по возрасту и области проживания участниц из группы контроля.

Многофакторный скорректированный анализ показал, что по сравнению с женщинами с нормальным уровнем витамина D при дефиците риск развития РС был повышен на 43%, а при недостаточном содержании – на 27%. Авторы работы признают, что ограничением исследования может быть отсутствие данных о курении, индексе массы тела в молодом возрасте, комплексе гистосовместимости человека и наличии вирусной инфекции Эпштейна – Барр. Как отмечает доктор Мангер, в предыдущих исследованиях было установлено снижение риска развития РС с повышением уровня витамина D как у женщин, так и у мужчин.

Исходя из полученных данных, исследователи рекомендуют активную профилактику РС путем приема витамина D, особенно при наличии факторов риска: курения, ожирения и наличия РС в семейном анамнезе. В то же время пока неясно, каким должен быть оптимальный уровень витамина D для предотвращения РС. По мнению исследователей, наиболее высокое содержание витамина D в крови связано с наименьшим риском, однако пороговый уровень все еще не определен. Известно, что ежедневная доза до 4000 МЕ безопасна даже во время беременности, она достаточна для поддержания нормального уровня витамина D у большинства людей на протяжении всей жизни.





- Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,2}
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- Ингибитор энзимов, разрушающих хрящевую ткань^{4,5}
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 11B(3):177-82.

2. K.D. Rainsford, Inflammopharmacology 14 (2006):120-137

3. Bianchi M., Broggini M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46

4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs, 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellague J., Pharmacosepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/ps.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая мышцы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования: нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 Мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм; наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахара-раз-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 Мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная Helicobacter pylori в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; длительные соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, некоторые глюкокортикоиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил® П №011439/01-070515

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>
RU_NIM-10-2016. Одобрено 10.2016.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Ведение пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), основывается на профилактике повторного ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо использование лекарственных средств (анти tromboцитарные средства или антикоагулянты, статины, антигипертензивные средства), нелекарственных методов (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, рациональное питание, увеличение физической активности), небольшой части пациентов показано хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия). При двигательных нарушениях ведущее значение имеет лечебная гимнастика, которая направлена на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение контрактур. В настоящее время не доказана эффективность применения лекарственных средств для улучшения восстановления двигательных функций. Обсуждаются возможности Церебролизина и результаты недавно опубликованного исследования ECOMPASS, в котором у 70 пациентов изучалась эффективность Церебролизина (30 мл внутривенно в течение 7–28-го дней ИИ) в сравнении с плацебо. Отмечены улучшение восстановления двигательных функций в подгруппе пациентов с выраженным двигательными нарушениями, а также улучшение процессов нейропластичности по данным диффузно-тензорной и функциональной магнитно-резонансной томографии при использовании Церебролизина (в сравнении с плацебо). Использование всех эффективных методов при ведении пациентов, перенесших ИИ, позволяет снизить риск развития повторного инсульта, улучшить восстановление и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: профилактика ишемического инсульта, постинсультные двигательные нарушения, лечебная гимнастика, Церебролизин®, исследование ECOMPASS.

V.A.PARFENOV, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

MANAGEMENT OF PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE WITH MOTOR DISTURBANCES

Management of patients after ischemic stroke is based on the prevention of the repeated ischemic stroke and other cardiovascular diseases. It's necessary to use drugs (antiplatelet drugs or anticoagulants, statins, antihypertensive drugs), non-drug methods (smoking cessation, alcohol abstinence, rational diet, increase of physical activity), surgical therapy is indicated for a share of patients (carotid endarterectomy). In motor disturbances the remedial gymnastics targeted at training of movements in paretic extremities and prevention of contractures plays the leading role. Currently the effectiveness of drugs to improve restoration of the motor functions is not proved. Possibilities of cerebrolysin and results of the recently published study ECOMPASS are discussed, in which effectiveness of cerebrolysin was studied on 70 patients (30 ml intravenously for 7–28 days of IS) versus placebo. Improvement of restoration of the motor functions in a subgroup of patients with pronounced motor disturbances has been observed as well as improvement of neuroplasticity processes by results of the diffuse and tensor and functional magnetic and resonance tomography in use of cerebrolysin (versus placebo). Use of all effective methods in management of patients after ischemic stroke allows reducing the risk of development of repeated stroke, improving the restoration and quality of life of patients.

Keywords: prevention of ischemic stroke, post-stroke motor disturbances, remedial gymnastics, cerebrolysin, ECOMPASS study.

В России проживает более 1 млн пациентов, перенесших инсульт, их ведение представляет собой одну из актуальных проблем современной неврологии [1–4]. Программа реабилитации может существенно отличаться в зависимости от имеющихся последствий инсульта. При полном восстановлении требуется только профилактика повторного инсульта. Если сохраняются двигательные, речевые, когнитивные, эмоциональные и (или) другие расстройства, которые перспективны в отношении восстановления, требуется реабилитация, которая может быть проведена в поликлинике по месту жительства или в специализированном центре реабилитации. Если нет перспектив в отношении их восстановления в связи с тяжестью расстройств, наличием тяжелых сочетанных заболеваний, необходим уход, который может осуществляться дома или в интер-

нате под наблюдением медицинского персонала. Двигательные нарушения являются наиболее частой причиной инвалидности, они наблюдаются у большинства (80%) пациентов сразу после развития инсульта и представлены преимущественно в виде центрального гемипареза [5].

ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Профилактика повторного ишемического инсульта (ИИ) основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний, назначении антитромботической терапии, статинов и у

небольшой части пациентов – на хирургическом лечении (каротидная эндартерэктомия или стентирование) [1–4].

Отказ от курения – одно из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики ИИ. Чтобы предотвратить один повторный ИИ, достаточно, чтобы 4 больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), отказались от дальнейшего курения [3].

Отказ от курения или уменьшение числа выкуриемых сигарет сопровождается постепенным существенным снижением риска инсульта, и после 5 лет воздержания от курения риск развития инсульта у бывшего умеренного курильщика (менее 20 сигарет в день) мало отличается от риска развития инсульта у никогда не курившего человека [6]. Отказ от курения эффективен даже у пожилых людей (старше 65 лет), имеющих длительный стаж курения [7].

Прекращение злоупотребления алкоголем постепенно снижает риск развития первого и повторного инсульта у бывших алкоголиков. Злоупотребление алкоголем приводит к развитию когнитивных нарушений, при этом прекращение злоупотребления алкоголем в большинстве случаев приводит к частичному восстановлению утраченных когнитивных функций [8]. Для профилактики инсульта рекомендуется отказ от злоупотребления алкоголем; умеренное употребление алкоголя (не более бутылки пива, стакана вина или 30–60 мл крепких напитков в сутки) несколько снижает риск развития первого ИИ, однако это не доказано в отношении повторного ИИ [3].

Регулярная физическая активность снижает риск развития инсульта, поскольку положительно влияет на другие модифицируемые факторы риска: артериальную гипертензию, сахарный диабет, избыточный вес, депрессию [9].

Метаанализ исследований, в которых изучалось влияние физической активности на развитие инсульта, показал, что средняя и значительная физическая активность (в сравнении с низкой физической активностью) снижают риск развития инсульта (на 20 и 27% соответственно) и связанной с ним смертности [10].

Правильное питание играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Предполагается, что использование в большом количестве фруктов и овощей, растительного масла, морских продуктов и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином, снижает риск развития инсульта [11]. Наиболее целесообразно использование средиземноморской диеты и содержащих антиоксиданты продуктов [12].

Снижение избыточного веса рекомендуется для профилактики инсульта, однако нет ни одного большого исследования, в котором было показано, что оно уменьшает риск его развития [13]. Однако это вероятно, учитывая, что снижение массы тела приводит к снижению артериального давления, нормализации уровня глюкозы и холестерина в крови. Рекомендуются достижение и поддержание нормальной массы тела (индекс массы тела от 18,5 до 24,9 кг/м²) и объема окружности живота (до 88 см и менее у женщин и до 102 см и менее у мужчин), что можно достигнуть путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности [13].

Снижение повышенного артериального давления сопровождается уменьшением риска развития инсульта при различной степени артериальной гипертензии во всех возрастных группах, поэтому нормализация артериального давления (АД), требующая в большинстве случаев постоянного приема антигипертензивных средств, представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [1–4].

Чем значительнее снижается АД на фоне антигипертензивной терапии, тем более существенно уменьшается риск развития инсульта [14]. Однако у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, стратегия значительного снижения систолического АД (менее 125 мм рт. ст.) не имеет преимуществ перед его умеренным (менее 140 мм рт. ст.) снижением [15]. Особая осторожность при снижении АД необходима в случае существенного стеноза или закупорки сонной артерии [16].

Нормализация АД может быть достигнута у большинства больных артериальной гипертензией, но в значительной части случаев это требует комбинации двух и более лекарственных средств. Для снижения АД могут быть использованы различные группы антигипертензивных средств, а также их комбинации; основную роль в профилактике развития инсульта, инфаркта миокарда и смертности от них играет стойкая нормализация АД [14].

Антитромбоцитарная терапия занимает одно из ведущих направлений во вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ [1–4].

Для вторичной профилактики ИИ среди средств, используемых в нашей стране, доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела и дипиридамола. Длительный (в течение трех лет) прием антитромбоцитарных средств достоверно снижает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти [17].

АСК для вторичной профилактики ИИ в настоящее время рекомендуется в дозе от 75 до 325 мг/сут [2, 17]. Прием АСК снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти в среднем на 13%, риск развития нефатального инсульта – на 28% и фатального инсульта – на 16% [17].

Клопидогрел используется по 75 мг/сут, он незначительно превосходит по эффективности АСК (в отношении профилактики основных сосудистых событий) в случаях клинических проявлений мультифокального атеросклероза [18]. Комбинация дипиридамола с АСК (200 мг дипиридамола замедленного высвобождения и 25 мг АСК 2 р/сут – Агренокс) несколько эффективнее АСК во вторичной профилактике ИИ [19]. Применение клопидогрела (Плавикс) или Агренокса вместо АСК обосновано, когда у больного повторные ишемические события (ИИ, ТИА) развиваются на фоне приема АСК, что указывает на необходимость усиления антитромбоцитарной терапии [2]. Использование клопидогрела рекомендуется в тех случаях, когда АСК не переносится, клинические осложнения атеросклероза возникают в нескольких сосудистых бассейнах и (или) имеется сахарный диабет [20].

Варфарин (антагонист витамина K) рекомендуется для профилактики ИИ пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий, внутрижелудочковым тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, связанной с риском кардиальной эмболии [21]. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3,5. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ на фоне фибрилляции предсердий, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) больших кровотечений [21].

Новые (прямые) пероральные антикоагулянты – дабигатран, ривароксабан, апиксабан – рекомендуются для вторичной профилактики ИИ пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий [21]. Новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного ИИ и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений [21].

Статины рекомендуются пациентам, перенесшим некардиоэмболический ИИ или ТИА, с целью профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, который рекомендуется достигнуть в результате терапии статинами, составляет 1,8–2,5 ммоль/л; применение статинов снижает риск развития инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода [22].

Хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование) рекомендуется небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ИИ на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний; операция целесообразна в ранние сроки (лучше в первые 2 недели), но не позднее 6 месяцев с момента ишемического события [2, 4, 16].

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Лечение постинсультных двигательных нарушений направлено на предупреждение потенциальных осложнений, уменьшение имеющихся нарушений и максимальное улучшение функциональных возможностей [1–4]. Лечение проводится поэтапно начиная с первых суток с момента инсульта, оно непрерывно продолжается в больнице и при показаниях в специализированных реабилитационных центрах. В реабилитации больного инсультом должны участвовать врачи, средний медицинский персонал, специалисты по лечебной гимнастике, логопеды и психологи. Ранняя мобилизация больного снижает риск развития тромбоза вен нижних конечностей, образования пролежней, аспирации и пневмонии, формирования контрактур и оказывает положительное психологическое влияние. Регулярные ходьба и физические нагрузки позволяют стойко закрепить положительные результаты, полученные при реабилитации пациента в раннем постинсультном периоде.

Ежедневная двигательная активность – ведущее направление поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций, включая ходьбу, и, напротив, низкая двигательная активность является одной из ведущих причин ухудшения ходьбы [2]. При показаниях использование ортопедических устройств (ортезов) на область голеностопного сустава увеличивает скорость ходьбы, длину шага и улучшает походку [23]. Регулярные ходьба и физические нагрузки, ориентированные на поддержание практически важных функций, позволяют стойко закрепить положительные результаты, полученные при реабилитации пациента в раннем постинсультном периоде.

Пациент с гемипарезом для тренировки двигательных функций должен начать ходить, пользуясь ходунками, тростью с четырьмя точками опоры или обычной тростью, а затем при улучшении двигательных функций может отказаться от пользования этими устройствами. При улучшении ходьбы пациенту полезно передвигаться в людных местах, подниматься и спускаться по лестнице, пользоваться при необходимости общественным транспортом, что позволяет достигнуть максимальной независимости. Восстановление утраченных двигательных функций максимально в течение двух-трех месяцев с момента инсульта, в дальнейшем темпы восстановления снижаются значительно.

В качестве методов физиотерапии используются лечение положением, обучение пациентов стоянию, сидению, ходьбе (с помощью дополнительных средств и самостоятельно), бинтование конечности, ортопедические устройства, электрическая стимуляция определенных мышечных групп, например разгибателей пальцев кисти или передней большеберцовой мышцы [2]. Использование во время лечебной гимнастики, тренировок паретичных конечностей метода биологической обратной связи способно улучшить процесс восстановления, при этом во многом положительный эффект связан с повышением мотивации пациента к выполнению тех или иных упражнений [24].

В тех случаях, когда спастичность существенно ухудшает двигательные функции у пациентов, перенесших ИИ, могут быть использованы пероральные антиспастические средства: тизанидин, баклофен, дантролен и диазепам [2]. Антиспастические средства (миорелаксанты), уменьшая мышечный тонус, могут улучшить двигательные функции, облегчить уход за обездвиженным пациентом, снять болезненные мышечные спазмы, усилить действие лечебной физкультуры и вследствие этого предупредить развитие контрактур. Лечение миорелаксантами начинают с минимальной дозы, затем ее медленно повышают для достижения эффекта; миорелаксанты обычно не комбинируют.

У пациентов, перенесших инсульт и имеющих локальную спастичность в паретичных мышцах, можно использовать ботулинический токсин типа А или ботулотоксин (ботокс, диспорт, ксеомин) [25]. Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина отмечается спустя несколько дней и сохраняется в течение 2–6 месяцев, после чего может потребоваться повторная инъекция. Лучшие результаты отмечаются при использовании ботулинического токсина в ранние сроки (до года) с момента заболевания и легкой степени пареза конечности.

Иглорефлексотерапия относительно часто используется в нашей стране в комплексной терапии пациентов, имеющих постинсультный спастический гемипарез, однако контролируемые исследования, проведенные за рубежом, не показывают существенной эффективности этого метода лечения [2]. Тем не менее один из последних метаанализов, выполненный корейскими исследователями, показывает, что иглорефлексотерапия способна уменьшить спастичность и поэтому имеет основание для применения у части пациентов [26].

В последние годы отмечена эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (в комбинации с лечебной гимнастикой) у больных, перенесших инсульт и имеющих спастический парез руки [27, 28]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности транскраниальной магнитной стимуляции при лечении спастичности.

УЛУЧШЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИССЛЕДОВАНИЕ ECOMPASS

К сожалению, в настоящее время ни одно лекарственное средство не доказано как очень эффективное (уровень доказательства эффективности IA) в отношении восстановления утраченных двигательных функций после инсульта [2]. Прогрессирующее увеличение физических нагрузок составляет основу активизации и должно учитывать имеющиеся противопоказания к быстрой активизации; более интенсивные физические нагрузки могут несколько улучшить процесс восстановления двигательных функций.

В нашей стране многие лекарственные средства используются у больных, перенесших ИИ, с целью улучшения двигательных функций [1, 3, 4]. В последние годы получены данные об эффективности применения Церебролизина у пациентов, перенесших ИИ с двигательными нарушениями.

Церебролизин® представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, которые оказывают мультимодальное положительное воздействие на головной мозг. В эксперименте показано, что активные вещества Церебролизина оказывают на нейроны головного мозга действие, аналогичное эффекту фактора роста нервов [29]. Показано положительное влияние Церебролизина на нейроны в экспериментальной модели инсульта [30, 31].

Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в странах Юго-Восточной Азии, в Австрии, России и других странах, свидетельствуют, что внутривенное введение Церебролизина по 10–60 мл/сут оказывает благоприятный эффект в отношении когнитивных функций и повседневного функционирования у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией легкой или умеренной выраженности [32]. По данным метаанализа 6 исследований больных сосудистой деменцией (597 пациентов), применение

Церебролизина в дозе 20–30 мл в сутки улучшает когнитивные функции пациентов [33]. По данным метаанализа эффективности различных лекарственных средств (Церебролизин®, цитиколин, пирацетам), применяемых у пациентов с черепно-мозговой травмой, Церебролизин® достоверно улучшает уровень сознания (по шкале комы Глазго) и когнитивные функции пациентов [34].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании CARS изучались эффективность и безопасность Церебролизина у 208 пациентов в остром периоде инсульта [35]. В исследовании CARS пациенты в период от 24 до 72 ч с момента развития инсульта получали Церебролизин® по 30 мл/сут или плацебо внутривенно в течение 21 дня. Все пациенты получали стандартизированную программу реабилитации длительностью 21 день (5 дней в неделю по 2 ч/сут), включающую массаж, пассивные и активные движения в верхних и нижних конечностях. Анализ результатов исследования показал достоверное улучшение восстановления функции паретичной руки у пациентов, получавших Церебролизин®, в сравнении с группой плацебо.

Исследование ECOMPASS – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности Церебролизина у 70 пациентов с ИИ начиная с 7-го дня с момента заболевания (появления неврологических симптомов) [36]. Исследование проводилось с целью ответа на вопрос о том, улучшает ли терапия Церебролизином в подострой фазе ИИ восстановление двигательных функций.

35 пациентов (I группа, основная) в дополнение к основной реабилитационной программе (лечебная гимнастика, эрготерапия) получали 30 мл/сут Церебролизина, растворенного в 70 мл физиологического раствора в/в капельно в течение 21 дня. 35 пациентов (II группа, сравнения) получали основную реабилитационную программу и плацебо (100 мл физиологического раствора в/в капельно) в течение 21 дня. Стандартизированная программа реабилитации проводилась 5 дней в неделю, включая занятия лечебной физкультурой в течение 2 ч и эрготерапию в течение 1 ч.

Оценивалось восстановление двигательных функций по шкале Фугл – Мейера (ШФМ) на 22-й день от начала терапии (конечная первичная точка). Влияние терапии на состояние головного мозга изучалось по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (дтМРТ) и функциональной МРТ покоя (фМРТп).

В обеих группах было продемонстрировано статистически достоверное улучшение двигательной функции по ШФМ ($p < 0,05$) к концу терапии (22-й день от начала терапии, 29-й день ИИ). Между группами не было выявлено достоверного различия, однако в подгруппе 37 пациентов с выраженными двигательными нарушениями (50 баллов и более ШФМ) установлено достоверное преимущество Церебролизина над плацебо. В группе с выраженными двигательными нарушениями положительный эффект от лечения Церебролизином отмечен на 60-й и 90-й дни с момента ИИ.

По данным дтМРТ и фМРТ в группе пациентов, получающих Церебролизин®, было обнаружено достоверное улучшение функционального состояния головного мозга в сравнении с плацебо. В группе пациентов, получающих Церебролизин®, показаны достоверное более медленное снижение радиального коэффициента диффузии (защита против демиелинизации), повышение аксонального коэффициента диффузии (улучшение структурного восстановления), повышение значений фракционной анизотропии (восстановление кортикоспинального тракта). Преимущество использования Церебролизина по данным дтМРТ и фМРТ перед плацебо отмечено и в подгруппе пациентов с выраженными двигательными нарушениями, в которой установлено и клиническое преимущество лечения. Полученные данные демонстрируют положительное влияние Церебролизина на активацию процессов нейропластичности по данным современных методов оценки функционального состояния головного мозга.

Таким образом, при ведении пациентов, перенесших ИИ, для его вторичной профилактики необходимо

использование лекарственных средств (антитромбоцитарные средства или антикоагулянты, статины, антигипертензивные средства), нелекарственных методов (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, рациональное питание, увеличение физической активности) и хирургического лечения (в небольшой части случаев). Если после перенесенного ИИ сохраняются двигательные нарушения, ведущее значение имеет лечебная гимнастика, которая направлена на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение контрактур. В последние годы активно изучается эффективность Церебролизина в качестве лекарственного средства, улучшающего двигательные функции. В исследованиях доказана возможность улучшения восстановления двигательных функций, показано улучшение процессов нейропластичности по данным дтМРТ и фМРТ. При ведении пациента, перенесшего ИИ, использование всех эффективных методов позволяет снизить риск развития повторного инсульта, улучшить восстановление и качество жизни пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
- European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.*, 2008, 25: 457–507.
- Скворцова В.И., Губский В.Л., Стаховская Л.В. с соавт. Ишемический инсульт. В книге: Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М., 2009: 592–614.
- Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М., МИА, 2012. 288 с.
- Meijer R, Plotnik M, Zwaftink EG et al. Markedly impaired bilateral coordination of gait in post-stroke patients: Is this deficit distinct from asymmetry? A cohort study. *J Neuroeng Rehabil*, 2011, 8: 23. doi: 10.1186/1743-0003-8-23.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*, 1995, 274: 155–160.
- Lam TH, Li ZB, Ho SY et al. Smoking, quitting, and mortality in an elderly cohort of 56,000 Hong Kong Chinese. *Tob Control*, 2007, 16: 182–189.
- Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M et al. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *Int J High Risk Behav Addict*, 2016, 5(3): e27976.
- Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ*, 2015, 39(2): 55–62.
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, 2003, 34: 2475–2481.
- Hackam DG. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*, 2007, 38: 1881–1885.
- Canevelli M, Lucchini F, Quarata F et al. Nutrition and Dementia: Evidence for Preventive Approaches? *Nutrients*, 2016, 8(3): 144.
- Baumgartner R, Oesch L, Sarikaya H. Obesity Paradox and Stroke. *Praxis (Bern)*, 2016, 105(14): 835–841.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F et al: Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*, 2009, 374: 525–533.
- Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ et al. Intensive versus Guideline Blood Pressure and Lipid Lowering in Patients with Previous Stroke: Main Results from the Pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (POCAST) Randomised Controlled Trial. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0164608.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, for the Carotid Endarterectomy Trialist's Collaboration. Relationship between Blood Pressure and Stroke Risk in Patients With Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *Stroke*, 2003, 34: 2583–2592.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71–86.
- CAPRIE Streering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329–1339.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 1996, 143: 1–13.
- Bhatt D, Fox K, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706–1717.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2016, 50(5): e1–e88.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavalle'e P, Touboul P-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2004, 35: 2902–2909.
- Kim JH, Sim WS, Won BH. Effectiveness of elastic band-type ankle-foot orthoses on postural control in poststroke elderly patients as determined using combined measurement of the stability index and body weight-bearing ratio. *Clinical Interventions in Aging*, 2015, 10: 1839–1847.
- Popović MD, Kosti M, Rodi SZ, Konstantinović LM. Feedback-Mediated Upper Extremities Exercise: Increasing Patient Motivation in Poststroke Rehabilitation. *BioMed Research International*, 2014: ID 520374.
- Shaw LC, Price CJM, van Wijck FMJ et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb After Stroke (BoTULS) Trial: Effect on Impairment, Activity Limitation, and Pain. *Stroke*, 2011, 42: 1371–1379.
- Lim S M, Yoo J, Lee E et al. Acupuncture for Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015: ID 870398.
- Galvão SCB, dos Santos RBC, dos Santos PB et al. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014, 95: 222–229.
- Kim DH, Shin JC, Jung S et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity after stroke. *NeuroReport*, 2015, 26: 561–566.
- Álvarez XA, Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*, 2011, 47: 487–513.
- Ren J, Sietstra D, Qiu S, Moessner H, Finklestein SP. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci*, 2007, 25: 25–31.
- Zhang C, Chopp M, Cui Y et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res*, 2010, 88: 3275–81.
- Plosker GL, Gautheir S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*, 2009, 26(11): 893–915.
- Chen N, Yang M, Guo J et al. Cerebrolysin for VaD. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD008900.
- Sayed El, Zaki I, Fayed A et al. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*, 2016. doi:10.1007/s10143-016-0775-y.
- Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*, 2016, 47: 3, doi:10.1161/STROKEAHA.115.012181.
- Chang WH, Park CH, Kim DY et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology*, 2016, 16: 31. DOI 10.1186/s12883-016-0553-z.

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ



ЧМТ



ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений
Сегодня он принимает новые важные решения

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и БА^{6,7}
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ^{2,3}

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)

Представительство компании:

127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15

E-mail: info.ru@everpharma.com

www.everpharma.com

EVER
PHARMA

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяется препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОВОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтерах, Австрия.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsai S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec;27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;73(12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347

Реклама

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CEREVRUS\2017\09\300

МЕСТО СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

МНЕНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ (ПО МАТЕРИАЛАМ КРУГЛОГО СТОЛА)

Участники круглого стола:

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова;

Табеева Гузель Рафкатовна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель отдела неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, президент Российского общества по изучению головной боли;

Осипова Вера Валентиновна – главный научный сотрудник, НИО неврологии НИЦ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и Научно-практический психоневрологический центр ДЗ г. Москвы, уч. секретарь Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ), представитель РФ в Европейской федерации головной боли (EHN), член секции головной боли Европейской академии неврологии (Headache Panel of EAN);

Вахнина Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Замерград Максим Валерьевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Морозова Светлана Вячеславовна – д.м.н., профессор. Оториноларинголог, отоневролог, заведующая уч. частью кафедры болезни уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Лебедева Анна Валериановна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник НПЦ ДП.

Дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая ишемия головного мозга) и сосудистые когнитивные расстройства: диагностика, лечение, применение комбинации α-дигидроэргокриптина и кофеина

Парфенов В.А.: – Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) остается одним из самых распространенных в отечественной практике. В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используется диагноз ДЭП (ХИГМ), но выделяются сосудистые когнитивные расстройства (СКР), которые расцениваются как основное проявление хронического цереброваскулярного заболевания. По выраженности когнитивных расстройств ДЭП I стадии соответствует легким СКР, ДЭП II стадии – умеренным СКР, ДЭП III стадии – выраженным СКР, или сосудистой деменции.

В настоящее время многие отечественные неврологи ведущее значение отводят когнитивным нарушениям в качестве проявлений ДЭП (ХИГМ). При таком подходе различия между СКР и ДЭП (ХИГМ) носят чисто формальный характер (разные названия хронического цереброваскулярного заболевания). Критерии диагноза ДЭП предложены относительно давно, однако в последние годы не проведена их модернизация. Во многих научных работах широко используются старые критерии ДЭП

(ХИГМ), в которых наличие головной боли (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) расценивается как характерное проявление хронического цереброваскулярного заболевания.

Под маской ДЭП (ХИГМ) часто протекают другие неврологические или психические заболевания, которые в большинстве случаев служат поводом для обращения к врачу. По нашим данным, ошибочный диагноз имеют более половины пациентов, наблюдающихся с диагнозом ДЭП или ХИГМ. Наиболее частой ошибкой является трактовка головных болей (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) и эмоциональных расстройств как проявления ДЭП, ХИГМ.

В профилактике развития и прогрессирования СКР (ДЭП, ХИГМ) ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний.

Нормализация повышенного артериального давления – одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и СКР. В большинстве случаев требуется постоянный прием одного или нескольких антигипертензивных средств. Эффективность антигипертензивной терапии в отношении предупреждения развития и

прогрессирования когнитивных расстройств наиболее значительна у пациентов среднего возраста.

В качестве антитромботической терапии пациенту с СКР (ДЭП, ХИГМ) рекомендуются антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, комбинация дипиридамола замедленного высвобождения с ацетилсалициловой кислотой), если патогенез ишемического поражения мозга не связан с кардиальной эмболией. В тех случаях, когда в патогенезе СКР установлена кардиальная эмболия церебральных артерий, показаны антикоагулянты – варфарин или новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан).

Пациентам с СКР (ДЭП, ХИГМ) рекомендуется прием статинов с целью снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 1,8–2,5 ммоль/л, если они перенесли ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют атеросклеротический стеноз внечерепных и внутричерепных артерий, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, высокий уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови или другие показания к назначению статинов.

В тех случаях, когда у пациента с СКР (ДЭП, ХИГМ) обнаруживается бессимптомный стеноз сонной артерии или других прецеребральных или церебральных артерий, рекомендуется консервативное лечение – применение антитромбоцитарных средств, статинов и антигипертензивных средств, если необходимо снижение повышенного артериального давления. Только небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение до 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ишемического инсульта на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний (инфаркт миокарда и др.), рекомендуется хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование). В тех случаях, когда пациент с СКР перенес ТИА или неинвалидизирующий ишемический инсульт и у него обнаруживается выраженный стеноз (сужение до 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне заинтересованного полушария, рекомендуется каротидная эндартерэктомия или стентирование в ранние сроки (лучше в первые 2 нед, но не позднее 3–6 мес).

При выраженных СКР (сосудистой деменции) используются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов мемантин. На стадии умеренной или выраженной деменции возможна комбинация ингибитора центральной ацетилхолинэстеразы и мемантина. Наилучшее воздействие этих лекарственных средств оказывают при наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса (смешанная сосудисто-дегенеративная деменция). На стадии умеренных когнитивных нарушений эффективность этих лекарственных средств не доказана. Для улучшения когнитивных функций у пациентов с ДЭП (ХИГМ) отмечена эффективность еще некоторых лекарственных средств, среди которых у пациентов с головной болью особое место занимает комбинация а-дигидроэргокриптина и кофеина (в 1 таблетке 2 мг + 20 мг). Основными показаниями для применения этого препарата являются цереброваскулярная недостаточность (в т. ч.

вследствие церебрального атеросклероза), последствия нарушения мозгового кровообращения, вестибулярные и лабиринтные нарушения (головокружение, шум в ушах, гипоакутизия) ишемического генеза, а также болезнь Меньера [1]. В нашей стране у пациентов с ДЭП (ХИГМ) используются такие препараты спорыны, как ницеролин и а-дигидроэргокриптин в комбинации с кофеином. Важно отметить, что гидергин (дигидроэрготоксин) применяется в мировой клинической практике с 1949 г., разрешен к применению в разных странах при сосудистой деменции и связанных с возрастом когнитивных нарушениях. Проведены 2 плацебо-контролируемых исследования гидергина при сосудистой деменции (78 пациентов, период наблюдения – 6 и 12 нед.) и 11 исследований при когнитивных нарушениях различного происхождения (617 пациентов, период наблюдения – от 60 дней до 1 года), в которых показана эффективность (в сравнении с плацебо) по показателю общего клинического впечатления об улучшении. Многими отечественными авторами отмечается эффективность комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина у пациентов с ДЭП (ХИГМ), страдающих головными болями. Полученные данные могут быть объяснены, с одной стороны, тем, что под диагнозом ДЭП (ХИГМ) часто скрываются хронические формы мигрени, с другой стороны, способностью комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина улучшать когнитивные функции при хроническом цереброваскулярном заболевании.

Применение вазоактивных препаратов при головной боли. Место комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина

Табеева Г.Р.: – Головную боль (ГБ) мы всегда оцениваем с позиции первичных и вторичных форм, особенно у пациента, имеющего полиморбидность. Учитывая абсолютное доминирование первичных цефалгий в популяции в целом и у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в частности, мы всегда ставим вопрос: является ли ГБ первичной, вторичной или смешанной? При хронических цереброваскулярных заболеваниях это всегда очень трудная диагностическая задача.

ГБ в целом является весьма частой жалобой в клинической практике. Следует обратить внимание на тот факт, что механизм нейрогенного воспаления является универсальным для развития не только мигренозной ГБ, но и других форм первичных и, по-видимому, вторичных ГБ. С этой точки зрения особый интерес представляют клинические исследования эффектов комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина. Эффект подавления нейрогенного воспаления, значимый при применении вышеуказанной комбинации для лечения хронических цереброваскулярных заболеваний, сопровождается значительной редукцией жалоб на ГБ. Кофеин часто используется в комбинированных препаратах как адьювантный анальгетик, позволяющий усиливать анальгетические эффекты основного вещества. Кроме того, дополнительные эффекты комбинации а-дигидроэргокриптина, такие как дофаминергическое, серотонинергическое действие, снижение агрегации тромбоцитов, уменьшение проницаемости сосудистой стенки, также имеют важное значение в лече-

нии хронических цереброваскулярных заболеваний, характеризующихся ГБ.

Четкое представление о том, как проявляется и каким механизмом вызывается ГБ у пациентов с вторичными ГБ, особенно при хронической дисциркуляторной энцефалопатии, отсутствует, но, по-видимому, в ее развитии ключевую роль играет механизм первичных ГБ, прежде всего мигренозный механизм. Использование препаратов, обладающих высокой эффективностью в лечении цефалгий разного происхождения, таких как комбинация а-дигидроэргокриптина и кофеина, подтверждает это.

Применение комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина при мигрени¹

Осипова В.В.: – Мигрень – одна из наиболее распространенных форм первичной ГБ, которая значительно нарушает качество жизни молодых трудоспособных пациентов. Распространенность мигрени в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14%; по данным российского популяционного исследования, распространенность мигрени в России за 1 год составила 20,8%, что существенно превышает мировые показатели [2].

Мигрень является нейроваскулярным заболеванием, у большинства пациентов имеет наследственный характер. Показано, что для пациентов с мигренью характерна повышенная возбудимость нейронов коры головного мозга и спинномозгового ядра тройничного нерва, усиливающаяся при воздействии эндогенных и экзогенных мигренозных триггеров. В основе мигренозной ГБ лежат нейрогенное воспаление и вторичная вазодилатация, развивающиеся вследствие экстравазации – выделения из периваскулярных волокон тройничного нерва болевых пептидов-вазодилататоров (в т. ч. кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) и активация болевых рецепторов стенок сосудов (в первую очередь сосудов твердой мозговой оболочки). Болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, что формирует ощущение пульсирующей боли. Одной из теорий патогенеза мигрени является митохондриальная теория, согласно которой для пациентов с мигренью характерна генетически детерминированная недостаточность энергетической функции митохондрий нейронов. Результаты этого энергетического дефицита – недостаточный синтез АТФ и снижение метаболизма в нейронах головного мозга, в т. ч. в структурах болевого матрикса, принимающих участие в генерации и проведении болевых импульсов (ствол мозга, околоводопроводное серое вещество (PAG), гипоталамус и др. [3, 4].

Лечение мигрени в первую очередь направлено на облегчение течения заболевания (приступов ГБ и межприступного периода), улучшение качества жизни пациентов и предотвращение хронизации заболевания. Стратегии лечения мигрени включает: 1) купирование болевого приступа; 2) профилактическую терапию; 3) обучение пациента (поведенческую терапию) [5].

Профилактическое лечение показано пациентам с частой эпизодической и хронической формами мигрени

и направлено на снижение частоты и тяжести приступов, преодоление злоупотребления лекарственными препаратами для купирования ГБ, лечение коморбидных нарушений и повышение качества жизни пациентов.

Препараты для профилактики мигрени подразделяются в зависимости от степени убедительности рекомендаций на уровни А, В и С (табл.). Хотя наиболее часто применяются препараты с уровнями доказательности А и В, средства уровня С также показали свою эффективность в лечении мигрени [5]. Противомигренозное действие этих препаратов обусловлено их специфическим действием на различные звенья патогенеза мигрени.

В частности, в перечень средств с уровнем доказательности С входят два средства, обладающие так называемым «энергетическим» действием, влияющие на процессы митохондриального фосфорилирования и восполняющие дефицит энергетического метаболизма в мозговой ткани – идебенон (форма коэнзима Q-10, проникающая через ГЭБ) и рибофлавин (витамин В₁₂). Показано, что путем увеличения синтеза АТФ и глюкозы в нервных клетках эти препараты повышают оксигенацию мозговой ткани [6, 7]. В свете митохондриальной теории мигрени генетически детерминированная дисфункция митохондрий нейронов вызывает энергетический дефицит в структурах болевого матрикса и может лежать в основе

Таблица. Лекарственные средства с доказанной эффективностью, рекомендуемые для профилактики мигрени

Препараты	Суточная доза, мг	Уровень доказательности
β-блокаторы		
Метопролол	50–200	A
Пропранолол	40–240	A
Анtagонисты рецепторов ангиотензина II		
Кандесартан	16	A
Антиконвульсанты		
Вальпроевая кислота	500–800	A
Топирамат	25–100	A
Ботулинический токсин типа A (ботокс®)	155–195 Ед	A (при хронической мигрени)
Антидепрессанты		
Амитриптилин	50–150	B
Венлафаксин	75–150	B
Другие средства		
Напроксен	2 × 250–500	B
Препараты белокопытника	2 × 75	B
Бисопролол	5–10	B
Ацетилсалициловая кислота	300	C
Габапентин	1 200–1 600	C
Магнезия	24 ммоль	C
Ромашка девичья	3 × 6,25	C
Рибофлавин	400	C
Коэнзим Q10 (идебенон)	300	C
Лизиноприл	20	C
Верапамил	320–480	C

¹ Мигрень не входит в перечень показаний для применения комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина в соответствии с инструкцией для медицинского применения.

генерации приступов мигрени. Поэтому упомянутые эффекты расцениваются как патогенетические [8, 9].

В нескольких европейских и российских клинических плацебо-контролируемых исследованиях эффективности идебенона и рибофлавина в превентивном лечении мигрени показано, что после 3-месячного курса лечения как одним, так и другим препаратом более чем у 50% пациентов отмечалось 50% снижение частоты приступов [10].

В связи с вышеизложенным представляет интерес вопрос о потенциальной эффективности при мигрени других препаратов, обладающих аналогичными энергетическими эффектами. Одним из таких препаратов является дигидроэргокриптин. В частности, известно, что основными механизмами действия комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина являются улучшение кровообращения и процессов метаболизма в головном мозге, повышение устойчивости тканей мозга к гипоксии и снижение проницаемости сосудистой стенки [1]. Исходя из основных представлений о патофизиологии мигрени, отметим, что дигидроэргокриптин, обладающий благоприятным действием на энергетический обмен в мозговой ткани, может предотвращать возникновение мигренозных атак (рис.).

Другой эффект дигидроэргокриптина – уменьшение проницаемости сосудистой стенки также может расцениваться как полезный механизм у пациентов с мигренью, поскольку экстравазация болевых нейромедиаторов (CGRP и других) является важнейшим звеном патогенеза мигренозной атаки [11–15]. Среди других противомигренозных механизмов комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина могут обсуждаться уменьшение вазодилатации во время приступа мигрени вследствие блокады адренорецепторов стенок сосудов и снижение агрегации тромбоцитов, положительно влияющие на серотонинергическую функцию [1].

Доказательства эффективности комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина в профилактическом лечении мигрени были получены в российском исследовании [16]. В это наблюдательное исследование были включены 5475 пациентов с мигренью в возрасте 18–70 лет, с приступами мигрени не менее 2 в месяц. У 4114 (84,2%) пациентов была мигрень без ауры, у 772 (15,8%) – мигрень с аурой. Уже через 1 мес. терапии отмечался достоверный регресс частоты приступов мигрени, при этом достоверное снижение продолжало отмечаться и через 2 мес. приема. Продолжительность приступов также достоверно снизилась с $11,7 \pm 8,7$ до $10,9 \pm 12,8$ ч в течение 1-го мес. и до $5,3 \pm 7,3$ ч в течение 2-го мес. приема комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина ($p < 0,0001$). Кроме того, пациенты отмечали уменьшение интенсивности болевого синдрома: доля пациентов с интенсивностью ГБ от легкой до умеренной достоверно ($p < 0,0001$) возрастила по сравнению с фоном. Приступы мигрени на фоне терапии комбинацией а-дигидроэргокриптина и кофеина протекали легче также за счет меньшей выраженности сопутствующих симптомов: тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни. Доля пациентов с сопутствующими симптомами была достоверно ($p < 0,0001$) ниже через 1 мес. приема, статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение также отмечалось

через 2 мес. приема комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина. Таким образом, было показано, что вышеуказанная комбинация является эффективным и безопасным средством для профилактики мигрени.

Тот факт, что алкалоиды спорыны не включены в перечень средств, имеющих доказательную базу в профилактике мигрени, скорее всего, обусловлен отсутствием международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований их эффективности.

Таким образом, для эффективной профилактики мигрени могут использоваться препараты различных фармакологических групп, в т. ч. повышающие энергетический метаболизм мозговой ткани. Один из таких препаратов – комбинация а-дигидроэргокриптина с кофеином, по данным крупного российского исследования, показал достаточно высокую эффективность в профилактике мигрени. Поэтому, несмотря на отсутствие этого препарата в международном перечне противомигренозных средств с доказанной эффективностью, комбинация а-дигидроэргокриптина и кофеина может быть рекомендована как эффективное вспомогательное средство в профилактическом лечении мигрени.

Применение вазоактивных препаратов при дисциркуляторной энцефалопатии. Место комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина

Вахнина Н.В.: – В патогенетической терапии ДЭП используются лекарственные препараты с вазоактивным эффектом, которые способствуют улучшению текучести крови и расширению сосудов микроциркуляторного русла, а также препараты метаболического и нейротрансмиттерного действия. Комбинация а-дигидроэргокриптина и кофеина является препаратом комплексного действия, сочетающим в себе вазоактивный, метаболический и нейротрансмиттерный эффекты.

Основным морфологическим субстратом когнитивных, двигательных и эмоциональных нарушений при ДЭП является лейкоареоз. В исследовании LADIS, результаты которого были опубликованы в 2011 г., было показано, что существует корреляция между выраженностю лейко-

Рисунок. Эффекты вазобрала и патофизиология: есть ли связь?



ареоза и наличием депрессии и нарушениями походки [17]. Основным патогенетическим звеном развития лейкоареоза является эндотелиальная дисфункция, ведущая к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что, в свою очередь, способствует демиелинизации белого вещества. В исследовании на животных были получены данные, что комбинация α -дигидроэргокриптина и кофеина уменьшает повышенную проницаемость капилляров, и, таким образом, реализуется ее эффект в отношении улучшения когнитивных, эмоциональных и двигательных расстройств, в первую очередь у пациентов с артериальной гипертензией.

В экспериментальных исследованиях установлена способность комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина уменьшать агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, благодаря чему в сочетании с антиагрегантами она может несколько повышать эффективность последних, хотя самостоятельного значения как антиагрегант эта комбинация не имеет.

Хорошо известно, что важную роль в развитии когнитивных расстройств у пациентов с ДЭП играет нарушение работы серотонинергической и дофаминергической систем мозга. Это является одним из основных моментов в развитии когнитивных нарушений, поскольку дофамин необходим для обеспечения переключения внимания, для обучаемости, а серотонин обуславливает эмоционально значимую память, когда пациенты лучше запоминают эмоционально значимые события. В генезе эмоциональных нарушений, таких как депрессия и апатия у пациентов с ДЭП, также играет роль нарушение дофаминергической передачи в мозге. Имеются экспериментальные данные, демонстрирующие, что применение комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина препятствует снижению действия катехоламинов. Эти данные были получены на животных с гипобарической гипоксией, у которых отмечалось снижение содержания дофамина и норадреналина в мозге. При добавлении комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина этот эффект нивелировался.

Пациентам с ДЭП свойственны астенические проявления. Поэтому легкое стимулирующее действие кофеина, входящего в состав препарата, может повышать умственную и физическую работоспособность.

Влияние комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина на когнитивные и поведенческие нарушения у пациентов с ДЭП убедительно продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Р. Babeau в 1986 г. [18]. В исследование было включено 324 пациента, которых наблюдали в течение 3-х мес. В ходе исследования отмечено значительное и статистически достоверное улучшение памяти на текущие события и повышение уровня сообразительности у пациентов с ДЭП, принимавших комбинацию α -дигидроэргокриптина и кофеина.

В 1990 г. R. Khalil et al. [19] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, где очень подробно оценивались когнитивные функции у пациентов с ДЭП. Оценивались кратковременная и долговременная память, внимание и зрительная память. Продемонстри-

ровано улучшение этих показателей на 27–55%, что было статистически достоверным ($p < 0,01$).

В наблюдательном многоцентровом исследовании О.С. Левина и соавт., выполненном в 2014 г. [20], детально проанализирована динамика когнитивных и аффективных нарушений, а также субъективных ощущений (ГБ, головокружение, шум в ушах, утомляемость) у 300 пациентов с ДЭП на фоне артериальной гипертензии, принимавших комбинацию α -дигидроэргокриптина и кофеина по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3-х мес. Продемонстрирован хороший эффект исследуемого препарата в отношении как субъективных, так и объективных неврологических расстройств, что сопровождалось значительным улучшением качества жизни больных. В исследовании отмечены хорошая переносимость комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина, отсутствие ее влияния на уровень АД и его колебания, по данным суточного мониторирования.

Применение вазоактивных препаратов при различных типах головокружения. Место комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина

Замерград М.В.: – Головокружение – распространенный симптом в клинической практике. Среди наиболее частых причин вестибулярного головокружения выделяют доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярную мигрень и вестибулярный нейронит. Роль вазоактивных и ноотропных препаратов в лечении этих заболеваний традиционно переоценивается. Значительно более оправданным считается использование патогенетически обоснованных лекарственных средств (которые в большинстве случаев не принадлежат к вазоактивным и ноотропным), а также различных вариантов вестибулярной гимнастики. Так, при ДППГ применяются различные лечебные репозиционные маневры, эффективность которых достигает 95%, при болезни Меньера – диуретики и бетагистин, при вестибулярном нейроните – симптоматические средства в острейшем периоде заболевания (вестибулярные супрессанты и противорвотные препараты) и вестибулярная гимнастика на этапе восстановления, при вестибулярной мигрени – β -адреноблокаторы, антиконвульсанты и антидепрессанты. Тем не менее есть данные о возможной эффективности некоторых вазоактивных препаратов при различных формах вестибулярного и невестибулярного головокружения. Например, ницерголин и винпоцетин уменьшают выраженность головокружения у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью [21, 22], а Актовегин уменьшает неустойчивость у пациентов с симптомами умеренного когнитивного расстройства [23].

Еще одним препаратом, эффективность которого исследовалась при головокружении, была комбинация α -дигидроэргокриптина и кофеина. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 1983 г. Р. Berthaux et al. [24], показало, что комбинация α -дигидроэргокриптина и кофеина в дозе 4 мг/сут (по α -дигидроэргокриптину) на протяжении 2 мес. достоверно ($p = 0,04$) уменьшала выраженность головокружения у пациентов с ДЭП.

Еще одно исследование, проведенное P. Babeau et al. в 1986 г. [8], оценивало эффективность комбинации α-дигидроэргокриптина и кофеина при невестибулярном головокружении у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. В исследование было включено 324 пациента в возрасте 60–80 лет. Динамика симптомов оценивалась по шкале EACG. На основании результатов исследования был сделан вывод о том, что комбинация α-дигидроэргокриптина и кофеина уменьшает выраженность головокружения. Кроме того, было показано, что на фоне приема этого препарата уменьшались ГБ, улучшалась память на недавние события и живость восприятия.

В исследовании О.С. Левина с соавт. также было показано, что при ДЭП после 3-х мес. терапии комбинацией α-дигидроэргокриптина и кофеина уменьшалась выраженность головокружения [10].

Наличие кофеина в составе комбинации с α-дигидроэргокриптином (в дозе 40 мкг/таб.) позволяет предположить его способность стимулировать вестибулярную компенсацию при центральной и периферической вестибулопатии. Влияние кофеина на вестибулярную компенсацию исследовалось в экспериментах на животных. Эти исследования показали, что кофеин может ускорять восстановление при вестибулопатиях. Экстраполируя данные этих исследований на человека, можно предположить его способность ускорять восстановление при периферических и центральных вестибулярных рас-

стройствах (например, вследствие вестибулярного нейронита, лабиринита, травм лабиринта или инсульта с поражением центральных отделов вестибулярной системы). Применение комбинации α-дигидроэргокриптина и кофеина при еще одном заболевании периферической вестибулярной системы – болезни Меньера оправданно не только ее способностью стимулировать вестибулярную компенсацию, но и улучшать гидро- и гемодинамику внутреннего уха.

Применение вазоактивных препаратов при ушном шуме и болезни Меньера. Место комбинации α-дигидроэргокриптина и кофеина

Морозова С.В.: – Серьезной медико-социальной проблемой остается шум в ушах, распространенность которого составляет до 15% взрослого населения. Велико влияние шума как на качество жизни пациента в целом, так и на профессиональную сферу, т. к. ощущение шума в ушах, особенно интенсивного, нередко приводит к нарушению привычного образа жизни, служит причиной диссомнии и симптоматической депрессии. Принято говорить о субъективном и объективном шуме в ушах. Объективный ушной шум составляет лишь 5%, в 95% случаев – это субъективный ушной шум. Назначение вазоактивных препаратов актуально при субъективном ушном шуме, который может возникать по следующим причинам: метаболические нарушения, к которым относятся атеросклероз церебральных сосудов, гепатит, сахарный диабет,

ВАЗОБРАЛ®

α-дигидроэргокриптин + кофеин



**ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ
С УНИКАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ
ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С СИМПТОМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Доказанная годами эффективность и безопасность^{6,7}
Хорошая переносимость терапии^{7,8}
Удобство применения: по 1/2-1 таблетке 2 раза в день^{8,9}

- Снижает интенсивность и частоту приступов головокружения^{3,4}
- Уменьшает выраженную астению и головную боль^{1,2}
- Улучшает память и концентрацию внимания^{1,5}
- Повышает умственную и физическую работоспособность^{2,6}

ВАЗОБРАЛ® – РАСПУТАЕТ КЛУБОК СОСУДИСТЫХ ПРОБЛЕМ

1. Babeau P, Serizet A, et al. Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mésylate de dihydroergokryptine et de caféine (Vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la sénescence // Sem Hop Paris. 1986. 62, № 16: 1137-1142.
2. Berthaut P, et al. Essai contrôle en double aveugle contre placebo du Vasobral en médecine ambulatoire // La vie Médicale. 1983. Janvier, 1.
3. Морозова С.В. Особенности медикаментозной терапии периферических вестибулопатий в возрастном аспекте // Справочник поликлинического врача. 2007. № 5.
4. Khalil R, et al. Psychometric investigation of the effects of Vasobral on structural memory factors // La vie Médicale. 1990. V. 6: 233-240.
5. Аведисова А.С. и др. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобралом // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 2.
6. Марченко И.В. Эффективность препарата Вазобрал у пожилых больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2002. № 4. С. 19-22.
7. П.Р. Камчатнов. Результаты применения препарата Вазобрал у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. «Журнал неврологии и психиатрии», том 10; 2011; стр. 70-72.
8. О.С.Левин. Эффективность комбинированного препарата Вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. «Журнал неврологии и психиатрии», том 10; 2014; стр. 25-29.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Вазобрал, П №014499/02 от 28.10.2014.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Chiesi
People and Ideas for Innovation in Healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»
г. Москва, 127015, ул. Вятская, д. 27, корп. 13, 3 этаж
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

17

гипогликемия, гипо- и гипертиреоз; заболевания наружного, среднего, внутреннего уха; опухоли (акустическая невринома); интоксикация (действие ототоксических лекарственных препаратов); психоневрологические заболевания (рассеянный склероз, шизофрения, депрессивные состояния).

Самой частой причиной субъективного ушного шума является сенсоневральная тугоухость (СНТ). На сегодняшний день около 13 млн человек имеют значимое снижение слуха. По прогнозам ВОЗ, приблизительно к 2020 г. на 30% увеличится численность населения с социально значимым снижением слуха. Это определяет высокую степень актуальности проблемы в целом, а также задачи поиска эффективной терапевтической тактики.

Принято выделять несколько факторов развития острой СНТ, среди которых чаще всего встречаются инфекционный и сосудистый факторы. Важно отметить, что одна из основных теорий развития СНТ имеет в своей основе положение о тесной взаимосвязи церебральных сосудистых заболеваний и поражений рецепторов структуры внутреннего уха. Цереброваскулярные расстройства приводят к ишемии, нарушению трофики, поражениям центральных отделов слухового анализатора. Эти данные говорят о том, что нельзя делать акцент только на коррекции периферических расстройств. И, наконец, нарушения регуляции сосудистого тонуса, атеросклеротические изменения вызывают гемодинамически обусловленную гипоксию лабиринта и, как следствие, клинические проявления в виде снижения слуха и ушного шума. В связи с вышеуказанным применение комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина при данных кохлеарных нарушениях, безусловно, следует считать целесообразным.

Если говорить о возрастном аспекте, то следует подчеркнуть, что сосудистая этиология сенсоневральной тугоухости занимает лидирующую позицию в старших возрастных группах, и в повседневной клинической практике комбинация а-дигидроэргокриптина и кофеина широко применяется именно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Актуальной проблемой отоларингологической практики остается повышение эффективности лечения пациентов с болезнью Меньера. Единой теории развития данного заболевания на сегодняшний день нет. С учетом обсуждаемой в настоящей публикации целесообразности вазоактивной терапии при болезни Меньера заслуживает внимания сосудистая теория. Установлено, что непосредственной причиной болезни Меньера является увеличение количества эндолимфы во внутреннем ухе – гидропсия лабиринта. Определенное значение в развитии этого заболевания имеет вегетативный дисбаланс, преимущественно преобладание парасимпатической части вегетативной нервной системы, что установлено многочисленными исследованиями и клиническими проявлениями. Предполагающим фактором является нарушение кровообращения в системе васкуляризации лабиринта, наряду с нарушением водно-солевого обмена, дисфункци-

цией эндокринной системы и анатомическими предрасполагающими факторами. Не следует забывать об особенностях клинического течения и атипичных формах болезни Меньера (в частности, синдром Лермуайе), которые наблюдаются на фоне церебральной ангиогенной патологии.

Известно, что до 85% случаев физиологического течения климактерия осложняются менопаузальным синдромом, который проявляется в том числе вазомоторными нарушениями. Уровень половых гормонов играет важную роль в регуляции метаболических и нейровегетативных процессов, в состоянии проницаемости капилляров и венул. Снижение гуморального уровня эстрadiола может вызывать гемодинамические нарушения в лабиринте и, как следствие, развитие кохлеовестибулярных расстройств, манифестиацию или обострение болезни Меньера.

Рациональный подход к лечению пациентов с кохлеовестибулярной патологией предполагает применение медикаментозной терапии, рефлексотерапии, гипербарической оксигенации, слухопротезирования, хирургического лечения. Обоснованное применение вазоактивных препаратов повышает эффективность применяемого комплекса лечебных мероприятий. Болезнь Меньера, ушной шум, ангиогенные лабиринтные нарушения находятся в перечне показаний к назначению комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина, важным преимуществом которой является наличие в составе лекарственной формы кофеина. Рациональное сочетание входящих в состав комбинированного препарата компонентов обеспечивает поливалентное действие препарата: сосудистый компонент а-дигидроэргокриптина влияет на гидро- и гемодинамику внутреннего уха, а кофеин стимулирует вестибулярную компенсацию.

Применение комбинации а-дигидроэргокриптина и кофеина у пациентов с пароксизмальными состояниями

Лебедева А.В.: – Неврологические нарушения у пациентов с эпилепсией, помимо приступов, включают и такие коморбидные симптомы, как ГБ, головокружение, шаткость при ходьбе, нарушения походки, снижение памяти и внимания и нарушения в эмоциональной сфере. До 45% пациентов с эпилепсией жалуются на ГБ, при этом у 15% пациентов с височной эпилепсией в структуре заболевания есть приступы ГБ височной локализации, сходные с мигренью. Около 50% пациентов с эпилепсией жалуются на головокружение, шаткость при ходьбе, нарушения походки, причем среди этих пациентов много молодых людей работоспособного возраста, 45% пациентов отмечают снижение памяти и внимания, 30–40% пациентов имеют нарушения в эмоциональной сфере.

На нашей кафедре наблюдалось 19 пациентов от 55 до 72 лет с симптоматической фокальной эпилепсией постинсультного генеза (длительность заболевания – от 6 мес. до 5 лет). Все пациенты получали стабильные дозы противоэпилептических средств в течение 6 мес. Для коррекции сопутствующих нарушений использовалась комбинация а-дигидроэргокриптина и кофеина в течение

2 мес. и более. На фоне этой терапии отмечалось уменьшение жалоб на ГБ (у всех пациентов), головокружение и эмоциональные нарушения (у 80%), утомляемость и астению (у 86,7%), забывчивость и эмоциональную лабильность (у 83,3%), нарушения походки и статики (у 55,6%). Положительные изменения (в среднем на 30%) отмечены по шкале качества жизни (EQ-5D) по всем пяти показателям: тревога/депрессия, боль, повседневная деятельность, самообслуживание, подвижность.

Применение комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина в реальной практике

Бурд С.Г.: – Результаты опроса, проведенного среди неврологов Центрального административного округа Москвы, работающих как в государственной системе здравоохранения, так и в частных клиниках, показали, что комбинация α -дигидроэргокриптина и кофеина наиболее востребована при таких состояниях, как снижение умственной активности, нарушение внимания и памяти, мигрень, венозная недостаточность, в меньшей степени – при вестибулярных и лабиринтных нарушениях (головокружение, шум в ушах, гипоакузия) ишемического генеза. Применение препарата при таких зарегистрированных в инструкции показаниях, как цереброваскулярная недостаточность (в т. ч. вследствие церебрального атеросклероза) и последствия нарушения мозгового кровообращения ограничено вследствие отсутствия у врачей информации об эффективности комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина при данных патологиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация α -дигидроэргокриптина и кофеина применяется для лечения цереброваскулярной недостаточности (в т. ч. вследствие церебрального атеросклероза), последствий нарушения мозгового кровообращения, вестибулярных и лабиринтных нарушений (головокружение, шум в ушах, гипоакузия) ишемического генеза, а также болезни Меньера более 30 лет. За это время была накоплена значимая доказательная база, подтверждающая ее эффективность в отношении блокады α 1- и α 2-адренорецепторов, серотонин- и дофаминергическое действие, влияние на уменьшение проницаемости капилляров и снижение агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Такое комплексное действие позволяет реализовать эффект препарата в отношении симптомов ДЭП (ХИГМ), а также для облегчения симптомов головокружения. Вместе с тем нельзя не отметить, что применение комбинации α -дигидроэргокриптина и кофеина в реальной практике зачастую осуществляется в том числе по показаниям, не указанным в инструкции для медицинского применения, и при этом в исследованиях реальной практики показало эффективность и благоприятный профиль переносимости. Очевидно, что потенциал использования данной комбинации может быть значительно больше. Имеется необходимость дальнейшего образования врачей-неврологов в отношении лечения цереброваскулярной недостаточности и последствия нарушения мозгового кровообращения, с представлением результатов клинических исследований и данных реальной клинической практики, а также расширения сферы применения данной комбинации.



ЛИТЕРАТУРА

- Инструкция для лекарственного применения препарата Вазобрал®, П N014499/02 – версия от 20.05.2015.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalgia*, 2012, 32(5): 373-381.
- Сергеев А.В., Мещерина М.И., Табеева Г.Р. Головная боль, связанныя с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены. *Эпилепсия и пароксиз-мозговые состояния*, 2011, 3(3): 21-28.
- Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM et al (eds.) *The Headaches*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. 1210 p.
- Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Лебедева Е.Р., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., Сергеев А.В., Амелин А.В., Корешкина М.И., Скоробогатых К.В., Екушева Е.В., Наприенко М.В., Исагулян Э.Д., Рачин А.П., Данилов Ал.Б., Курушина О.В., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Гехт А.Б., Яхно Н.Н. Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени. *РМЖ*, 2017, 9: 556-562.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoonen J, EFNS. *EFNS Eur J Neurol*, 2010, 17: 1318-1325.
- BASH guidelines http://www.bash.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/10102-BASH-Guidelines-updates-2_v5-1.indd.pdf.
- Welch KMA et al. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by *in vivo* 31phosphorus NMR spectroscopy. *Neurology*, 1989, 39: 538-541.
- Watanabe H et al. Elevation of cerebral lactate detected by localized 1H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology*, 1996, 47: 1093-1095.
- Sandor P et al. Efficacy of Coenzyme (ldebenone) in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology*, 2005, 64: 713-715.
- Afridi SK, Matharu MS, Lee L et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*, 2005, 128(Pt 4): 932-939.
- Jansen-Olesen I et al. Evidence for CGRP re-uptake in rat dura mater encephali. *Journal OF Headache and Pain*. 2010; 11, 149-150.
- Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*, 2007, 47(10): 1418-1426.
- Goadsby PJ, Lipton RB. Paroxysmal Hemicrania-Tic Syndrome. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2001, 41(6): 608-609.
- Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalgia*, 2014, 34(12): 986-993.
- Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мигрень – акцент на профилактическое лечение. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 8: 55-58.
- 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? The LADIS Study Group. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32: 577-588.
- Babeau P, Serizet A et al. Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mesylate de dihydroergokryptine et de caféine (vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la senescence. *Sem Hop Paris*, 1986, 62(16): 1137-1142.
- Khalil R, Viatte F, Szimanski, Lientaud J. Psychometric investigation of the effects of Vasobral on structural memory factors. *La Vie Medicale*, 1990, 6: 232-240.
- Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н., Васенина Е.Е., Копишинская С.В., Лукашевич И.Г., Остроумова О.Д., Посьохина О.В., Радик М.А. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2014, 10.
- Felisati G et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.*, 2002, 22: 731-740.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С., Бодрова Т.В. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. *Клиническая фармакология и терапия*, 2016, 25(1): 2-7.
- Михайлова Н.М. и др. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2013, 7(2): 68-75.
- Berthaux P et al. Essai contrôle en double aveugle contre placebo du Vasobral en médecine ambulatoire. *La vie Medicale*, 1983, Janvier, 1.

РОЛЬ СУЛЬПИРИДА

В ЛЕЧЕНИИ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

Представлены рекомендации по лечению соматоформных расстройств с использованием препарата сульпирид (Эглонил). Анализ возможности использования сульпирида при лечении соматоформных расстройств показал, что широкий спектр действия препарата, включающий противотревожный, соматотропный и активизирующий эффекты, обеспечивает хороший терапевтический ответ при всех видах соматоформных расстройств. Высокий уровень безопасности сульпирида не только способствует более эффективному купированию симптоматики в рамках пограничной психической патологии, но и делает возможным его применение в общемедицинской практике с целью коррекции сопутствующих соматическим заболеваниям тревожных и функциональных расстройств.

Ключевые слова: соматоформные расстройства, терапия, сульпирид.

E.V. KOLYUTSKAYA, MD, Prof., Scientific Center of Mental Health, Moscow
ROLE OF SULPIRIDE IN THE TREATMENT OF SOMATOFORM DISORDERS

Recommendations for treatment of somatoform disorders with use of the drug sulpiride (Eglonyl) are provided. The analysis of possibility of use of sulpiride in the treatment of somatoform disorders has shown that a wide range of action of the drug, including antianxiety, growth and catalytic effects, provides a good therapeutic response in all types of somatoform disorders. A high level of safety of sulpiride not only promotes more effective relief of symptoms within the borderline mental pathology, but also makes possible its use in general medical practice for correction of concomitant somatic diseases of alarming and functional disorders.

Keywords: somatoform disorders, therapy, sulpiride.

Эффективная терапия соматоформных расстройств, несмотря на накопленный опыт, до настоящего времени остается одной из актуальных проблем пограничной психиатрии. Данная группа патологических состояний включает в себя целый ряд диагностических категорий, объединяющим свойством которых является имитация симптомов соматических заболеваний.

Длительная история разработки терапевтических стратегий привела многих исследователей к выводу, что в ряду психотропных средств существует группа препаратов (различных фармакологических классов) с отчетливым соматотропным действием. Данное обстоятельство позволило использовать данные медикаменты с целью купирования патологических телесных сенсаций, доминирующих в клинической картине соматоформных расстройств. Одним из первых и наиболее часто используемых препаратов с соматотропным действием стал сульпирид.

Несмотря на то, что сульпирид – антипсихотик класса замещенных бензамидов, традиционно используется в терапии психотических состояний, спектр его психотропной активности на практике оказался более широким. Как показали исследования, препарат обладает дозозависимым эффектом: демонстрирует антипсихотическую активность в высоких дозах (начиная от 800 мг/сут), но в низких дозировках (100–400 мг/сут) обнаруживает свойства, значительно расширяющие сферу его применения [1, 2]. Наиболее часто используемыми эффектами сульпирида являются противотревожное действие и воздействие на соматоформную симптоматику (соматовегетативные проявления и алгии, в т. ч. и более сложные по структуре сенестопатии, сенезезии и телесные фантазии).

Психотропная активность сульпирида реализуется влиянием на допаминовую систему (блокадой дофаминовых рецепторов D2, D3 и D4 [3, 4]). Следует отметить, что в ряду современных антипсихотиков сульпирид принадлежит к числу препаратов с благоприятным профилем переносимости. Данное обстоятельство обусловлено тем, что препарат не вступает во взаимодействие с другими рецепторными системами (адренергической, холинергической, гистаминергической), что помогает избежать типичных для многих антипсихотиков нежелательных явлений.

К положительным сторонам препарата следует отнести и тот факт, что он не метаболизируется в печени. Соответственно, сульпирид не обладает гепатотоксическим действием. Более того, данное обстоятельство исключает возможность лекарственного взаимодействия с медикаментами, метаболизм которых протекает с участием изоферментов печени. Это свойство сульпирида широко используется при комбинировании его с другими препаратами (как психотропными, так и соматотропными).

К нежелательным эффектам, потенциально возможным на терапии сульпиридом, следует отнести экстрапирамидные расстройства, свойственные всем допаминергическим антипсихотикам. Однако благодаря характерной для сульпирида избирательной блокаде лишь трех типов допаминовых рецепторов частота и выраженность экстрапирамидных расстройств невысока. Можно отметить и определенную дозозависимость экстрапирамидных нарушений на терапии сульпиридом – в низких дозах (до 400–600 мг/сут) использование препарата не требует дополнительного назначения корректоров. Кроме того, возникающие экстрапирамидные расстройства, как правило, слабо выражены и исчерпываются явлениями акатизии.

Также следует указать на возможность возникновения гиперпролактинемии, обусловленной стимуляцией гипофиза вследствие блокады дофаминовых D2-рецепторов в туберо-инфундабулярной области, которая лимитирует назначение препарата пациентам с эндокринной патологией.

С учетом спектра психотропной активности, а также высокого уровня безопасности сульпирида (Эглонил) до настоящего времени остается одним из наиболее часто назначаемых антипсихотиков в общей медицине. Исторически наиболее широкое применение препарат получил в гастроэнтерологии. В комплексной терапии большого числа заболеваний желудочно-кишечного тракта используется не только анксиолитический и соматотропный эффект препарата, но и ряд свойств, непосредственно влияющих на функцию пищеварительного тракта, – нормализация моторики (как верхних, так и нижних отделов желудочно-кишечного тракта), противодиспепсическое действие [5–7]. Также хорошо известен его заживляющий эффект в комплексном лечении язвенных и эрозивных поражений желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника [8–10]. Кроме того, сульпирид до настоящего времени остается препаратом «первого ряда» при лечении синдрома раздраженного кишечника как в его чистом виде, так и в качестве сопутствующего расстройства при других гастроэнтерологических заболеваниях.

Помимо гастроэнтерологии, препарат нашел применение и в других областях общей медицины. В неврологии сульпирид используется в комплексной терапии мигрени и других крациоалгий в качестве средства, купирующего сопутствующие вегетативные расстройства [11, 12]. В урологии препарат применяется при функциональных нарушениях моторики мочевого пузыря, а также в целях усиления антиалгического эффекта при урогенитальных болях. Существуют также исследования, показавшие правомерность использования сульпирида в дерматологической практике. Препарата с успехом применялся в комплексной терапии (при наличии сопутствующих тревожно-фобических расстройств) при атопическом дерматите, розацеа, а также показал высокую эффективность при лечении состояний, имитирующих дерматологическую патологию, – невротических экскориациях [13–15].

В целом сульпирид находит применение и в других областях медицины, но в подавляющем числе случаев (за исключением гастроэнтерологии) речь идет о состояниях, осложненных тревожными и соматоформными расстройствами. Именно эти симптомокомплексы являются основными мишенями при использовании препарата в невысоких (до 400, реже 600 мг/сут) дозах.

Как уже говорилось, в психиатрической практике сульпирид применяется достаточно широко. И если для купирования острой психотической симптоматики препарат используется не так часто, то в пограничной психиатрии это один из наиболее часто назначаемых антипсихотиков.

Говоря о спектре психотропной активности сульпирида, следует в первую очередь отметить его анксиолитический эффект. Препарат используется фактически при

всем спектре тревожных расстройств, начиная от субсиндромальных панических атак и заканчивая явлениями обсессивно-компульсивного расстройства (исключая случаи с установленной лекарственной резистентностью, требующие более интенсивной антипсихотической терапии). Диапазон суточных доз, используемых для купирования тревоги, достаточно широк: от 50 мг при слабовыраженных панических приступах до 400–600 мг в случаях тяжелой хронической тревоги и стойкой агорафобии. В качестве анксиолитика сульпирид применяется при тревожных депрессиях в качестве средства усиления эффекта базисной антидепрессивной терапии.

Также широко используется еще одно свойство препарата – активирующий эффект, проявляющийся в невысоких дозах (100–400 мг/сут). В этих случаях препарат (обычно также назначаемый в комбинации с антидепрессантом) применяется при депрессиях с доминированием анергической симптоматики – астенических и апатических проявлений. Существовавшее ранее предположение о наличии в спектре психотропной активности сульпирида определенной антидепрессивной активности так и не получило дальнейшего развития. В действительности монотерапия действенна преимущественно при неглубоких депрессиях, в структуре которых преобладают явления соматизации и астении. Положительный эффект, достигаемый в этих случаях, скорее всего, объясняется другими свойствами препарата – активизирующим и соматотропным действием [2].

Несмотря на всю широту спектра терапевтической активности сульпирида, стоит отметить, что его самым уникальным свойством является воздействие на сомато-вегетативные проявления. Именно эта особенность позволяет рассматривать сульпирид в качестве препарата первого выбора в терапии соматоформных расстройств.

Как уже говорилось, соматоформные расстройства представляют собой обширную группу психопатологических состояний, в структуре которых в качестве ведущего симптомокомплекса выступают патологические телесные сенсации.

Согласно действующей международной классификации психических расстройств (МКБ-10), в этой группе выделяют:

- Соматизированное расстройство (F45.0).
- Ипохондрическое расстройство (F45.2).
- Соматоформную дисфункцию вегетативной нервной системы (F45.3).
- Устойчивое соматоформное болевое расстройство (F45.4).

Подходы к терапии соматоформных расстройств разнообразны и включают несколько классов психотропных препаратов: антидепрессанты, антипсихотики, анксиолитики (бензодиазепинового и небензодиазепинового ряда). Реже используются нормотимики и ноотропные средства. Следует отметить, что сходный набор используемых препаратов не означает наличие некоего универсального подхода к терапии вышеперечисленных расстройств, что, в свою очередь, диктует необходимость дифференцированного анализа терапевтических стратегий.

СОМАТОФОРМНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОРГАННЫЕ НЕВРОЗЫ)

Расстройство представлено двумя группами симптомов: собственно симптомами вегетативного возбуждения (сердцебиение, трепет, гипергидроз и др.) и патологическими телесными сенсациями, относящимися к определенным органам или органным системам: сердечно-сосудистой (F45.30: кардионевроз), верхней части желудочно-кишечного тракта (F45.31: невроз желудка, психогенная аэрофагия, икота, диспепсия, пилороспазм), нижней части желудочно-кишечного тракта (F45.32: синдром раздраженного кишечника), органам дыхания (F45.33: гипервентиляция, психогенный кашель и одышка), мочеполовой (F45.34: психогенная дизурия).

Как правило, выбор терапевтической стратегии зависит от двух основных факторов: степени выраженности соматовегетативных проявлений и локализации патологических телесных сенсаций. Последнее обстоятельство нередко является определяющим в выборе препарата. К примеру, соматоформная дисфункция с доминирующими явлениями психогенной задержки мочеиспускания, как правило, исключает возможность использования трициклических антидепрессантов исходя из спектра нежелательных явлений, свойственных этим препаратам. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина также потенциально небезопасны в случаях психогенной диареи в рамках синдрома раздраженного кишечника.

Выбор антипсихотика также требует оценки спектра нежелательных явлений с точки зрения риска отрицательного влияния на те или иные симптомы «органического невроза». Исключение составляет сульпирид – хорошая переносимость препарата, а главное, наличие положительного соматотропного эффекта делают его препаратом первого выбора при всех видах соматоформных дисфункций.

Влияние сульпирида на симптоматику соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы можно рассмотреть на примере лечения пациента с явлениями кардионевроза.

Мужчина 46 лет обратился с жалобами на периодически возникающие боли в левой части грудной клетки. Данные специализированных обследований не выявили существенной патологии, что послужило поводом направления пациента к психиатру. К моменту начала лечения наблюдались приступы выраженных болей в кардиальной области, возникающие без внешней провокации, сопровождавшиеся учащенным сердцебиением, чувством нехватки воздуха, резкой потливостью. В период приступа страх смерти не наблюдался, но отмечалась выраженная тревога за свое состояние, опасения наличия заболевания сердца. По миновании приступов (расцененных как неразвернутые панические атаки) вегетативная симптоматика и явления гипервентиляции полностью редуцировались, однако сохранялись патологические телесные сенсации в кардиальной области. Обращало на себя внимание крайнее разнообразие болевых ощущений – от достаточно простых (колющие, сжимающие, давящие) до несколько вычурных (ощущение «переворачивания и смещения сердца»).

Ввиду того, что в состоянии пациента доминировали именно телесные сенсации, как гомономные (простые, имитирующие соматические симптомы), так и гетерономные (необычные ощущения, не характерные для кардиологических заболеваний), пациенту был назначен Эглонил в дозе 50 мг/сут с последующим повышением суточной дозы до 100 мг. Уже в течение первой недели терапии было отмечено выраженное снижение частоты и интенсивности панических атак. В структуре приступов редуцировались явления тревоги и сопутствующие им вегетативные расстройства. Несмотря на то что спустя две недели (сульпирид в дозе 100 мг/сут) пароксизмальные состояния уже не регистрировались, болевые ощущения стойко сохранялись в клинической картине. Полная редукция патологических телесных сенсаций была достигнута в течение последующих четырех недель лечения, при этом с учетом стойкости кардиоалгий использовалась более высокая терапевтическая доза – 300 мг сульпирида в сутки.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует спектр терапевтической активности Эглонила (сульпирида) и особенности его использования. Можно уверенно говорить, что препарат, несомненно, обладает анксиолитическим действием – панические приступы подверглись обратному развитию в достаточно сжатые сроки. Хотя следует отметить, что монотерапия высокоэффективна преимущественно в случаях субсиндромальных панических атак, как это было в рассматриваемом клиническом наблюдении, и что терапию развернутых панических приступов (особенно в рамках панического расстройства) уместно проводить в комбинации с антидепрессантами.

Сульпирид принадлежит к числу препаратов с благоприятным профилем переносимости.

Сульпирид не вступает во взаимодействие с другими рецепторными системами (адрено-гормональной, холинергической, гистаминергической), что помогает избежать типичных для многих антипсихотиков нежелательных явлений

Вторым важным аспектом терапевтической активности сульпирида является воздействие на патологические телесные сенсации, однако по сравнению с противотревожным эффектом для достижения редукции алгических расстройств требуются более длительные курсы лечения и в ряде случаев более высокие суточные дозировки. Другим показанием для повышения доз сульпирида является наличие в клинической картине гетерономных телесных ощущений, состояний более сложных по структуре и менее чувствительных к терапии.

Таким образом, основная тактика лечения кардионевроза строится на монотерапии сульпиридом, обеспечивающей, с одной стороны, достаточно быструю редукцию тревоги и вегетативных проявлений, в т. ч. в рамках панических атак, а с другой – обратное развитие патологических телесных сенсаций. При недостаточном эффекте,

например при развернутых панических атаках и стойко сохраняющейся тревоге, необходимо повышение дозы препарата и/или усиление терапии за счет присоединения другого анксиолитика (короткого курса производных бензодиазепина либо антидепрессанта с противотревожной активностью). Коррекцию дозы в сторону повышения также уместно производить при неполной редукции болевых ощущений, а также в случаях явного доминирования в клинической картине гетерономных телесных сенсаций (сенестопатий, телесных фантазий).

Сходный алгоритм терапии применим и к другим формам органных неврозов – во всех случаях лечение уместно начинать с невысоких (100–200 мг/сут) доз сульпирида, с их возможной последующей коррекцией.

В качестве дополнительной терапии при разных вариантах органных неврозов используются дифференцированные стратегии. Так, при синдроме раздраженного кишечника совместно с Эглонилом используются трициклические антидепрессанты, за исключением случаев психогенных запоров. При синдроме психогенной задержки мочеиспускания, в случае недостаточной эффективности монотерапии, применяются короткие курсы производных бензодиазепина. При синдроме гипервентиляции оправданно дополнительное назначение антидепрессантов с противотревожным действием, в т. ч. ингибиторов обратного захвата серотонина. При этом следует отметить, что необходимость в дополнительной терапии возникает обычно в случаях лекарственной резистентности либо при тяжелом течении расстройств. Состояния легкой и умеренной степени тяжести успешно купируются монотерапией при условии адекватно подобранный дозы препарата.

СОМАТИЗИРОВАННОЕ РАССТРОЙСТВО

Соматизированное расстройство является в определенной степени антиподом органных неврозов, поскольку соматовегетативная симптоматика, наблюдающаяся при этом виде патологии, не имеет постоянной привязки к конкретной системе органов. Данный вариант соматоформного расстройства принадлежит к числу хронических состояний (согласно МКБ-10, длительность его должна превышать два года). Клиническая картина складывается из многочисленных и крайне изменчивых ощущений, имитирующих различную соматическую патологию. В отличие от органных неврозов патологические телесные сенсации проявляются сразу в нескольких системах органов и постоянно меняют локализацию. Характерны разнообразные функциональные нарушения, а также многочисленные телесные сенсации, преимущественно гомономного характера.

Диагностика соматизированного расстройства представляет серьезные трудности, поскольку симптоматика имитирует классические проявления известных соматических заболеваний, дифференциация с которыми возможна лишь при проведении адекватных жалобам обследований. Второй проблемой является необходимость исключения аффективной природы расстройств – патологические телесные сенсации нередко оказываются

одним из проявлений неглубоких хронических депрессий, например соматизированных дистимий.

Соответственно, началу терапии должно предшествовать соматическое обследование и тщательное исключение аффективных расстройств.

Использование сульпирида в случаях соматизированного расстройства наиболее предпочтительно, в первую очередь с учетом его соматотропной активности (влияние на соматовегетативные нарушения и телесные сенсации). Также его преимущественное использование показано из соображений хорошей переносимости. Для пациентов с соматизированным расстройством характерно обострение симптоматики в ответ на нежелательные явления, возникающие при использовании психотропных препаратов, с последующей фиксацией неприятных ощущений.

Основной проблемой терапии соматизированного расстройства является его хроническое течение. Соответственно, сульпирид используется не только в рамках курсового лечения, имеющего целью купирование соматизированных проявлений, но и в качестве длительной противорецидивной терапии. В этой связи выбор суточных дозировок должен не только строиться с позиций достижения максимального эффекта, но и учитывать возможность длительного приема препарата без нарушения предписанного режима дозирования.

Следует также отметить, что в случаях, когда соматизированные проявления выявляются в рамках хронических депрессий, т. е. не соответствуют критериям соматизированного расстройства, также уместно использование сульпирида, но уже в качестве дополнительного к антидепрессивной терапии препарата.

ИПОХОНДРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

В традициях отечественной психиатрии ипохондрия является достаточно широким понятием, включающим и органные неврозы, и соматизированное расстройство, поскольку в структуре этих психопатологических образований, как правило, наблюдаются в той или иной степени выраженные ипохондрические трактовки соматовегетативных нарушений («фобическая ипохондрия», «невротическая ипохондрия»). Однако с позиций МКБ-10 ипохондрическое расстройство рассматривается как отдельная диагностическая единица. Определяющей чертой ипохондрии, по МКБ-10, являются стойкие идеи или убеждения в наличии одного или нескольких тяжелых соматических заболеваний. Наблюдаемые в клинической картине функциональные нарушения и патологические телесные сенсации трактуются с позиций разработанной больным концепции предполагаемой болезни.

Для ипохондрического расстройства характерны поведенческие нарушения, направленные на борьбу с мнимой болезнью. В отличие от пациентов с соматизированным расстройством, поведение которых исчерпывается лишь многочисленными обследованиями, больные ипохондрией имеют собственную концепцию заболевания, самостоятельно разрабатывают методы лечения, порой небезопасные, и применяют их на практике.

Именно такие нарушения поведения являются определяющей чертой ипохондрического расстройства, в то время как функциональные нарушения и патологические телесные сенсации могут быть представлены минимально (нередко одним малозначительным симптомом).

Терапевтические стратегии при ипохондрическом расстройстве имеют иную направленность, нежели таковые при соматизированном расстройстве и органных неврозах. Речь идет не о купировании патологических телесных ощущений, фактически вторичных по отношению к ипохондрическим идеям, а о коррекции идеаторных и поведенческих расстройств.

При выборе сульпирида в качестве основного средства терапии ипохондрического расстройства следует учитывать в первую очередь выраженность психопатологических нарушений. В случаях когда идеаторные расстройства не превышают уровень тревожных опасений и не наблюдается тенденций к аутодеструктивному и сутяжному поведению, возможно использование Эглонила в малых и средних дозах (100–600 мг/сут). В случаях когда ипохондрические идеи приобретают сверхценный характер и существенно отражаются на образе жизни пациентов, уместно рассматривать альтернативу между назначением сульпирида в суточных дозах выше 600 мг и использованием другого антипсихотика. Во втором случае предпочтение отдается препаратам, обеспечивающим в относительно невысоких дозах коррекцию идеаторных расстройств (галоперидол, рисперидон, оланzapин и др.).

УСТОЙЧИВОЕ СОМАТОФОРМНОЕ БОЛЕВОЕ РАССТРОЙСТВО

Проявляется хроническими патологическими телесными сенсациями, как правило постоянной локализации, в виде стойких болевых ощущений, не имеющих под собой соматической основы. Телесные сенсации носят мучительный характер и присутствуют постоянно, в некоторых случаях с короткими эпизодами послабления интенсивности. Локализация их разнообразна: краниоалгии, боли в области живота, малого таза, позвоночника и пр.

В некоторых случаях хроническое соматоформное болевое расстройство принимает характер «ограниченной (circumscripta) ипохондрии», проявляющейся сверхценной одержимостью алгиями, сопряженной с попытками инициации оперативного вмешательства и удаления «больного органа». В этих случаях патологические телесные сенсации имеют четкую и неизменную локализацию на определенном участке тела и воспринимаются как чужеродные. В отличие от ипохондрического расстройства, у больных, как правило, не формируется систематизированных идей, объясняющих происхождение болей; аномальное поведение имеет целью избавление от боли любыми способами (операции, нетрадиционные методы лечения).

Терапевтическая тактика при устойчивом соматоформном болевом расстройстве основана, учитывая хронический характер страдания, на длительном использовании антипсихотиков, обладающих соматотропной активностью. В их ряду с учетом хорошей переносимости и безопасности сульпирида можно рассматривать в качестве препарата первого выбора. Более того, тот факт, что препарат не вызывает явлений поведенческой токсичности, делает возможным применение его в рамках длительной, иногда многолетней, поддерживающей терапии. Диапазон используемых доз колеблется в широких пределах: в некоторых случаях положительный эффект достигается на дозах 200–300 мг/сут, в случаях многолетнего существования болей оправдано более интенсивное лечение (600–800 мг/сут).

Анализ возможности использования Эглонила при лечении соматоформных расстройств показал, что широкий спектр действия препарата, включающий противо-тревожный, соматотропный и активизирующий эффекты, обеспечивает хороший терапевтический ответ при всех вариантах расстройств этой группы. Высокий уровень безопасности сульпирида не только способствует более эффективному купированию симптоматики в рамках пограничной психической патологии, но и делает возможным его применение в общемедицинской практике с целью коррекции сопутствующих соматическим заболеваниям тревожных и функциональных соматовегетативных расстройств.



ЛИТЕРАТУРА

1. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, Issue 2.
2. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида). *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2000; 3.
3. Caley CF, Weber SS. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Ann Pharmacother*, 1995, 2(29): 152–160.
4. O'Connor SE, Brown RA. The pharmacology of sulpiride – a dopamine receptor antagonist. *Gen. Pharmacol.*, 1982, 13: 185–193.
5. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Козачок Н.Н. и др. Эффективность применения сульпирида в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения. *Сучасна гастроендокторологія*, 2002, 3: 69–76.
6. Cohen N, Alon I, Almoznino-Sarfian D et al. Sulpiride versus metoclopramide in nononcologic patients with vomiting and nausea. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1999, 7(29): 59–62.
7. Szabelska K, Chojnacki J, Grzegorczyk K, Mamos A. Effect of prokinetic drugs inhibiting dopaminergic system on gallbladder motility in subjects with duodenal ulcer. *Pol Merkuriusz Lek*, 1999 Apr, 6(34): 188–91.
8. Белова Е.В. Эффективность применения сульпирида в лечении больных с эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина*, 2007, 7: 70–73.
9. Бутов М.А., Кузнецова П.С., Маслова О.А. и др. Сульпирид в лечении заболеваний органов пищеварения. *Российский журнал гастроэндокторологии, гепатологии, колопроктологии*, 2007, 1: 43–47.
10. Caldara R, Masci E, Cambielli M et al. Effect of sulpiride isomers on gastric acid and gastrin secretion in healthy man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 25: 319–322.
11. Вейн А.М., Синячкин М.С. Сульпирид в профилактическом лечении мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 1997, 97(11): 28–32.
12. De Maio D, Valzelli L, Scieghi G. Sulpiride and headache syndromes. *Psychiatr Clin (Basel)*, 1979, 12(4): 202–8.
13. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В. Эглонил в патогенетической терапии розацеа. *Вестн. дерматол.*, 1995, 4: 40–2.
14. Львов А.Н. Особенности психосоматического статуса у больных атопическим дерматитом и пути их комплексной коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
15. Дороженок И.Ю., Терентьева М.А. Терапия тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств в дерматологической клинике: опыт применения Эглека (сульпирида). *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2005, 3: 152–154.

Эглонил® сульпирид

3 формы
выпуска



Раствор для
внутримышечных
инъекций 50 мг/мл
(в ампулах 100 мг/2 мл)

Капсулы по 50 мг
для приёма внутрь

Таблетки по 200 мг
для приёма внутрь

Эглонил – умеренный нейролептик для комплексного
лечения тревожных состояний у взрослых^[1],
острых и хронических психотических расстройств^[2]

^[1] Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эглонил® (Рег. уд. – П N012589/02).
^[2] Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эглонил® (Рег. уд. – П N012589/01, П N012589/03).

В.А. ГОЛОВАЧЕВА, к.м.н., В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н., профессор

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

ПОД МАСКОЙ ВЕГЕТОСОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ

В отечественной медицинской практике широко используется термин «Вегетативно-сосудистая дистония» (ВСД). Однако ВСД не входит в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра и не имеет общепринятых диагностических критерий. Данный диагноз обычно устанавливается пациентам молодого и зрелого возраста, не имеющим четкой органической патологии и предъявляющим различные соматические жалобы: на головокружение, головную боль, нарушение сна, сердцебиения, одышку и т. д.

Под маской ВСД часто обнаруживаются тревожные расстройства. В статье рассматриваются современные принципы диагностики и лечения тревожных расстройств. К неlekарственной терапии относятся образовательные беседы, психотерапевтические и психологические методы. Фармакотерапия тревожных расстройств – назначение антидепрессантов, в части случаев в сочетании с транквилизаторами. Если антидепрессанты противопоказаны, при их приеме возникают побочные эффекты или пациент отказывается от их назначения, можно использовать препарат Тенотен. Представлены данные клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность Тенотена в лечении тревожных расстройств.

Ключевые слова: вегетососудистая дистония, тревога, тревожное расстройство, панические атаки, диагностика, лечение, психотерапия, психологические методы, Тенотен.

V.A. GOLOVACHEVA, PhD in medicine, V.A. PARFENOV, MD, Prof.

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, of the Ministry of Health of Russia (Sechenov university)

ANXIETY DISORDERS UNDER THE GUIESE OF VEGETOVASCULAR DYSTONIA

The term “vegetovascular dystonia” (VSD) is commonly used in the domestic medical practice. However, the VSD is neither included in the International Classification of Diseases, 10th Edition, nor has any generally accepted diagnostic criteria. This disorder is usually diagnosed in young and mature patients, who do not have any clear organic pathology and present various somatic complaints such as dizziness, headache, sleep disturbances, palpitations, shortbreathing, etc.

But under the guise of the VSD, physicians often discover anxiety disorders. The article deals with the advanced principles of diagnosis and treatment of the anxiety disorders. Non-drug therapy includes educational conversations, psychotherapeutic and psychological methods. Pharmacotherapy of anxiety disorders comprises the administration of antidepressants, in some cases combined with tranquilizers. If antidepressants are contraindicated, but used, side effects may occur, or if the patient refuses to take them, Tenoten may be prescribed. The article presents clinical studies data confirming the efficacy and safety of Tenoten in the treatment of anxiety disorders.

Keywords: vegetovascular dystonia, anxiety, anxiety disorder, panic attacks, diagnosis, treatment, psychotherapy, psychological methods, Tenoten.

Вегетососудистая дистония (ВСД) – диагноз, который часто ставят пациентам молодого и зрелого возраста в терапевтической и неврологической практике в России [1, 2]. Данная патология не внесена в настоящую Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и не будет входить в новую Международную классификацию болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Термин «ВСД» не применяется в мировой медицине и используется только в России, странах ближнего зарубежья. Ошибочный диагноз «ВСД» ставится пациентам, которые реально страдают другими заболеваниями. Постановка ошибочного диагноза «ВСД» приводит к назначению неэффективного лечения, формированию у пациентов неправильных представлений о своем состоянии и во многих случаях – к ухудшению настоящего заболевания.

В практической деятельности ошибочный диагноз «ВСД» обычно часто ставится пациентам, которые не имеют структурных повреждений нервной и сердечно-сосудистой системы и предъявляют различные жалобы – на головную боль, нарушение сна, ощущение «тяжести» в

голове, снижение памяти, головокружение, повышенную утомляемость, сниженное настроение, тревогу, ощущения сердцебиения и нехватки воздуха [3–5]. Под маской ВСД могут обнаруживаться неврологические расстройства (первичные головные боли, вестибулопатии, инсомния, нейрогенные обмороки), психические нарушения (тревожные расстройства, депрессия, соматоформное расстройство) и ряд соматических заболеваний (нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, заболевания щитовидной железы и др.) [4–7].

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПОД МАСКОЙ ВСД

Тревожные расстройства – одни из самых распространенных состояний, которые ошибочно расцениваются как ВСД. Пациенты с тревожными расстройствами обычно предъявляют различные соматические жалобы, поэтому могут встречаться в практической деятельности врачей многих специальностей. Большинство пациентов с тревожными расстройствами проходят дополнительные исследования, на основании которых часто устанавливаются ошиб-

бочечные причинно-следственные связи между результатами исследований и клиническими симптомами. Например, клинически незначимая асимметрия кровотока по позвоночным артериям расценивается как причина эпизодов несистемного головокружения, ощущения нехватки воздуха и «тяжести» в голове. Неправильная интерпретация результатов исследования способствует катастрофизации соматических симптомов, беспокоящих пациента, и усилинию тревоги. Также в практической деятельности распространены случаи сочетания неврологического и/или соматического заболевания с тревожным расстройством [1, 2, 5–7]. В данных клинических ситуациях рекомендуется междисциплинарный подход: совместное ведение пациента неврологом, психиатром и/или терапевтом.

Распространено сочетание хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ) и тревожных расстройств – в этой группе от 42 до 72% пациентов имеют ошибочный диагноз «ВСД» [6, 7]. По результатам собственного наблюдения 90 пациентов с ХЕГБ (хронической мигреню, хронической головной болью напряжения в сочетании или без эпизодической мигрени) у 40% ранее был поставлен ошибочный диагноз «ВСД» [5, 6]. В группе пациентов с ХЕГБ, которым ставился диагноз «ВСД», более чем у половины (52%) были диагностированы эмоциональные нарушения в виде тревожного и тревожно-депрессивного расстройства. Предшествующая практика ведения пациентов с головной болью под маской ВСД заключалась в назначении дополнительных методов исследований (электроэнцефалография, реоэнцефалография, ультразвуковое исследование сосудов шеи, магнитно-резонансная ангиография головного мозга) при отсутствии обоснованных показаний к их проведению, а также использовании нейрометаболических препаратов, анксиолитиков, не улучшающих состояние пациентов. Повторные посещения медицинских учреждений, ожидания результатов исследований, нередкая ошибочная интерпретация клинически незначимых изменений по данным инструментальных исследований как причин заболевания пациента, негативный опыт лечения – все это приводило к катастрофизации симптомов пациентом [8]. Известно, что катастрофизация боли и дискомфортных ощущений – значимый фактор в поддержании и прогрессировании болевого синдрома, эмоциональных расстройств и их соматизации [8, 9]. Сочетанное применение когнитивно-поведенческой терапии [10] и стандартной фармакотерапии мигрени, головной боли напряжения (антидепрессантов, антиконвульсантов или бета-адреноблокаторов) [11, 12] позволило быстро достигнуть устойчивого терапевтического эффекта у большинства (72,2%) пациентов.

ДИАГНОСТИКА ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

В соответствии с МКБ-10 к группе тревожных расстройств относятся паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, смешанное тревожное и депрессивное расстройство, фобическое тревожное расстройство (агорафобия, социальные фобии, специфические фобии) [13].

Наиболее часто в практической деятельности невролога встречается паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство [14, 15].

Тревожное расстройство диагностируется на основании данных анамнеза и специальных опросников в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10; необходимо исключение вторичных причин тревоги [15, 16].

В практической медицине для выявления симптомов тревоги целесообразно использовать специальные опросники: шкалу ситуативной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, госпитальную шкалу тревоги и депрессии, шкалу тревоги Гамильтона [15, 17].

Дифференциальный диагноз тревожного расстройства следует проводить с рядом заболеваний и состояний, которые клинически могут также проявляться психовегетативными симптомами: эндокринные заболевания (заболевания щитовидной железы, феохромоцитома, предменструальное дисфорическое расстройство), соматические заболевания (нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), неврологические заболевания (эпилепсия, синдром постуральной тахикардии), действие определенных веществ (амфетамина, кофеина, алкоголя, барбитуратов, бензодиазепинов) и другие психические расстройства (фобии, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и т. д.) [18]. Однако вышеперечисленные заболевания могут и сосуществовать с тревожным расстройством.

Паническое расстройство – заболевание, которое проявляется возникновением панических атак с различной частотой и их тревожным ожиданием в межприступном периоде [19]. Паническое расстройство может протекать с агорафобией (в большинстве случаев) или без нее. Агорафобия – боязнь открытого пространства, страх скопления людей, часто испытываемый при прохождении без провожатых по большой площади или безлюдной улице. Диагноз панического расстройства устанавливается на основании критерии МКБ-10 (табл. 1) [13].

Панические атаки – приступы внезапно возникающей тревоги, которые проявляются рядом физических ощущений и страхом потери контроля над своим состоянием, страхом потери сознания, сойти с ума или страхом смерти (табл. 2) [19].

Таблица 1. Диагностические критерии панического расстройства по МКБ-10

1. Повторное возникновение панических атак. Для диагностики панического расстройства необходимы как минимум две спонтанные панические атаки в течение месяца. У пациентов с паническим расстройством могут возникать ситуативно-обусловленные панические атаки

2. Панические атаки наблюдаются в течение месяца и более и сопровождаются следующими симптомами:

- постоянным беспокойством по поводу повторения атак,
- беспокойством по поводу осложнений атак или их последствий (потеря контроля над собой, тяжелая органическая патология),
- значимыми изменениями поведения из-за возникновения атак

Возникновение атак не обусловлено соматическими заболеваниями, действием каких-либо веществ и другими психическими заболеваниями

Таблица 2. Признаки и симптомы панической атаки

1. Страх потери контроля над собой, страх потери сознания, сойти с ума или страх смерти
2. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, «перебоев» в работе сердца, кардиалгии, неприятные ощущения в грудной области, повышение или понижение артериального давления, дистальный акроцианоз, ощущение жара или холода
3. Со стороны дыхательной системы: ощущение нехватки воздуха, одышка, затрудненное дыхание, ощущение «кома» в горле, непродуктивный кашель
4. Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, тошнота, рвота, отрыжка, боли в животе, метеоризм, запоры или поносы
5. Со стороны систем терморегуляции и потоотделения: неинфекционное субфебрильное повышение температуры, ощущение «озноба», диффузный или локальный гипергидроз
6. Со стороны нервной системы: несистемное головокружение, ощущение неустойчивости, предобморочное состояние, тремор, парестезии
7. Со стороны мышечной системы: повышение тонуса скелетных мышц, ощущение «напряжения» в теле, миалгия, мышечные подергивания, тремор

Достоверный критерий панической атаки – наличие тревоги и 4 вышеперечисленных физических ощущений [18, 19]. Выраженность панической атаки может варьировать в широких пределах: от ощущения внутреннего напряжения до сильного страха смерти. У одного и того же пациента, наряду с «развернутыми» паническими атаками, могут возникать «малые» панические атаки, которые проявляются 2–3 симптомами. Наблюдаются так называемые панические атаки без страха или «паника без паники», при которых преобладают физические ощущения, а эмоциональный компонент проявляется лишь небольшим ощущением «внутреннего напряжения». Продолжительность панической атаки обычно составляет 15–30 минут. Панические атаки могут возникать в дневное (чаще всего) и ночное время суток. Большинство пациентов указывают на спонтанность их возникновения, однако при более подробном расспросе могут выявляться и ситуативно-обусловленные панические атаки, возникающие в определенных ситуациях или обстоятельствах: общественном транспорте, закрытых или душных помещениях и т.п. Паническая атака может провоцироваться приемом алкоголя, курением, недостатком сна, менструацией.

Генерализованное тревожное расстройство – заболевание, которое характеризуется наличием ежедневной или практически ежедневной тревоги и связанных с ней соматических и когнитивных симптомов на протяжении 6 и более месяцев [20]. Генерализованное тревожное расстройство – это хроническое состояние тревоги, при котором отсутствуют бессимптомные, «светлые» промежутки, характерные для панического расстройства. Пациент с генерализованным тревожным расстройством с трудом может контролировать ощущение беспокойства [19]. Характерны двигательное беспокойство, мучительное состояние неопределенности, утомляемость, снижение памяти, трудности концентрации внимания, раздражение

жительность, мышечное напряжение, нарушение сна (трудности засыпания, ранние пробуждения и/илиочные пробуждения). Тревога и перечисленные соматические, когнитивные симптомы значимо влияют на качество жизни, снижают социальную и профессиональную активность, зачастую приводя к нетрудоспособности пациента.

Диагноз генерализованного тревожного расстройства ставится на основании критерииев МКБ-10 [13]:

- 1) распространенная и устойчивая тревога, которую не ограничивают и не вызывают какие-либо особые обстоятельства;
- 2) доминирующие симптомы изменчивы, но часто включают жалобы на устойчивую нервозность, ощущение страха, мышечное напряжение, потливость, дрожь, головокружение и чувство дискомфорта в эпигастральной области;
- 3) выражена боязнь несчастного случая или болезни, которые, по мнению больного, ожидают его или его родственников в ближайшее время.

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Тревожные расстройства относятся к кругу психических заболеваний и требуют активного участия психиатра. Но в ряде случаев пациенты могут отказаться от обращения к психиатру по каким-либо личным соображениям. Поэтому таких пациентов ведет невролог или врач другой специальности; кроме этого, у пациентов с тревожными расстройствами часто имеются другие неврологические заболевания (первичные головные боли, головокружения, инсомния и др.), требующие лечение у невролога [21].

План лечения пациента составляется на основании формы и выраженности тревожного расстройства, сочетанных заболеваний, индивидуальных противопоказаний, предшествующего опыта лечения, предпочтений пациента. Выделяют лекарственные и нелекарственные методы лечения тревожного расстройства. Оптимально назначение комплексной терапии тревожного расстройства в соответствии с положениями международных рекомендаций [16, 19].

В лечении панического расстройства, генерализованного тревожного расстройства, фобических тревожных расстройств эффективны фармакотерапия и психотерапия [16]. Первый этап лечения тревожных расстройств – образовательная беседа с пациентом по поводу его заболевания. Рекомендуется разъяснить причины и прогноз заболевания, рассказать о современных методах лечения тревожного расстройства. Важно проинформировать пациента о существующих методах психотерапии тревожных расстройств и учитывать его предпочтения в выборе определенного метода психотерапии. Также следует проинформировать больного о лекарственных средствах, эффективных в лечении тревожного расстройства, о сроках наступления терапевтического эффекта, возможных побочных эффектах, противопоказаниях, возможных ограничениях в образе жизни во время приема препаратов.

Среди существующих методов психотерапии когнитивно-поведенческая терапия обладает самой высокой эффективностью в лечении панического расстройства, генерализованного тревожного расстройства, агрофобии, социальных фобий, специфических фобий [16]. Психодинамическая психотерапия – психотерапия второго выбора и может быть предложена в тех случаях, когда проведение когнитивно-поведенческой терапии невозможно, сессии когнитивно-поведенческой терапии оказались неэффективны или пациент предпочел психодинамическую психотерапию.

В лечении тревожных расстройств и симптомов тревоги доказана эффективность такого психологического метода лечения, как «майндфулнесс» (практики осознанности или просветления) [22]. Метод «майндфулнесс» заключается в выполнении медитационных упражнений, без религиозной составляющей, в удобных физиологических позах. Основная идея терапевтической техники «майндфулнесс» – полное перенесение внимания на настоящий момент, без какой-либо оценки себя и окружающей действительности [23]. С помощью «майндфулнесс» пациент обучается тому, как быть «здесь и сейчас», как останавливать навязчивые, беспокоящие мысли, контролировать эмоции, повысить эмоциональную устойчивость к стрессу и получать удовольствие от жизни.

В качестве дополнительной или альтернативной терапии панического расстройства может быть предложена лечебная гимнастика, бег, пешие прогулки, дыхательные упражнения [16].

В лечении тревожных расстройств к лекарственным средствам первого выбора относятся антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [16]. Для снижения риска рецидива тревожных расстройств рекомендуется прием фармакотерапии в течение 6–12 месяцев после клинической ремиссии. В лечении панического расстройства с агрофобией и без нее к препаратам первого выбора относятся циталопрам (20–40 мг в день), эсциталопрам (10–20 мг в день), пароксетин (20–50 мг в день), сертралин (50–150 мг в день), венлафаксин (75–225 мг в день). В лечении панического расстройства с агрофобией и без нее в качестве препарата второго выбора рекомендуется трициклический антидепрессант кломипрамин (75–250 мг в день). При генерализованном тревожном расстройстве к препаратам первого выбора относятся эсциталопрам (10–20 мг в день), пароксетин (20–50 мг в день), венлафаксин (75–225 мг в день), дулоксетин (60–120 мг в день); к препарату второго выбора относится антиконвульсант прегабалин (150–600 мг в день). В лечении социальных фобий эффективны эсциталопрам (10–20 мг в день), пароксетин (20–50 мг в день), сертралин (50–150 мг в день), венлафаксин (75–225 мг в день).

При наличии противопоказаний к назначению антидепрессантов, возникновении побочных эффектов на фоне их терапии или нежелании пациента принимать антидепрессанты возможно назначение препаратов с анксиолитической и антидепрессивной активностью других фармакологических групп. В практической деятельности

распространено назначение препаратов бензодиазепинового ряда пациентам с тревожным и тревожно-депрессивным расстройствами. Однако терапия бензодиазепинами имеет ряд недостатков. Прием бензодиазепинов сопряжен с развитием лекарственной зависимости, ухудшением когнитивных функций и координации движений и такими побочными эффектами, как дневная сонливость, ощущение общей слабости, двигательная заторможенность, замедленность мышления, речи [24–26]. В связи с этим были разработаны препараты, обладающие противотревожной активностью, сопоставимой с бензодиазепинами, но не вызывающие характерных для них побочных эффектов и зависимости. К таким препаратам относится Тенотен.

Тенотен – препарат с успокаивающим, противотревожным (анксиолитическим) действием, не вызывает нежелательных гипногенного и миорелаксантных эффектов [25]. Также обладает вегетотропным действием [25]. Улучшает переносимость психоэмоциональных нагрузок. Тенотен содержит релиз-активные формы антител к мозгоспецифическому белку S100 (P-A AT S100) [26]. Данный белок относится к группе Ca^{2+} -связывающих белков, является важным модулятором нейрональных процессов, лежащих в основе механизмов синаптической пластичности [27]. Анксиолитический эффект Тенотена связан с его взаимодействием с ГАМК-А-бензодиазепиновым рецепторным комплексом, ГАМК-миметическим действием [27]. Тенотен приводит к восстановлению процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе [25].

Анксиолитическое и вегетотропное действия Тенотена, его хорошая переносимость и безопасность в лечении пациентов с тревожными расстройствами подтверждены результатами ряда клинических исследований.

В открытом простом сравнительном многоцентровом исследовании 80 пациентов с генерализованным тревожным расстройством, неврастенией, расстройством адаптации или смешанным тревожно-депрессивным расстройством получали терапию Тенотеном или диазепамом (15 мг в день) в течение 28 дней. Было показано, что по анксиолитическому действию Тенотен незначительно (не достигая пределов статистической значимости) уступает диазепаму. Главное преимущество терапии Тенотеном перед терапией диазепамом – высокий показатель безопасности, отсутствие побочных эффектов, в частности дневной сонливости, миорелаксации и ортостатических нарушений [25].

Имеются данные, что Тенотен сопоставим по противотревожному эффекту с феназепамом, превосходит его по переносимости, отсутствию побочных эффектов, отсутствию синдрома отмены после прекращения приема препарата [28].

Эффективность Тенотена и сопоставимость его анксиолитического эффекта с действием типичного бензодиазепинового анксиолитика тофизопама показаны при сравнении 4-недельной терапии Тенотеном и тофизопамом (по 50 мг 2 раза в день) у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, смешанным тревожно-депрессивным расстройством и сочетанными соматическими заболеваниями – артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца [29]. В открытом

сравнительном исследовании было продемонстрировано, что Тенотен по своему анксиолитическому эффекту лишь незначительно уступает клоназепаму в лечении расстройств тревожного спектра (тревожно-депрессивных расстройств, тревожно-ипохондрических реакций) у пожилых пациентов с сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом Тенотен не вызывает заторможенности, сонливости и лекарственной зависимости, в отличие от клоназепама [30]. На основании того, что тревога – фактор риска развития АГ, добавление Тенотена к антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и высоким уровнем тревоги способствует более эффективному лечению АГ, оказывая анксиолитический и ассоциированный с ним дополнительный гипотензивный эффект [32].

Рекомендуется назначение Тенотена в комплексной терапии тревожного расстройства. Оптимально назначение Тенотена по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4 недель [31]. Возможно увеличение продолжительности терапии до 12 недель [31]. При отсутствии эффекта через 4 недели приема препарата рекомендуется подбор другой терапии для коррекции эмоциональных расстройств, консультация психиатра.

В ходе лечения целесообразно периодически проводить повторные оценки эмоционального статуса.

Таким образом, под маской ошибочного диагноза «ВСД» часто обнаруживаются другие заболевания – неврологические, психические и/или соматические. Тревожные расстройства в сочетании или без неврологического расстройства – одни из самых распространенных масок ВСД. Диагностика тревожных расстройств основывается на официальных критериях МКБ-10 и исключении вторичного характера психовегетативных симптомов. В лечении тревожных расстройств эффективны психотерапевтические и психологические методы, антидепрессанты. В ряде случаев для лечения тревожного расстройства может применяться препарат Тенотен. Эффективность и безопасность терапии Тенотеном при тревожных расстройствах подтверждена результатами клинических исследований. Наиболее эффективно проведение комплексного лечения, включающего нелекарственные методы и фармакотерапию. Данный подход с высокой вероятностью обеспечит долгосрочность поддержания достигнутого клинического эффекта.



ЛИТЕРАТУРА

- Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Рейхарт Д.В. и др. Многоцентровая неинтervенционная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препарата тера-лиджен у больных с диагнозом вегетативного расстройства (СТАРТ-2: российский опыт применения русскоязычной валидированной версии опросника 4DSQ. Промежуточный анализ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 114(5): 27-33.
- Яхно Н.Н., Смулевич А.Б., Терлунин Б. и др. Первичный скрининг пациентов, страдающих автономными (вегетативными) расстройствами в условиях повседневной амбулаторной неврологической практики РФ (СТАРТ 1): применение русскоязычной версии четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (The Four Dimensional Symptom Questionnaire). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014; 114(12): 112-122.
- Головачева В.А., Андрющенко А.В. Паническое расстройство в неврологической практике. *Фармакетика* 2015, 3: 39-43.
- Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В., Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2017, 117(2): 4-9.
- Головачева В.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью: Дисс. ...канд. мед. наук: М., 2016, 134.
- Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли*, 2010, 3-4: 12-17.
- Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, 1: 19-26.
- Myles P., Shafran R. The CBT handbook. A comprehensive guide to using Cognitive Behavioral Therapy to overcome depression, anxiety and anger. London, Robinson, 2004, 524.
- Осипова В.В. Психологические аспекты боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 2(1): 4-8.
- Otis J.D. Managing chronic pain: a cognitive-behavioral therapy: therapist guide, 1st ed. New York, Oxford University Press, 2007, 114.
- Evers S, A'fra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2009, 16: 968-981.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 1318-1325.
- World Health Organization. International statistical classification of disease and related health problems. 10th ed. Geneva, Switz: World Health Organization, 1992.
- Hoffelt C, Zwack A. Assessment and management of chronic pain in patients with depression and anxiety. *Mental Health Clinician*, 2014, 4(3): 146-152.
- Woo Adam KM. Depression and Anxiety in Pain. *Reviews in pain*, 2010, 4(1): 8-12.
- Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(27-28): 473-80.
- Воробьева О.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. *РМЖ*, 2007, 24.
- Воробьева О.В. Панические атаки. Клиника, диагностика, лечение. М.: «АМА-ПРЕСС», 2009, 46.
- Клиническое руководство по психическим расстройствам. Под ред. Барлоу Д. 3-е изд. СПб.: Питер, 2008, 912.
- Shelton Cl. Diagnosis and management of anxiety disorders. *J Am Osteopath Assoc*, 2004, 104(3, l): 2-5.
- Головачева В.А., Андрющенко А.В. Паническое расстройство в неврологической практике. *Фармакетика*, 2015, 3: 39-43.
- Castelnovo G, Giusti EM, Manzoni GM et al. Psychological treatments and psychotherapies in the neurorehabilitation of pain: evidences and recommendations from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Frontiers in Psychology*, 2016, 7: 115.
- The mindfulness solution to pain: step-by-step techniques for chronic pain management.
- Jackie Gardner-Nix with Lucie Costin-Hall, foreword by Jon Kabat-Zinn, USA, New Harbinger Publication, Inc, 2009, 210.
- Troisi E, Paolucci S, Silvestrin M et al. Prognostic factors in stroke rehabilitation: the possible role of pharmacological treatment. *Acta Neurol Scand*, 2002, 105: 100-106.
- Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Отчет о клинических испытаниях эффективности и переносимости препарата «Тенотен» в качестве анксиолитического средства при терапии тревожных состояний. 2004, 15.
- Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негомеопатию). М.: Издательство РАМН, 2017, 48.
- Шавловская О.А. Применение препарата Тенотен в клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*, 2011, 4: 20-28.
- Серова Л.Д. Тенотен в комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности у пожилых больных. *Неврология. Психосоматика*, 2009, 1: 41-44.
- Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В. и др. Применение препарата Тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. *Российский психиатрический журнал*, 2008, 3: 86-89.
- Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном. *Поликлиника*, 2007, 2: 74-78.
- Ромасенко Л.В., Недоступ А.В., Артюхова М.Г. и др. Применение препарата Тенотен при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Российский психиатрический журнал*, 2007, 2: 81-84.
- Шавловская О.А. Применение препарата Тенотен в клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*, 2011, 4: 20-28.
- Никольская И.Н., Гусева И.А., Близневская Е.В. и др. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции. *Лечящий врач*, 2007, 3: 89-91.

тенотен

**СОВРЕМЕННЫЙ
УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ**



ЛС-000542 18.11.09

- *Успокаивающее действие
без сонливости и заторможенности*
- *Оказывает выраженное
вегетотропное действие*
- *Не вызывает привыкания*
- *Повышает эффективность терапии
соматических заболеваний*

Реклама

Информация для специалистов

ЮБИЛЕЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА:

В ОЖИДАНИИ ОБНАДЕЖИВАЮЩИХ НОВОСТЕЙ

В этом году исполняется 200 лет со дня опубликования «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона. Имя Паркинсона относится к числу наиболее часто упоминаемых, к сожалению, в контексте описанного им тяжелого заболевания, излечение которого является одним из страшных желаний человечества.

Болезнь Паркинсона на протяжении многих лет рассматривалась как заболевание, проявляющееся преимущественно двигательными расстройствами. В последнее время представления о патогенезе и клинической картине болезни существенно изменились. Значительно больше внимания стали уделять проблеме немоторных нарушений, которые серьезно влияют на качество жизни пациентов, течение и прогноз заболевания. Об этом мы беседуем с ведущим специалистом по лечению болезни Паркинсона профессором Олегом Семеновичем Левиным.

– Олег Семенович, какова статистика заболеваемости болезнью Паркинсона в нашей стране?

– Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых важных заболеваний не только в неврологии, но и в медицине вообще, которое привлекает к себе широкое внимание общественности. Пациенты с БП – далеко не всегда очень пожилые люди, часто это больные трудоспособного возраста. Современная медицина способна оказать им весьма существенную помощь, которая заключается в значительном увеличении продолжительности жизни, продлении трудоспособности и активной жизни, что очень важно для больного и его родственников.

Согласно данным о распространенности и заболеваемости, которыми мы располагаем, в нашей стране насчитывается около 200 тыс. пациентов с БП. Есть заболевания и с более высоким количеством пациентов, но все же это довольно значительное число больных. Примерно 100 тыс. человек – это пациенты, у которых уже есть диагноз БП, и еще 100 тыс. – больные, которым диагноз по разным причинам не поставлен. Среди них около 50 тыс. пациентов, у которых только появились первые симптомы заболевания, и они еще не обратились к врачу. В разных регионах нашей страны показатели заболеваемости и распространенности могут отличаться, поскольку они во многом зависят от организации помощи пациентам с БП. В развитых странах существует сеть специализированных структур для оказания помощи больным с БП. Эта помощь часто не является технологически сложной, но требует от врача достаточных навыков, опыта, знаний и поэтому наиболее профессионально осуществляется специалистами-неврологами, которые в течение многих лет целенаправленно занимаются проблемой БП. Еще недавно таких врачей в нашей стране было очень мало, прежде всего они были сосредоточены в нашем Центре экстрапирамидных заболеваний,



Заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член правления Всероссийского общества неврологов, вице-президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, член Исполкома Европейской секции Международного общества расстройств движений, доктор медицинских наук, профессор Олег Семенович Левин

созданном в 1978 г. по инициативе профессора Льва Сергеевича Петелина. Это был один из первых центров по оказанию специализированной помощи в области неврологии в нашей стране. Надо сказать, что он сыграл уникальную роль в накоплении и распространении знаний о том, как лечить пациентов с БП и другими экстрапирамидными заболеваниями. В течение многих лет мы проводили специальные семинары, курсы, которые помогали врачам овладевать знаниями и умениями, необходимыми для ведения больных с БП. Сегодня, во многом благодаря деятельности нашего центра, а также энтузиазму ряда региональных специалистов, в большинстве крупных регионов страны существуют дочерние центры, специализированные кабинеты для оказания помощи пациентам с БП. Конечно, этого еще

недостаточно, необходима более разветвленная и технологически более оснащенная сеть учреждений. Но тем не менее это уже хороший результат, особенно если иметь в виду, что до последнего времени помочь больным с экстрапирамидными заболеваниями в значительной степени основывалась на энтузиазме врачей.

– Изменилось ли что-то в представлениях о патогенезе БП за последние годы?

– Представления о патогенезе заболевания претерпели революционные изменения. В течение длительного времени возникновение БП связывали с поражением черной субстанции – структуры в головном мозге, очень небольших размеров, которая содержит дофаминергические нейроны. Дофамин играет огромную роль в функционировании ЦНС, это касается не только двигательных функций, как считалось раньше, но и регуляции других важнейших функций – гомеостатических, поведенческих. Дофамин в значительной степени определяет такие качества характера, как азартность человека, его способность

участвовать в опасных мероприятиях или, наоборот, боязливость, т. е. очень многие личностные особенности зависят от содержания дофамина в мозге.

Первое, что изменило наше представление о патогенезе БП, – появившиеся в последние годы данные о роли альфа-синуклеина. Выяснилось, что клетки черной субстанции гибнут от того, что в них накапливается измененный белок альфа-синуклеин. Этот белок присутствует в клетках и в норме, но в результате изменения его пространственной укладки он приобретает способность образовывать агрегаты, которые буквально «замусоривают» клетку, нарушают функционирование аксонов нейронов, функции митохондрий и других клеточных органелл, что приводит к гибели клеток. Второй очень важный факт: как оказалось, первыми при БП гибнут вовсе не клетки черной субстанции, возможно, они даже не являются главной мишенью. Стало понятно, что болезнь начинается с периферии, с обонятельных путей, и нарушение обоняния является одним из самых первых проявлений у большинства больных БП. С другой стороны, очень часто первыми страдают клетки ядра блуждающего нерва, который регулирует функцию внутренних органов, включая сердце и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Считается, что через ЖКТ может проникать тот самый агент, который и приводит к нарушению укладки альфа-синуклеина. Дальше альфа-синуклеин начинает мигрировать по аксонам ЦНС к черной субстанции, переходя из клетки в клетку через синапсы транссиаптическим путем, подобно прионным белкам (возбудителям болезни Крейтцфельда – Якоба). Таким образом, за последнее время было сделано много интересных находок, которые позволяют определить новые мишени для разработки перспективных лекарственных препаратов и методов лечения. Но пока, к сожалению, эти революционные открытия не привели к появлению средств, которые могут блокировать способность альфа-синуклеина накапливаться и вызывать гибель клеток.

У определенной части больных деменция является фактором, существенно нарушающим качество жизни и ограничивающим возможности терапии заболевания, поскольку многие препараты для лечения БП могут оказывать в разной степени негативное влияние на психическую сферу.

К препаратам, не повышающим риск развития психотических нарушений, относятся ингибиторы моноаминоксидазы типа В, в частности разагилин

– В чем заключаются особенности клинической картины болезни Паркинсона?

– Клиническая картина БП хорошо изучена и описана во многих руководствах и учебниках. С другой стороны, в последнее время стали больше обращать внимание на многие нетрадиционные аспекты БП, в том числе не связанные с классическими двигательными проявлениями. Со временем Джеймса Паркинсона, знаменитого английского врача, который в 1817 г. описал БП, выделяют три глав-

ных симптома – замедленность и обеднение рисунка движений (наиболее специфичный симптом для БП), повышение мышечного тонуса и трепор покоя. Сегодня к ним добавилось значительное число симптомов, связанных с различными сторонами жизни пациента.

Депрессия – очень важный фактор в развитии БП. С развитием депрессии связаны нейровоспалительные изменения в мозге, которые могут играть определенную роль в прогрессировании нейродегенеративного процесса

– Вы говорите о немоторных проявлениях БП?

– Безусловно. Иногда первыми симптомами болезни, которые появляются за много лет до возникновения классических двигательных симптомов, могут быть нарушения сна, что отражает раннее вовлечение структур, прилегающих к голубоватому пятну в стволе мозга. Это расстройство традиционно обозначается как нарушение поведения во сне с быстрыми движениями глаз (фаза сновидений). В норме в этот период человек неподвижен из-за резкого падения мышечного тонуса. Но пациенты, у которых впоследствии развивается БП, видя тревожные сны, проявляют бурное психомоторное возбуждение: размахивают руками, ногами, издают какие-то звуки, выкрикивают различные слова и даже целые фразы. Как правило, люди не придают этому особого значения. На самом же деле это очень грозный симптом, особенно если он развивается в середине жизни, который свидетельствует о высоком риске развития нейродегенеративного заболевания. Описаны случаи, когда такие симптомы появлялись за несколько десятков лет до развития двигательных нарушений. К сожалению, мы не можем пока диагностировать болезнь на этой стадии, для этого необходимо зафиксировать факт гибели клеток черной субстанции с помощью специального метода исследования, которого еще нет в нашей стране. Таким образом, даже при отсутствии основных симптомов БП мы можем с большой вероятностью предсказать ее развитие в будущем.

Кроме того, на этой стадии часто возникают различные болевые синдромы – боли в спине, в плечевом поясе, в плечевом суставе. Нередко продромальными симптомами БП могут быть плече-лопаточный периартрит, учащенное мочеиспускание, частые запоры, чередование запоров и поносов, которое сегодня часто называют синдромом раздраженного кишечника (СРК). Они не обязательно указывают на БП, но если есть такие факторы, как наличие нескольких родственников, страдающих БП, то следует проявлять особую настороженность даже в отношении таких часто неспецифичных симптомов, как снижение обоняния.

– Как влияют немоторные симптомы на течение заболевания и качество жизни пациентов?

– На более поздних стадиях заболевания немоторные симптомы становятся более выраженными и могут

затрагивать различные системы организма пациента. Прежде всего, это касается психической сферы. У многих больных с БП развивается снижение внимания, наблюдается характерный симптом, называемый феноменом «кончика языка», когда пациент не может вспомнить нужное слово, пытаясь заменить его на другое (кажется, будто слово вертится на кончике языка). С этого момента у пациентов с БП часто начинаются более глубокие изменения психической сферы – развивается деменция. Как правило, это происходит не раньше, чем через 8–10 лет с момента развития основных симптомов заболевания. Однако у определенной части больных деменция является фактором, не только существенно нарушающим качество жизни их самих и их родственников, но и ограничивающим возможности терапии заболевания, поскольку многие препараты для лечения БП могут оказывать в разной степени негативное влияние на психическую сферу у таких пациентов. К препаратам, не повышающим риск развития психотических нарушений даже у пациентов с деменцией, относятся ингибиторы моноаминооксидазы типа В, в частности разагилин (Азилект), поэтому этот препарат обладает более широким спектром применения при БП и может быть использован как на очень ранних, так и на очень поздних стадиях заболевания.

Задача врача – выстроить лечение таким образом, чтобы у пациента нормализовались системы гомеостаза, которые страдают при болезни Паркинсона

Помимо когнитивных нарушений и деменции, важную роль играет нарушение аффективных функций, т.е. у больных наблюдается очень сложная эволюция эмоциональных нарушений. Она начинается с изменения личности, которая приобретает черты тревожности, невротизма, раздражительности, со временем у многих больных развивается депрессия, особенно когда они узнают, что страдают неизлечимым заболеванием. Эти пациенты часто требуют особого подхода со стороны врача, назначения препаратов, способных уменьшить проявления депрессии. Депрессия – очень важный фактор в развитии БП, который, по мнению многих экспертов, может способствовать прогрессированию заболевания. Дело в том, что с развитием депрессии связаны нейровоспалительные изменения в мозге, которые, как считают некоторые специалисты, играют определенную роль в прогрессировании нейродегенеративного процесса. Депрессия влияет через медиаторы, через биологически активные вещества, через систему, которая контролирует микроглию, через медленные нейромодуляторные системы, которые опосредованно действуют на ядерный аппарат клеток, и, таким образом, может становиться катализатором дегенеративных процессов, ускоряя гибель клеток черной субстанции. Поэтому раннее выявление депрессии и правильная ее коррекция является важнейшим направлением в лечении БП. Некоторые препараты, такие как агони-

сты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО, способны уменьшать симптомы депрессии, что важно при долгосрочном лечении БП. На поздней стадии заболевания у пациентов развивается состояние апатии, которое влияет на качество жизни даже не самих больных, а их родственников. Депрессия и апатия в значительной степени затрудняют уход за больными на поздних стадиях заболевания.

Существует еще один пласт немоторных проявлений. Например, многие пациенты испытывают дыхательную недостаточность, что также является серьезным фактором, ухудшающим качество жизни. Развитие дыхательной недостаточности отчасти объясняется тем, что у пациентов возникает ригидность грудной клетки и затрудняется ее движение при дыхании. С другой стороны, это может быть связано с апноэ во сне, которое наблюдается у части больных.

Помимо дыхательной недостаточности, у многих пациентов возникают нейрометаболические, нейроэндокринные изменения, отмечается резкое снижение или набор веса. Изучение механизмов этих нарушений представляет собой очень интересное направление, которое сейчас только начинает развиваться.

Большое число больных страдают серьезными нарушениями моторики разных отделов ЖКТ, что, с одной стороны, влияет на эффективность лекарственных препаратов, поступающих через ЖКТ. С другой стороны, сами по себе противопаркинсонические средства способствуют нарушению моторики ЖКТ, т. е. возникают очень сложные коллизии. Задача врача – выстроить лечение таким образом, чтобы у пациента нормализовались системы гомеостаза, которые страдают при БП. Еще один очень важный аспект – нарушение мочеиспускания. У большинства пациентов развивается т. н. гиперактивный мочевой пузырь, и это серьезно ограничивает их социальную активность, поскольку под действием различных факторов могут происходить неконтролируемые мочеиспускания, при этом очень трудно определить, что конкретно может спровоцировать мочеиспускание у больного. Сейчас это корректируется различными способами, в том числе методами поведенческой терапии, лекарственными препаратами. Но данная проблема, несомненно, должна находиться в центре внимания врача.

– *Могут ли немоторные проявления повлиять на прогноз заболевания?*

– Они оказывают существенное влияние на прогноз болезни. Обычно раннее развитие и широкий спектр немоторных проявлений, особенно вегетативных нарушений, является неблагоприятным прогностическим фактором, позволяющим предсказать более быстрое прогрессирование БП и более ранний летальный исход, особенно в тех случаях, когда рано развилась ортостатическая гипотензия, денервация сердца, что можно выявить с помощью простых вегетативных проб. Еще один очень важный источник немоторных проявлений – т. н. немоторные флуктуации. При длительном приеме лево-

допы наблюдается колебание эффекта препарата и моторных функций, пациент то хорошо двигается, то, наоборот, скован и замедлен. Также колеблются психические и сенсорные функции. У пациента, который только что принял препарат леводопы, может возникнуть сильное чувство голода, резкое падение АД, если действие леводопы заканчивается, больной может испытывать острое чувство тоски, учащенное мочеиспускание. Это повторяется несколько раз в течение дня в связи с приемом очередной дозы леводопы или истощением эффекта препарата. Необходимо удлинить действие каждого приема леводопы, этого можно добиться с помощью приема разагилина. Такая комбинация очень важна, поскольку позволяет стабилизировать эффект терапии в течение дня, что приводит к улучшению качества жизни больного, в том числе за счет уменьшения выраженности немоторных проявлений.

– В чем заключаются особенности терапии немоторных проявлений при БП?

– Есть два основных принципа: необходимо в первую очередь скорректировать дофаминергическую терапию. Определить, связаны ли эти немоторные проявления с дефицитом дофамина или с колебаниями уровня дофамина в течение дня на фоне дофаминовой терапии? Если эффект терапии недостаточен, то у нас есть возможность использовать различные комбинации нескольких групп препаратов и повышать дозу, чтобы добиться необходимого эффекта. Второй принцип – это применение препаратов недофаминергического действия, которые специфически действуют на некоторые немоторные проявления. В частности, это антидепрессанты, которые используются для лечения депрессии или тревожных расстройств; антихолинэстеразные препараты, применяемые в лечении деменции и когнитивных нарушений; холинолитики – у пациентов с императивным недержанием мочи; препараты, поддерживающие стабильность АД и противодействующие ортостатической гипотензии; средства, уменьшающие проявления кожных изменений (многие пациенты с БП страдают себореей). Хороший эффект в лечении немоторных проявлений оказывает также физиотерапевтическое воздействие и лечебная гимнастика.

Комбинация леводопы и разагилина очень важна, поскольку позволяет стабилизировать эффект терапии в течение дня, что приводит к улучшению качества жизни больного, в том числе за счет уменьшения выраженности немоторных проявлений

– Расширились ли в целом возможности лечения пациентов с БП в настоящее время?

– К сожалению, на сегодняшний день у нас нет препаратов, которые могли бы предупреждать или замедлять развитие заболевания, блокировать гибель клеток. Пока есть возможность только замещать тот дофамин, дефицит

которого возникает в результате гибели клеток черной субстанции. Основные противопаркинсонические препараты позволяют заместить дефицит дофамина в различных частях мозга.

– Какую роль в терапии БП играют ингибиторы МАО?

– Это очень важная опция в лечении как моторных, так и немоторных проявлений БП. Ингибиторы МАО имеют два основных преимущества. Первое – это беспрецедентная безопасность, поскольку это самый безопасный класс противопаркинсонических препаратов, особенно с точки зрения немоторных нарушений. Одним из препаратов этого класса является разагилин (Азилект), который позволяет удлинить период жизни самого дофамина в синапсе, в межсинаптическом пространстве, в том числе дофамина, полученного путем приема леводопы. Таким образом, усиливается дофаминергическая передача, происходит стабилизация уровня дофамина в синапсе ЦНС, что обеспечивает большую стабильность функционирования всего мозга в целом. Разагилин можно применять в широком диапазоне развития заболевания. Продолжительность заболевания сейчас достигает 15–20 лет, и на протяжении всего этого периода можно принимать ингибиторы МАО. Вторая особенность связана с тем, что Азилект – препарат медленного действия, его эффект развивается не так быстро, как эффект леводопы. На самом деле, его эффект постепенно нарастает по мере многолетнего применения, и в этом уникальность действия разагилина. Препарат нужно принимать в течение многих лет с целью снижения скорости прогрессирования моторных и немоторных проявлений. Это очень важная особенность этого класса препаратов.

– Есть ли перспективы разработки вакцины против БП?

– Это очень многообещающее направление в лечении БП. В последнее время роль вакцин в медицине стали оценивать по-настоящему. Сегодня считается, что с помощью вакцины мы сможем в какой-то степени решить проблему прогрессирования БП. Задача заключается в том, чтобы вывести из мозга патологический альфа-синуклеин, который образует конгломераты и «замусоривает» клетки, но так, чтобы это не повлияло на здоровый белок альфа-синуклеин, необходимый для деятельности ЦНС. Такая задача представляется выполнимой, и первые попытки ее решения уже были сделаны – появились первые экспериментальные вакцины. Я думаю, что использование вакцин в лечении пациентов с БП – это вопрос ближайшего десятилетия. Помимо этого, существуют возможности генетической терапии, клеточных технологий и целый ряд высокотехнологичных подходов к лечению БП, которые сейчас находятся в стадии разработки. Мне кажется, что в ближайшие 10 лет должны появиться очень хорошие новости для пациентов с БП.

Беседовала Людмила Головина

О.В. ВОРОБЬЕВА, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ В СПИНЕ:

ОТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СТРАТЕГИЯМ

Социальные потери и затраты ресурсов здравоохранения, связанные с хронической болью в спине, продолжают оставаться слишком высоким бременем для общества. Механизм центральной сенситизации отчасти объясняет формирование хронической боли в спине, но этиологические механизмы дисфункции ЦНС у этой категории больных остаются малоизученными. В последнее время все большее число исследований показывает, что хроническое нейровоспаление и аберрантная активация глии принимают участие в формировании и/или поддержании центральной сенситизации. Работа фокусируется на анализе вклада воспалительных реакций в периферические и центральные механизмы хронизации боли в спине. Обсуждаются общие принципы лечения хронической боли в спине, особое внимание уделяется возможности целевого влияния эторикоксиба на периферическую и центральную сенситизацию.

Ключевые слова: хроническая боль в спине, периферическая и центральная сенситизация, хроническое нейровоспаление, эторикоксиб.

O.V. VOROBIEVA, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

CHRONIC BACK PAIN: FROM PATHOGENETIC CONCEPTS TO THERAPEUTIC STRATEGIES

Social losses and expenses of healthcare resources related to chronic back pain continue remaining a high burden for the society. The mechanism of the central sensitization partially accounts for the formation of the chronic back pain, but these etiologic mechanisms of CNS dysfunction in this category of patients remain understudied. Of late more and more studies show that chronic neuroinflammation and aberrant activation of neuroglia are involved in formation and/or maintenance of the central sensitization. The work is focused on the analysis of the contribution of the inflammatory reactions in peripheral and central mechanisms of pain chronization in the back. General principles of chronic back pain are discussed, special attention is given to the possibility of target effect of etoricoxib on peripheral and central sensitization.

Keywords: chronic back pain, peripheral and central sensitization, chronic neuroinflammation, etoricoxib.

В развитых индустриальных странах мышечно-скелетная боль в спине наиболее часто отмечается у людей в возрасте 25–45 лет. Несмотря на относительно доброкачественный характер, высокая частота встречаемости болевого синдрома в области спины приводит к тому, что боль в спине является самой распространенной причиной временной утраты трудоспособности у лиц в возрасте моложе 50 лет. Пациенты, утратившие трудоспособность из-за боли в спине, возвращаются к профессиональной деятельности в среднем в течение 3 мес. После 12 нед. сохранения боли дальнейшее выздоровление протекает крайне медленно. Именно на эту категорию больных с хронической болью в спине затрачивается до 75% ресурсов здравоохранения, используемых на лечение боли в спине в целом. В связи с этим сокращение длительности болевого эпизода и превентивные усилия, направленные на сокращение частоты болевых эпизодов, являются актуальной медицинской и социоэкономической проблемой.

В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании факторов риска развития хронической боли. Значительно слабее разработаны патогенетические аспекты перехода острой мышечно-скелетной боли в хроническую боль и, соответственно, терапевтические и профилактические мероприятия. На основании анализа

проспективных исследований были определены медицинские, эргономические, психосоциальные, а также социодемографические факторы, предрасполагающие к хроническому течению боли в спине.

ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ РЕДУКЦИИ БОЛИ В СПИНЕ

Клинические и психосоциальные факторы, с большой вероятностью негативно влияющие на исход мышечно-скелетной боли в спине, получили название симптомов «желтых флагов». Симптомы «желтых флагов» – менее устоявшаяся категория по сравнению с системой «красных флагов». Наиболее часто выделяют следующие группы факторов:

1. Длительная иммобилизация.
2. Аномалии развития скелета.
3. Сидячий образ жизни, тяжелая физическая работа.
4. Катастрофические представления о причине боли (например, ожидание, что боль – симптом опасного заболевания и потенциально может привести к инвалидизации; настрой на пассивное противостояние боли).
5. Неадекватное болевое поведение (например, избегание каких-либо нагрузок; редукция уровня активности).

6. Связанные с профессиональной деятельностью проблемы или желание получить компенсацию (например, неудовлетворенность работой).
7. Эмоциональные проблемы (такие как депрессия, тревога, стресс, дисфория, ограничение социальных контактов).

Психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование боли в спине [1]. Угроза персистирования боли возрастает при наличии у больного нескольких из перечисленных факторов.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Хроническая боль в спине может быть ноцицептивной или нейропатической или может включать оба компонента. Большинство пациентов имеют неспецифическую мышечно-скелетную боль, которую невозможно соотнести с определенной причиной. Часто у одного и того же пациента дегенеративные изменения имеются как в переднем отделе позвоночника (межпозвонковые диски), так и в заднем его отделе (фасеточные суставы).

Дегенеративные изменения межпозвонковых (фасеточных) суставов (спондилоартроз), являющиеся причиной боли в спине, получили в литературе название фасеточного синдрома. Спондилоартроз довольно распространен в популяции и имеет тенденцию прогрессировать с увеличением возраста. Так, при МРТ позвоночника выявлено наличие артоза фасеточных суставов более чем у 60% мужчин и женщин. Причем почти у половины обследуемых (45%) пораженными оказались суставы на уровне L4-L5 позвонков. Также была доказана взаимосвязь между степенью выраженности остеоартроза межпозвонковых суставов и наличием боли в нижней части спины [22]. В двух независимых исследованиях было показано, что у 40% пациентов с неспецифической болью в спине причиной боли является остеоартроз суставов позвоночника [23, 24].

Дегенеративные изменения межпозвонкового диска большинством исследователей рассматриваются как основная причина хронической боли в пояснице. Дегенерация дисков начинается в раннем возрасте и включает в себя каскад изменений на клеточном и молекулярном уровне, что приводит к деградации внеклеточного матрикса диска. Дискогенные боли по своей частоте практически являются значительной эпидемиологической проблемой. Около 80% взрослых людей моложе 50 лет переживают как минимум одинократный эпизод боли в спине, ассоциированный с дегенеративными изменениями в дисках [2]. Более чем у трети больных (40%) в течение 6 мес. отмечается рецидив боли.

Межпозвонковые диски располагаются между телами позвонков и исполняют роль амортизатора. Они имеют центральную зону, содержащую коллоидный гель, называемую пульпозное ядро, которое окружено фиброзной капсулой, фиброзное кольцо. Эти структуры удерживаются вместе благодаря передней длинной связке, которая проходит кпереди от тел позвонков, и задней длинной

связке, которая проходит сзади от тел позвонков и спереди от спинного мозга. Мышцы торса (аксиальные мышцы) оказывают дополнительную поддержку. Задняя длинная связка истончается в каудальном направлении, чем обусловлена уязвимость люмбосакрального региона и особенно межпозвонкового диска L5-S1. Соединительная ткань и собственно межпозвонковые диски подвержены серьезным изменениям, связанным с возрастом. Приблизительно с третьей декады жизни пульпозное ядро начинает замещаться волокнистым хрящом, и различия между пульпозным ядром и фиброзным кольцом начинают стираться. Концентрация протеогликанов, воды и неколлагеновых белков снижается, в то время как концентрация коллагена увеличивается. Повышение концентрации коллагена с возрастом особенно выражено в ядре и заднем квадранте диска. Кроме того, параллельно со снижением содержания воды происходят биохимические изменения, касающиеся повышения соотношения кератин сульфата к хондроитин сульфату, а также изменения пропорции хондроитин-4-сульфата к хондроитин-6-сульфату. Снижение синтеза протеогликанов приводит к уменьшению осмотичности и, в свою очередь, к снижению трафика кислорода и других важных молекул к диску. Последствием нарушения трафика является накопление продуктов распада и неколлагеновых протеинов в диске. Возраст значительно влияет на дегенеративные изменения в диске. Старение диска и дегенерация имеют общие патогенетические механизмы, которые в конечном итоге приводят к снижению содержания воды и протеогликанов в дисках в сочетании с увеличением объема коллагена [3]. Скорость процессов дегенерации межпозвонковых дисков усиливают генетические факторы, артропатии фасеточных суставов, избыточный вес [4], метаболический синдром [5]. В то же время гендер не оказывает значимого эффекта на дегенеративные изменения в диске [6].

Повторные компрессионные нагрузки, например, во время флексии подвергают диск риску надрыва волокон фиброзного кольца. Фиброзное кольцо достаточно резистентно к кратковременным аксиальным нагрузкам, но при длительных нагрузках в сочетании с компрессионным мышечным усилием повышается внутридисковое давление, которое может превышать прочность волокон фиброзного кольца. Содержимое пульпозного ядра просачивается через эти надрывы. Центральные фиброзные волокна лишены болевых рецепторов, поэтому инициальные (минимальные) надрывы волокон обычно не сопровождаются болью.

Исследования показывают, что воспалительный ответ на биохимические реакции может играть ведущую роль в развитии дискогенной (механической) боли в спине. Компоненты студенистого ядра, особенно фермент фосфолипазы A2 (PLA2), могут действовать непосредственно на нервную ткань или инициировать сложную воспалительную реакцию, которая манифестирует локализованной болью. В частности, было показано, что циклооксигеназа (ЦОГ)-2, катализирующая образование провоспалительных простагландинов, присутствует не только на

периферии в очаге воспаления, но одновременно синтезируется и в нервной ткани. Считается, что именно экспрессия ЦОГ-2 в пределах ЦНС приводит к гипервозбудимости нейронов при реализации одного из механизмов хронизации боли – центральной сенситизации [20]. Нарушение целостности волокон фиброзного кольца приводит к проникновению биологически активных веществ, включая провоспалительные простагландины, PLA2, глутамат, к наружным волокнам кольца, имеющим болевые рецепторы, и даже в эпидуральное пространство, из которого диффундируют к нейронам заднего рога. Пораженный сегмент диска становится более восприимчивым к вибрации и физическим перегрузкам, в свою очередь и нейроны становятся более сенсибилизованными к дальнейшей механической стимуляции, что способствует усилению и пролонгации боли. Таким образом, именно провоспалительные агенты, ассоциированные с дегенерацией дисков, способствуют формированию периферической сенситизации. Недавние исследования показали, что дегенеративные изменения пульпозного ядра и фиброзного кольца, сопровождающиеся синтезом альгогенных агентов, таких как металлопротеиназы, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (IL-6) и простагландин E2 могут привести к локальным невральным изменениям (фиброзу). Повреждение нервного волокна у ряда больных может привести к формированию нейропатического компонента боли.

Биохимические изменения в тканях межпозвонковых дисков и кумулятивные травматические нагрузки приводят к каскадным морффункциональным нарушениям. Этот каскад дегенеративных изменений условно можно разделить на 3 этапа: дисфункции, нестабильности, и рестабилизации позвоночно-двигательного сегмента. Индивидуальная продолжительность этих этапов варьирует очень сильно, также крайне сложно выделить отличительные признаки и симптомы от одного этапа к другому. Дисфункция позвоночно-двигательного сегмента включает нарушение целостности фиброзного кольца с проникновением содергимого пульпозного ядра в ткани кольца и за его пределы, разрушение хряща и реакции синовиальной ткани фасеточного сустава.

Клинически на этом этапе могут появляться локализованные или отраженные боли в области спины, усиливающиеся при движении в позвоночнике. Неврологическое обследование обычно не выявляет патологии. Но у некоторой части больных имеется нейропатический компонент боли. Важно диагностировать нейропатический компонент боли, базируясь на характеристиках болевого синдрома, неврологического обследования, истории болезни пациента. Определенную помощь в диагностике нейропатического компонента боли могут оказать специальные опросники, например LANSS, DN-4. Так, при применении опросников у пациентов с болью в спине было выявлено, что только у 12% больных точно имеется нейропатический компонент боли, а еще у 21% данный компонент трудно дифференцировался. У подавляющего большинства пациентов (66%) с болью в спине характер боли был ноцицеп-

тивным, даже несмотря на то, что боль была хронической и сохранялась на протяжении нескольких месяцев [21].

Стадия нестабильности или гипермобильности позвоночно-двигательного сегмента характеризуется резорбцией вещества дисков, уменьшением высоты дисков, растяжением капсул фасеточных суставов и их подвывихами. Для этого этапа характерно ограничение движений в пояснице из-за боли. Стадия рестабилизации характеризуется дальнейшим прогрессированием дегенеративных изменений с формированием остеофитов и, в отдельных случаях, стенозом поясничного канала. На этом этапе интенсивность боли в спине снижается, наблюдаются тугоподвижность поясничного отдела позвоночника, редукция амплитуды флексии/экстензии позвоночника. На всех трех этапах именно воспалительные реакции с освобождением цитокинов играют ключевую роль в развитии боли в спине и являются важной мишенью для терапевтического вмешательства.

Однако отсутствие прямой связи между дегенеративными изменениями, верифицированными с помощью МРТ, и болевым синдромом [7] предполагает участие не только периферических, но и центральных механизмов формирования хронической боли.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

В последние несколько десятилетий было установлено, что нейрональная пластичность является одним из ключевых механизмов развития и поддержания хронической боли [8]. Периферическая сенситизация болевых рецепторов имеет важное значение для развития хронической боли и перехода от острой боли к хронической боли [9]. Центральная сенситизация (т. е. аномальный по интенсивности ответ нейрональных пулов, ответственных за проведение болевого сигнала, в спинном и головном мозге на нормальный стимул вследствие их высокой возбудимости) поддерживает персистирование боли, вызывает ее распространение за пределы места первичного повреждения, а также влияет на эмоциональные и аффективные аспекты боли [10].

Механизм центральной сенситизации частично объясняет формирование хронической боли у большинства пациентов, но этиологические механизмы этой дисфункции нервной системы еще недостаточно понятны. Один из наиболее изученных механизмов центральной сенситизации связан с аберрантной активацией глии провоспалительными агентами. Речь идет об особом типе воспаления, отличающемся от острого воспаления в ответ на внедрение инфекционного агента или повреждения тканей организма. Это хроническое нейропатическое воспаление, которое иногда называют персистирующим низкоградуальным воспалением (persistent, low-grade inflammation). Хроническое нейропатическое воспаление возникает, когда организм реагирует воспалительной реакцией на ощущаемую внутреннюю угрозу, которая не требует такой реакции. Обычно этот тип воспаления не сопровождается характерными для острого воспаления симптомами и не ощущается пациентом.

щается индивидуумом. Активация глиальных клеток и нейровоспаление все чаще рассматриваются как одна из основных причин хронической боли в спине и многих сопровождающих ее синдромов, включая депрессию, усталость, бессонницу [11, 12]. Активация глиальных клеток приводит к пролонгированному патологическому процессу в центральной нервной системе (ЦНС), который включает нейровоспаление, дисфункцию глиальных клеток, стимуляцию гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Главная функция глии (включает три основных типа клеток: микроглиальные клетки, астроциты и олигодендроциты) состоит в том, чтобы поддерживать, защищать и консолидировать нейроны посредством медиаторов, участвующих в передаче энергии и процессах, необходимых для нейронной пластичности и стабильности. Клетки микроглии иногда рассматриваются как иммунные клетки-резиденты в головном и спинном мозге. После активации они выполняют ту же роль, что макрофаги в периферических тканях, они могут увеличиваться, мигрировать и принимать функции фагоцитарной клетки. Если клетки микроглии не справляются с патогенным воздействием на ЦНС, то в текущий воспалительный процесс начинают рекрутироваться астроциты и олигодендроциты.

Клетки микроглии могут активироваться различными патогенными процессами в организме, включая повреждение периферических тканей, периферического нервного волокна, ишемию, токсическое воздействие и психологический стресс. В случае дискогенной острой боли в спине провоспалительные агенты, ассоциированные с дегенерацией дисков, сенсибилизируя ноцицепторы, могут выступать в качестве активатора микроглии. Совсем недавно с помощью функциональной нейровизуализации было показано, что маркеры глиальной активации (белки-транслокаторы) были значительно выше у пациентов с хроническими болями в спине по сравнению с контрольной группой – в таламической зоне, связанной с начальными процессами оценки болевых стимулов [13].

Активированная микроглия и астроциты могут продуцировать такие цитокины, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин 1-бета (IL1B). Эти цитокины могут непосредственно модулировать синаптическую передачу в спинном и головном мозге, благодаря чему формируется центральная сенситизация и происходит усиление боли. Также высокий уровень IL1B, ФНО- α и других провоспалительных агентов опосредованно повышает возбудимость нейронов ЦНС посредством усиления трансмиссии глютамата. Значительное присутствие глютамата в ЦНС запускает каскадные процессы, инициирующие и поддерживающие центральную сенситизацию и параллельно приводящие к центральной дезингибиции (ослабление контроля над болью). Значительную роль в этих процессах играет основной фермент синтеза простагландинов – циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [14]. Синтез ЦОГ-2 в ЦНС индуцируется периферическими воспалительными реакциями. В ЦНС простагландини усиливают основные компоненты воспалительной гиперчувствительности к боли, влияя на увеличение возбуждения нейронов и снижение тормозных реакций. Важным доказа-

тельством значительного вклада нейровоспаления в формирование хронической боли в спине являются находки воспалительных маркеров в периферической крови. Было показано, что пропорция содержания моноцитов CD16 увеличена в абсолютном выражении у пациентов с хронической болью в спине по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, у пациентов в период боли в спине снижена циркуляция IL-10, в то время как уровень провоспалительного цитокина IL-6 повышен [15]. Постоянное поддержание нейронов в ЦНС в состоянии гипервозбудимости в конечном итоге приводит к самопроизвольной экспрессии генов и увеличенному синтезу ЦОГ-2 на уровне спинного мозга, что, в свою очередь, способствует увеличенному синтезу и секреции глютамата в межсинаптическое пространство, поддерживая центральные нейроны в состоянии гипервозбудимости.

Активированная микроглия и начавшееся нейровоспаление стимулируют вегетативную симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарный комплекс. Отчасти этим объясняется высокая коморбидность хронической боли в спине с расстройствами тревожного спектра, депрессией, хронической усталостью, нарушением сна.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Приоритет в лечении хронической боли в спине должен отдаваться неинвазивной терапии. Хирургическое лечение показано ограниченной группе больных, имеющих четкие показания, и лишь после признания неэффективности консервативной терапии. Целями неинвазивного лечения хронической боли в спине являются купирование боли, увеличение активности пациента, редукция психосоциального дистресса. Терапевтическая программа лечения и профилактики хронической боли в спине включает следующие шаги:

1. Контроль боли и воспалительного процесса, ассоциированного с дегенеративными процессами суставного аппарата позвоночного столба.
2. Восстановление подвижности суставов и растяжимости мягких тканей.
3. Усиление мышечного каркаса.
4. Расширение двигательной активности.

Пошаговое достижение целевой терапевтической программы возможно лишь при использовании мультидисциплинарных подходов, с применением фармакологических и немедикаментозных методов лечения, включая лечебную гимнастику, когнитивную терапию и информационно-образовательные программы для пациентов. Немедикаментозные методы лечения в первую очередь направлены на восстановление функции и редукцию стресса.

Фармакологическое лечение, направленное на контроль боли, включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) как патогенетические препараты первой линии и антидепрессанты как препараты второй линии. Только при диагностировании нейропатического компонента боли в терапию могут добавляться антиконвульсанты (габапентиноиды).

На протяжении последнего десятилетия было выполнено несколько широкомасштабных метаанализов, в т. ч. Кохрановские обзоры, продемонстрировавших строгие доказательства (1а) превосходства НПВП над плацебо в контроле острой и хронической боли в спине (снижение интенсивности боли, восстановление функциональной активности, время полной редукции боли, потребность в дополнительной анальгезии) [16]. Таким образом, НПВП показаны как препараты первой очереди для лечения острой и хронической боли в спине с нейропатическим компонентом и без него. Поскольку для купирования хронической боли НПВП применяются длительное время (как минимум выше 4 нед.), необходимо тщательно взвешивать риски, связанные с лечением: гастропатии, риск развития кардиоваскулярных осложнений, повышение АД и другие, менее опасные побочные эффекты. Применение селективных НПВП (коксибов), обладающих благоприятным спектром переносимости, для лечения хронической боли в спине всесторонне изучено в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Метаанализы этих РКИ демонстрируют преимущество селективных НПВП над традиционными препаратами по критерию безопасности [17].

НПВП показаны как препараты первой очереди для лечения острой и хронической боли в спине с нейропатическим компонентом и без него

Исходя из описанных выше теоретических предпосылок, применение НПВП для профилактики и контроля хронической боли в спине может осуществляться на разных уровнях и воздействовать на различные механизмы хронизации боли. Основные эффекты НПВП ассоциированы с блокадой ЦОГ, которая превращает арахидоновую кислоту, обязательный компонент мембранны любой клетки, в предшественник простагландинов (ПГ). Идентифицировано две изоформы фермента. С изоформой ЦОГ-1 связано большинство физиологических процессов в организме, поэтому блокада этой изоформы НПВП приводит к побочным эффектам. Напротив, анальгетический эффект НПВП в большой степени связан с ингибицией ЦОГ-2. ЦОГ-зависимый анальгетический эффект реализуется на периферическом уровне, за счет блокады синтеза простагландинов, которые активируют болевые рецепторы. Как следствие, НПВП влияют на редукцию периферической сенситизации.

Центральный механизм НПВП обычно связывают с дополнительными механизмами анальгетической активности НПВП, не связанными с ингибицией ЦОГ-2: подавлением функции нейтрофилов и взаимодействием лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибицией активации фактора транскрипции NF-кВ, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов, или даже с опиоподобными эффектами. В то же время отдельные фармакокинетические исследования демонстрируют способность высокоселективного НПВП – эторикоксиба проникать через гематоэнцефалический барьер в концентрациях, достаточных для подавления ЦОГ-2 [18].

В 2016 г. опубликованы результаты одного из первых клинических исследований влияния эторикоксиба на центральные механизмы возникновения и поддержания боли [19]. В ходе этого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого двустороннего перекрестного исследования изучали механизм действия эторикоксиба у пациентов с болевым остеоартритом коленного сустава посредством оценки клинических параметров боли, оценки периферической и центральной сенситизации с использованием экспериментальных, механистических биомаркеров боли. Центральная сенситизация оценивалась с помощью количественного сенсорного тестирования (временная суммация, зоны гиперальгезии). После курсового лечения отмечалось достоверное снижение временной суммации боли в группе эторикоксиба по сравнению с плацебо, что дало возможность авторам подтвердить гипотезу о том, что часть анальгетического эффекта эторикоксиба связана с ингибированием центральных механизмов боли, связанных с сенситизацией. Эти находки позволяют рассматривать эторикоксиб как целевой противовоспалительный препарат, воздействующий на периферические и, с высокой долей вероятности, на центральные механизмы хронической боли. Наличие комплексного двойного механизма действия у эторикоксиба, возможно, объясняет более высокую эффективность этого препарата даже в тех случаях, когда другие НПВП при длительном приеме оказываются недостаточно эффективными [25].

Правила назначения НПВП

Лечение болевого эпизода НПВП следует начинать как можно раньше, желательно в первые дни появления боли. Кроме того, раннее воздействие на воспалительные процессы, сопровождающие боль в спине, позволяют предупредить центральную сенситизацию и, соответственно, снизить риск перехода острой боли в хроническую боль. Чрезмерное пребывание в постели может отрицательно сказаться на состоянии межпозвонковых дисков, мышечного каркаса, привести к общей дезадаптации, снижению мотивации на противостояние боли. Важно на ранних этапах контролировать боль, что, безусловно, предполагает использовать наиболее эффективные обезболивающие средства. В этом аспекте интерес представляет эторикоксиб, в первую очередь благодаря особенностям его фармакодинамики. Эторикоксиб обладает биодоступностью, приближающейся к 100%, и его пиковая концентрация в крови достигается через 1–3 ч после перорального приема. Известно, что скорость наступления эффекта лекарственного препарата зависит от нарастания его концентрации в плазме крови. По быстроте действия эторикоксиб не уступает любым НПВП, используемым для ургентного обезболивания, в т. ч. и инъекционным формам. Так, на модели острой боли после стоматологических операций было показано, что при пероральном приеме эторикоксиба в дозе 120 мг обезболивающий эффект наступает уже через 24 мин [26]. Кроме того, по данным Оксфордской таблицы эффективности анальгетиков при острой боли, которая была составлена на основании результатов иссле-

дований высокого уровня доказательности, эторикоксиб в дозировке 100–120 мг признан самым эффективным анальгетиком. Эпидемиологический расчетный показатель NNT (Number Needed to Treat), с помощью которого сравнивается эффективность анальгетических препаратов, у эторикоксиба составляет 1,6. Для сравнения: NNT у кеторолака 60 мг в/м – 1,8, у ибуuproфена 400 мг – 2,7, у целекоксиба 200 мг – 3,5 [27].

Период полувыведения эторикоксиба составляет 22 ч, что позволяет назначать препарат 1 р/сут. Таким образом, после однократного приема стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект эторикоксиба наступает быстро и сохраняется длительно.

При использовании НПВП средний уровень боли достоверно снижается по отношению к исходному уровню на 3-й день лечения, но продолжает персистировать еще в течение 2–3 нед. Исходя из принципа безопасности, лечение НПВП должны быть проведено в максимально короткие сроки и максимально низкими дозами. Как известно, недостаточное и несвоевременное купирование острой боли может стать основой для ее перехода в хроническую, поэтому для полного купирования острой боли должны быть подобраны препараты, которые патогенетически воздействуют на механизмы хронизации боли с максимальным соотношением риска/польза. Наиболее рациональной является практика использования нисходящей ступенчатой (step-down) терапии. Ступенчатая терапия – терапия лекарственным препаратом, когда выбор препарата, его способ применения и/или доза определяется интенсивностью боли и воспаления. Например, компонентами ступенчатой терапии могут быть лекарственный препарат (один или несколько), дозировка лекарственного препарата, а также способ его применения (в/в, в/м, перорально). Эторикоксиб, имеющий широкий терапевтический диапазон и различные дозировки, позволяет легко использовать тактику ступенчатой терапии. Согласно инструкции по применению, при острой интенсивной боли эторикоксиб может быть назначен в дозе 120 мг, а при хронических болевых синдромах – однократно в дозе 90, 60 или 30 мг.

Фармакологическое лечение, направленное на контроль боли, включает НПВП как патогенетические препараты первой линии и антидепрессанты как препараты второй линии. Только при диагностировании нейропатического компонента боли в терапию могут добавляться антikonвульсанты (габапентиноиды)

Длительность приема НПВП при хронической боли в спине составляет 4–8 нед., но может быть увеличена максимально до 12 нед. Достаточно длительный срок терапии хронической боли предполагает выбор наиболее безопасных препаратов, чему полностью отвечает класс селективных НПВП (коксибов). Эторикоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии, в т. ч. у больных с факторами риска и

при длительных курсах применения. Тем не менее, даже используя такие безопасные препараты, как эторикоксиб при длительных курсах (свыше 4-х нед.), необходимо применять гастропротекторы (ингибиторы ингибиторы протонной помпы) в группах риска, мониторировать артериальное давление, водно-электролитный баланс и ренальную функцию.

Комбинированная медикаментозная терапия хронической боли в спине

Индивидуально подобранный комбинированный терапия может улучшить анальгезию при одновременном снижении дозы составных веществ, тем самым снижая частоту побочных эффектов. Показано включение в терапию антидепрессантов в случае длительности болевого синдрома свыше 6 нед. Некоторые антидепрессанты, в частности ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, обладают свойством модулирования боли независимо от действия на депрессивное настроение. Предполагается, что анальгетический эффект антидепрессантов связан с повышением активности ингибиторных болевых (антиноцицептивных) систем и, как результат, со снижением восприятия боли. Целевыми симптомами для назначения антидепрессантов являются упорные боли, боли с сенестопатическим оттенком, тревога, сниженный фон настроения, немотивированная усталость, депрессивные симптомы, нарушение сна. Антидепрессанты должны назначаться в терапевтических дозах, и курс лечения должен быть не менее 3 мес. Лучшим соотношением эффективности/безопасности обладают антидепрессанты двойного действия (дулоксетин, венлафаксин).

В последнее время наблюдается тенденция использования симптоматических препаратов медленного действия также при нарушении функции суставного аппарата позвоночника. К симптоматическим препаратам медленного действия относятся лекарства, принадлежащие к различным по химической структуре субстанциям: глюкозамин, хондроитин сульфат, неомыляющие вещества сои и авокадо, диацерин, препараты гиалуроновой кислоты. Начало действия этих лекарств развивается медленно, в течение 4–6 нед., но, что представляется крайне важным, сохраняется на протяжении 2 мес. и более после окончания лечения, а также способствует уменьшению частоты болевых эпизодов в будущем.

Неадаптивное болевое поведение является основным барьером к выздоровлению. Необходимо побуждать пациента к позитивному изменению жизненного стиля (прекращение курения, контроль веса, занятия лечебной физкультурой, ежегодные курсы массажа, владение аутогенной тренировкой с умением релаксировать мышцы). Последнее время набирают популярность так называемые противовоспалительные диеты, хотя убедительных доказательств их эффективности в снижении воспаления пока не хватает. Рекомендуются продукты, типичные для средиземноморской диеты, – включение в пищу большого количества рыбы, свежих фруктов и овощей и здоровых жиров, употребление умеренных порций орехов и минимальное употребление красного мяса.



ЛИТЕРАТУРА

- Bakker EW, Verhagen AP, van Trijffel E, Lucas C, Koes BW. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Spine*, 2009, 34: E281-293.
- Modic MT, Ross JS. Lumbar degenerative disk disease. *Radiology*, 2007 Oct, 245(1): 43-61.
- Pearce RH, Grimmer BJ, Adams ME. Degeneration and the chemical composition of the human lumbar intervertebral disc. *J Orthop Res*, 1987, 5(2): 198-205.
- Samartzis D, Karppinen J, Mok F, Fong DY, Luk KD, Cheung KM. A population-based study of juvenile disc degeneration and its association with overweight and obesity, low back pain, and diminished functional status. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(7): 662-670.
- Gandhi R, Woo KM, Zywiel MG, Rampersaud YR. Metabolic syndrome increases the prevalence of spine osteoarthritis. *Orthop Surg*, 2014, 6(1): 23-27.
- Siemionow K, An H, Masuda K, Andersson G, Cs-Szabo G. The effects of age, sex, ethnicity, and spinal level on the rate of intervertebral disc degeneration: a review of 1712 intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011 Aug 1, 36(17): 1333-1339.
- Chou D, Samartzis D, Bellabarba C, Patel A, Luk KD, Kissier JM, Skelly AC. Degenerative magnetic resonance imaging changes in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Spine*, 2011, 36(21 Suppl): S43-S53.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 2009, 139: 267-284.
- Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci*, 2009, 32: 611-618.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000, 288: 1765-1769.
- Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(1): 80-101.
- Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*, 2013, 154(suppl 1): s10-s28.
- Loggia ML et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *BRAIN*. doi: 10.1093/brain/awu377 First published online: 12 January 2015.
- Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибиции циклоксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2016, 8(2): 10-16.
- Li Y, Liu J, Liu ZZ, Duan DP. Inflammation in low back pain may be detected from the peripheral blood: suggestions for biomarker. *Biosci Rep*, 2016 Aug 5, 36(4).
- Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 1: CD000396.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research*, 2012, 5: 579-590.
- Renner B, Zacher J, Buvanendran A, et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010 Feb, 381(2): 127-136.
- Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 2016, 157: 1634-1644.
- Данилов А.Б. ЦОГ-зависимые механизмы, участвующие в антиноцицептивном действии НПВП на центральном уровне. *Manage Pain*, 2014, 3.
- Kew Y et al. Prevalence and associations of neuropathic pain in a cohort of multi-ethnic Asian low back pain patients. *Rheumatol Int*, 2017, 37: 633-639.
- Давыдов О.С. и соавт. Фасеточный синдром. *Врач*, 2015, 10: 8-14.
- Manchikanti L, et al. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician*, 1999, 2(3): 59-64.
- Schwarzer AC et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: a study in an Australian population with chronic low back pain. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1995, 54: 100-106.
- Lin HY et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2010, 13: 144-150.
- Malmstrom K et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther*, 2004, 26(5): 667-679.
- The 2007 Oxford league table of analgesic efficacy <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html>.



**медицинский
совет**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

VII

M O S C O W

16-18 NOVEMBER 2017

M O C K B A

International
Interdisciplinary
Congress

Международный
междисциплинарный
конгресс

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Роял Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



П.Р. КАМЧАНОВ¹, д.м.н., профессор, М.А. ЕВЗЕЛЬМАН², д.м.н., профессор, А.В. ЧУГУНОВ¹, к.м.н.

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Медицинский институт Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДОРСАЛГИЕЙ

Под термином «дорсопатии» (ДП) в настоящее время подразумевают болевые синдромы в области спины невисцеральной этиологии, связанные с дегенеративными заболеваниями позвоночника.

Важнейшей разновидностью дорсопатии является дурсалгия – боль в спине, которая, по определению экспертов ВОЗ, в конце ХХ в. приобрела характер неинфекционной эпидемии, поскольку ею страдают в течение жизни около 80% населения. Дурсалгия (ДА) – исключительно распространенный в популяции скелетно-мышечный болевой синдром. Для лечения пациентов с ДА широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие выраженные противоболевой и противовоспалительный эффекты. Их назначение зачастую ассоциировано с риском развития побочных эффектов, возрастающим у пожилых пациентов с полиморбидностью, нуждающихся в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. Альтернативой системного применения НПВП в ряде случаев может явиться локальное введение трансдермальных форм лекарственных препаратов. Рассматривается возможность применения препаратов Дип Рилиф и Дип Хит у больных с ДА в зависимости от особенностей клинической картины заболевания. Приводятся результаты исследований, посвященных изучению биодоступности препаратов, их эффективности и переносимости.

Ключевые слова: дурсалгия, дорсопатия, боль в спине, ибупрофен, Дип Рилиф, Дип Хит, трансдермальные лекарственные формы, терапия, нестероидные противовоспалительные препараты.

P.R. KAMCHATNOV¹, MD, Prof., M.A. EVZELMAN², MD, Prof., A.V. CHUGUNOV¹, PhD in medicine

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Turgenev Medical Institute of the Orel State University

DRUGS FOR LOCAL TRANSDERMAL USE IN TREATING PATIENTS WITH DORSALGIA

The term «dorsopathy» now refers to pain syndromes in the back of of neurovisceral etiology related to degenerative spinal diseases.

The most important type of dorsopathies is the back pain, which, according to WHO experts, at the end of the XX century became a non-communicable epidemic as it affects about 80 per cent of the population during life.

Dorsalgia (ДА) is an exceptionally common skeletal pain syndrome in the population. For the treatment of patients nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with express pain and anti-inflammatory effects are widely used. Their indication is often associated with the risk of side effects, which are increasing in older patients with polymorbidity requiring simultaneous administration of several drugs at the same time. An alternative to systemic use of NSAIDs may in some cases be the local use of transdermal forms of drugs. Consideration is being given to the use of Deep Relief and Deep Hit in patients with DA depending on the characteristics of the clinical pattern of the disease. Research findings on the bioavailability, efficiency and tolerability of drugs are presented.

Keywords: Dorsalgia, dorsopathy, back pain, ibuprofen, Deep Relief, Deep Hit, transdermal medicinal forms, therapy, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДОРСАЛГИЕЙ

Дурсалгия (ДА) – наиболее распространенная форма скелетно-мышечных болевых синдромов – представляет собой серьезную социально-экономическую проблему вследствие исключительно высоких материальных затрат, обусловленных значительным ограничением способности пациентов к выполнению в полном объеме трудовой деятельности, а также снижением качества жизни пациентов. Так, только в США прямые расходы на лечение и проведение реабилитационных мероприятий среди пациентов с ДА достигают 85 млрд долл. в год [1]. Несмотря на совершенствование принципов оказания медицинской помощи, создание алгоритмов и стандартов диагностики, лечения и реабилитации, число таких больных продолжает увеличиваться, и материальные расходы, обусловленные данным патологическим состоянием, не

уменьшаются. Анализ причин заболеваемости и смертности от различных заболеваний (всего проанализированы сведения по 291 заболеванию) продемонстрировал, что число лет, прожитых с заболеванием среди пациентов с ДА, в 1990 г. составило 58,2 млн и возросло до 83,0 млн в 2010 г. [2]. Сопоставимые тенденции динамики распространенности и заболеваемости ДА регистрируются и в России, причем отмечается увеличение числа пациентов с первично развивающейся ДА, а также с рецидивами заболевания, наблюдается увеличение частоты формирования хронического болевого синдрома в рамках радикулопатии и неспецифической ДА [3].

Повышение качества оказания медицинской помощи пациентам с ДА требует комплексного подхода. Эффективное ведение пациента с ДА подразумевает обеспечение достаточного объема двигательной активности. Как свидетельствуют результаты ряда рандомизирован-

ных клинических исследований, поддержание возможного уровня повседневной активности, в отличие от пребывания на постельном режиме, позволяет сократить сроки лечения, уменьшить лекарственную нагрузку на организм и снизить риск формирования хронического болевого синдрома [4]. Поддержание достаточного уровня физической активности целесообразно у пациентов как с острой, так и хронической ДА [5, 6]. Строгая иммобилизация может понадобиться только у отдельных групп пациентов. При острой ДА применение активной лечебной гимнастики, различных методов лечебной физкультуры нецелесообразно. Несомненно, что для обеспечения такого подхода к терапии необходимо полноценное информирование пациента о характере заболевания, его причинах и возможных последствиях, рациональных подходах к лечению и проведению реабилитационных мероприятий. Результаты ряда законченных на сегодняшний день рандомизированных исследований смогли продемонстрировать эффективность обучения пациентов в специальных школах. Вместе с тем не все исследования, посвященные изучению эффективности внедрения в повседневную практику обучающих программ для пациентов с острой ДА, смогли подтвердить целесообразность такого подхода. Отличия в результатах исследований могут быть обусловлены неоднородным дизайном и гетерогенностью включенных групп больных, различными сроками наблюдения (долго- и краткосрочный прогноз эффективности обучающих мероприятий может различаться).

Основным направлением лечения пациента с острой ДА является комбинированное применение методов немедикаментозной терапии с использованием современных возможностей противоболевых препаратов [7]. На протяжении длительного времени в качестве препарата выбора для купирования боли при ДА рассматривается ацетаминофен (парацетамол) [8]. Вместе с тем в последние годы опубликованы результаты ряда метаанализов и систематизированных обзоров, посвященных эффективности и переносимости ряда препаратов, используемых при лечении пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами, в частности с ДА. Некоторые из них констатируют низкую эффективность ацетаминофена при болевых синдромах, обусловленных, в частности, остеоартритом, при несопоставимо более высоком риске осложнения лечения (в первую очередь речь идет о гепатотоксичности препарата у лиц с предшествующим поражением печени) [9]. Результаты недавно опубликованного Кохрейновского обзора свидетельствуют о том, что эффективность ацетаминофена у пациентов с ДА существенным образом не отличается от плацебо [10]. Применение ацетаминофена существенным образом не влияет на качество жизни больных, степень повседневной активности, характер ночного сна и ряд других показателей, изменение которых, как правило, связано с имеющимся болевым синдромом.

В настоящее время наблюдается возобновление интереса к возможности применения для лечения пациентов с острыми болевыми синдромами, в частности при ДП (дорсопатии), метамизола, на протяжении длительного периода времени считавшегося достаточно токсичным,

что ограничивало его применение в клинической практике. Как свидетельствуют результаты опубликованного в конце 2016 г. метаанализа большого числа исследований клинического применения метамизола, препарат обладает мощным противоболевым эффектом, который значительно превосходит таковой у значительного числа нестериоидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при том что обладает хорошей переносимостью и безопасностью [11]. Достоинством препарата является низкий риск развития ульцерогенного и нефротоксического эффекта; его применение в ряде случаев ассоциировано с риском возникновения поражения органов кроветворения, в особенности у пациентов с субклинической, не выявленной ранее патологией.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Для купирования острой боли при ДП наиболее часто применяются НПВП, обладающие высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью. Их применение у большинства больных обеспечивает быстрое купирование болевого синдрома, хотя их применение существенным образом не влияет на риск развития хронического болевого синдрома и дальнейшее течение заболевания. Максимальный эффект наблюдается у пациентов с локальной ДП, носящей преимущественно ноцицептивный характер, тогда как их назначение незначительно влияет на выраженность корешкового болевого синдрома, характеризующегося нейропатическим компонентом. К сожалению, применение НПВП ассоциировано с риском развития нежелательных побочных эффектов. Применение неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го типа связано с повышенным риском поражения слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника. Риск возникновения гастроинтестинальных осложнений выше у больных, перенесших заболевания желудочно-кишечного тракта, одновременно принимающих несколько НПВП и/или ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты, глюкокортикоиды. Кроме того, потенциальными факторами риска кровотечения являются женский пол, курение, злоупотребление алкоголем, инфицированность *H. pylori*.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают значительно меньшим риском ульцерогенного эффекта [12]. Вместе с тем на протяжении последних полутора десятилетий считалось, что применение представителей данной группы препаратов характеризуется существенным повышением риска развития кардиоваскулярных осложнений. Ситуация изменилась в связи с публикацией результатов масштабного исследования PRECISION, в которое были включены более 24 тыс. пациентов, на протяжении более полутора лет принимавших целекоксиб (селективный ингибитор ЦОГ-2), напроксен или ибuproфен [13]. Оказалось, что частота сердечно-сосудистых катастроф (letalный исход, нефатальный инфаркт миокарда и инсульта) существенно не отличалась на фоне приема всех трех препаратов. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие специфического для ингибиторов ЦОГ-2 повышения кар-

диоваскулярного риска, однако проблема осложнений, возникающих вследствие приема НПВП пациентами с ДП, по-прежнему остается значимой. Многочисленные данные свидетельствуют о связанном с их применением риске поражения миокарда, печени, почек, других органов и систем организма [14, 15].

Необходимо также отметить, что серьезную проблему представляют собой попытки многих пациентов самостоятельно выбирать лекарственные препараты, ориентируясь на информацию, полученную не от медицинского персонала, а из средств массовой информации, от знакомых и родственников, выбор режима приема препаратов и их комбинаций, основанный на субъективном предпочтении, но не на реальной оценке клинической ситуации (последнее невозможно вследствие отсутствия медицинской подготовки у большинства пациентов). В этой ситуации создаются условия для возникновения реальной угрозы здоровью, в частности при применении неадекватных дозировок или комбинаций препаратов, необоснованно длительных курсах терапии, при приеме препаратов в «профилактических», по мнению больного, целях.

ЛОКАЛЬНОЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Исходя из сказанного, вполне очевидна необходимость поиска путей обеспечения не только эффективности лечения пациентов с ДА, но и снижения риска развития побочных эффектов проводимого лечения. Одним из них является использование принципов комбинированной терапии, использующей взаимодополняющие эффекты различных препаратов и/или нелекарственных способов терапии. С целью снижения лекарственной нагрузки на организм и обеспечения преимущественно локального действия лекарственных препаратов широко используется способ местной доставки препаратов непосредственно в область поражения. В настоящее время в клинической практике используются лекарственные формы для локального трансдермального введения (ЛЛТВ) опиоидов, препаратов для купирования нейропатического болевого синдрома (антидепрессанты, противоэпилептические средства, реализующие свои эффекты за счет воздействия на потенциалзависимые каналы, ГАМК-рецепторы) и некоторые другие препараты. Наибольшее распространение получили ЛЛТВ НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) [16]. Считается, что степень поступления лекарственного препарата в ткани, а соответственно, и терапевтический эффект определяются как особенностями самого препарата (размер молекулы, ее липофильность и пр.), так и свойствами вещества, обеспечивающего его проникновение в ткани.

На сегодняшний день опубликованы результаты достаточно большого количества клинических исследований, посвященных изучению возможности применения НПВП в виде мазей, кремов и гелей при различных формах суставно-мышечной патологии. Так, продемонстрирована эффективность таких препаратов при лечении пациентов с остеоартритом коленных суставов [17]. В результате исследования было показано, что применение геля оказалось достоверно

более эффективным по сравнению с нанесением на кожу только геля без лекарственного препарата (группа сравнения). Использование лекарственного геля обеспечивало более полное купирование болевого синдрома наряду с расширением функциональных возможностей пациента.

Опубликованы результаты систематизированных обзоров, посвященных анализу имеющихся сведений об эффективности и безопасности ЛЛТВ, содержащих НПВП, в т. ч. ибупрофен, при лечении пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами [18, 19]. Всего были проанализированы данные более 30 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие около 8 тыс. пациентов. Следует отметить, что значительная часть исследований эффективности ЛЛТВ-форм НПВП была выполнена достаточно давно, и методология их проведения не вполне отвечает современным требованиям к исследованиям такого рода. В этой связи полученные результаты не могли быть включены в современные систематизированные обзоры. В частности, это касается ряда наблюдательных исследований, посвященных изучению возможности применения ЛЛТВ ибупрофена. В целом в указанных систематизированных обзорах констатирована высокая эффективность ЛЛТВ у пациентов с хроническими скелетно-мышечными болевыми синдромами. Эффективность такого рода лечения (уменьшение интенсивности боли на 50% по визуально-аналоговой шкале), проводимого на протяжении 6–12 недель, существенным образом не отличалась от таковой, наблюдавшейся при пероральном приеме препаратов, и достоверно превышала эффективность плацебо. Убедительных сведений о преимуществах того или иного препарата выявлено не было. Применение ЛЛТВ оказалось достоверно более безопасным по сравнению с использованием других способов введения препаратов в организм, при этом в первую очередь имело место значительно меньшее число желудочно-кишечных осложнений. Частота локальных побочных эффектов (гиперемия, зуд, отечность в месте нанесения препарата) существенно не отличалась от таковой при использовании плацебо.

Одним из наиболее широко применяемых для лечения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами препаратов из группы НПВП в настоящее время является ибупрофен. Начиная с 1983 г. в Великобритании, а с 1984 г. в США ибупрофен отпускается без рецепта, всего он используется более чем в 80 странах для лечения пациентов с острой болью (травма, дисменорея, цефалгия, зубная боль) [20]. За это время препарат зарекомендовал себя эффективным противоболевым и противовоспалительным средством, обладающим низким ультцерогенным и протромботическим эффектом.

Ибупрофен в виде ЛЛТВ на протяжении около четверти века применяется для лечения пациентов с ревматологическими заболеваниями. Достаточно подробно изучена его способность проникать через неизмененные кожные покровы, особенности распределения в тканях, разработаны методологические основы определения содержания препарата в тканях [21]. Ибупрофен в состоянии в некотором количестве проникать через кожные покровы, более того, при определенных физических и химических усло-

виях (концентрация, pH среды и пр.) он сам может обеспечить поступление через кожные покровы некоторых химических веществ, о чем свидетельствуют результаты экспериментальных исследований [22]. Проницаемость ибuproфена неодинакова для различных слоев кожи (роговой слой, эпидермис и пр.) и в значительной степени зависит от особенностей взаимодействия препарата с характером клеток и межклеточной среды. Вместе с тем для создания терапевтической концентрации препарата в тканях необходимо его применение вместе с веществами, облегчающими его проникновение через кожу. С этой целью широко используется дизопропаноламин [23], входящий в состав лекарственной формы геля Дип Рилиф. Дизопропаноламин обеспечивает создание электрически нейтрального комплекса и глубокое проникновение активной субстанции в ткани-мишени.

Следует также отметить, что в состав препарата Дип Рилиф, а также Дип Хит входит ментол (левоментол), который в условиях эксперимента на здоровых добровольцах вызывал расширение поверхностно расположенных сосудов, облегчая тем самым всасывание ибuproфена [24]. Интересно, что такого эффекта не удалось добиться в модельном эксперименте с фрагментами кожных покровов. Вызывает интерес возможность увеличения всасывания препарата за счет не просто нанесения его на кожные покровы, а втирания. Установлено, что втирание на протяжении 45 с нанесенного на неизмененные кожные покровы геля, содержащего НПВП, сопровождается пятикратным увеличением его содержания в тканях [25]. Вероятно, механическое втирание приводит к обратному повреждению наружных слоев кожных покровов (о чем свидетельствовало двукратное снижение кожного электрического сопротивления), вследствие чего облегчается поступление препарата в ткани. Имеются данные об эффективности ибuproфена в комбинации с методами мануальной терапии при лечении пациентов с мышечно-тоническим синдромом шейной и шейно-грудной локализации [27]. Важным следствием локального применения НПВП является воздействие не только на измененные вследствие остеоартрита хрящевые структуры, но и на мягкие ткани, заболевания (воспаления) которых нередко являются одной из основных причин возникновения и персистирования болевого синдрома [28]. Более того, как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, проведенных *in vitro*, локальное введение НПВП обладает способностью предупреждать гетеротопическую оссификацию [29]. Дальнейшие исследования позволят определить клиническую значимость этого феномена и определить его значимость для практического применения.

Для лечения пациентов с суставно-мышечными болевыми синдромами традиционно широко применяются препараты, оказывающие местное раздражающее действие, проявляющееся умеренными локальной гиперемией и гипертермией. Вероятно, такое воздействие способно оказывать определенный обезболивающий эффект, способствует уменьшению выраженности избыточного напряжения мускулатуры, возникающего в ответ на болевые ощущение, обеспечивает пациенту состояние ком-

форта [30]. Такого рода воздействие оказывает ЛЛТВ Дип Хит, в состав которого входит метилсалцилат, левоментол, терпентинное и эвкалиптовое масла. Имеются сведения о том, что местное нанесение препарата на кожные покровы обладает способностью уменьшать интенсивность болевого синдрома при исходно умеренной его выраженности [31]. Как свидетельствуют результаты систематизированного обзора, локальное прогревание способно оказывать положительный эффект, который достаточно значим при остром болевом синдроме и наблюдается при коротком сроке лечения [32]. В ряде наблюдений выраженность противоболевого эффекта оказывалась сопоставимой с таковой при назначении НПВП или даже превосходила ее. Автор отмечает хорошую переносимость такого рода воздействия, отсутствие существенных побочных эффектов, что делает целесообразным его применение у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями, у которых применение большого количества лекарственных препаратов является нежелательным или противопоказанным.

Накопленные сведения о результатах применения ЛЛТВ НПВП у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами позволили провести корректный мета-анализ имеющихся данных. В один из них вошли результаты 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (всего в них было включено около 1 500 пациентов) [33]. Оказалось, что трансдермальные лекарственные формы были достоверно эффективнее плацебо в отношении купирования болевых синдромов (ОШ – 1,9; 95% ДИ 1,7–2,2). Значение числа больных, которых было необходимо пролечить, чтобы у одного добиться клинически значимого эффекта (снижение интенсивности боли на 50%), составило 4,95 (96% ДИ 3,8–5,9). В трех из подвергнутых анализу исследованиях (включено 764 больных) эффективность локальной терапии не уступала пероральному приему НПВП. Частота как локальных (6%), так и генерализованных (3%) нежелательных побочных эффектов не отличалась у пациентов, получавших лекарственный препарат и плацебо. Также не было выявлено значимых различий количества пациентов, вынужденных отказаться от лечения вследствие возникновения побочных эффектов.

Местное применение НПВП в настоящее время считается обоснованной альтернативой системному введению препаратов у пациентов с острым болевым синдромом [34]. Как отмечают авторы обзора, такое лечение оказывается эффективным не только у пациентов с локальной травмой, остеоартритом, но и с сочетанным болевым синдромом, характеризующимся сочетанием признаков как ноцицептивной, так и нейропатической боли, например в дебюте опоясывающего герпеса. Также считается, что локальное введение НПВП обоснованно и у пациентов с локальными ноцицептивными и нейропатическими болевыми синдромами, имеющими хроническое течение (хроническая боль) [35]. В каждой конкретной ситуации осуществляется выбор необходимой комбинации препаратов, и целью применения ЛЛТВ-форм НПВП является снижение суммарной дозы системного введения препаратов и повышение эффектив-

ности терапии. Применение ЛЛТВ-форм НПВП (гель, крем, пластиры), в частности ибuproфена, оказывается значительно безопаснее других форм введения препарата, что делает обоснованным его применение у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек, печени, высоким кардиоваскулярным и гастроинтестинальным риском [36]. В настоящее время трансдермальные лекарственные средства, содержащие НПВП, широко используются для лечения пациентов с остеоартритом и другими суставно-мышечными синдромами, в частности с ДА.

Таким образом, имеющиеся сведения о клинической эффективности препаратов Дип Рилиф и Дип Хит позволяют рассматривать их в качестве достаточно эффективных средств для лечения пациентов с локальными скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с ДА. Максимальный эффект может быть достигнут у пациентов

с острым болевым синдромом легкой или умеренной выраженности, когда препараты могут быть использованы в качестве монотерапии. Наличие интенсивного болевого синдрома требует применения препаратов Дип Рилиф и Дип Хит в качестве дополнительной терапии, задачей которой является не только уменьшение интенсивности боли, но и снижение потребности в системном введении НПВП. Последнее имеет особое значение у пациентов с коморбидными состояниями, в первую очередь заболеванием желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензией, атеросклеротическим поражением различных сосудистых систем. В этой связи следует отметить целесообразность их применения у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих целым рядом заболеваний и нуждающихся в постоянном применении значительного количества лекарственных препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Sivasubramaniam V, Patel H, Ozdemir B, et al. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study. *BMJ Open*. 2015;5:e009011. doi:10.1136/bmjopen-2015-009011.
2. Vos T, Flaxman A, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2163–96.
3. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(3): 247–265. (Nasonov E.L., Yahno N.N., Karateev A.E. i soavt. Obschie printsimpiy lecheniya skeletno-myshchinoi bolei: mezhdistsiplinarniy konsenkus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54(3): 247–265 [In Russ])
4. Wong J, Cote P, Sutton D, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017; 21(2): 201–216. doi: 10.1002/ejp.931.
5. Баранцевич Е.Р., Андреев В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Врач*. 2012; 11: 13–19. (Baranzevich E.R., Andreev V. Vozmozhnosti lechenija chronicheskoy boli pri pojasnichno-krestcovoj radikulopati. *Vrach*. 2012; 11: 13–19 [In Russ]).
6. Барулин А.Е., Курушина О.В., Пучков А.Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология,нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):38–42. DOI:10.14412/2074-2711-2014-3-38-42 (For citation: Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Combination treatment for acute non-specific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):38–42. [In Russ]).
7. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010 – 272 с. (Esin R.G., Esin O.R., Ahmadeeva G.D., Salihova G.V. Bol' v spine. Kazan'. Kazanskij poligrafkombinat. 2010 – 272 s. [In Russ]).
8. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 478–491.
9. Roberts E, Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 552–559. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914.
10. Saragiotti B, Machado G, Ferreira M, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 7;(6):CD012230. doi: 10.1002/14651858.CD012230.
11. Kötter T, da Costa B, Fässler M, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4): e0122918. doi:10.1371/journal.pone.0122918.
12. Yang M, Wang H-T, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: 40: P15-12576. DOI: 10.1097/MD.00000000000001592.
13. Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016; 375(26): 2519–29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
14. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4857.
15. Moore N, Pollack C, Butkrait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1061–1075. doi: 10.2147/TCRM.S79135.
16. Trimble J, Light B. Effect of Penetration Enhancers on the Percutaneous Delivery of Pain Management Actives. *Int J Pharm Compd*. 2016; 20(3): 250–256.
17. Rother M, Conaghan P. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. *J Rheumatol*. 2013; 40(10): 1742–8. doi: 10.3899/jrheum.130192.
18. Derry S, Moore A, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD007400. doi:10.1002/14651858.CD007400.pub2.
19. Derry S, Conaghan P, Da Silva J. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
20. Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013 Jan;(178):9-20. doi: 10.1111/ijcp.12055.
21. Patel A, Bell M, O'Connor C, et al. Delivery of ibuprofen to the skin. *Int J Pharm*. 2013; 457(1): 9–13. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.019.
22. Al-Saaid SM. Transdermal self-permeation enhancement of ibuprofen. *J Control Release*. 2004; 100(2): 199––209.
23. Gee CM, Watkinson AC, Nicolazzo JA, Finnin BC. The effect of formulation excipients on the penetration and lateral diffusion of ibuprofen on and within the stratum corneum following topi-
- cal application to humans. *J Pharm Sci*. 2014; 103(3): 909–19. doi: 10.1002/jps.23850.
24. Brain K, Green D, Dykes P, et al. The role of menthol in skin penetration from topical formulations of ibuprofen 5% *in vivo*. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; 19(1): 17–21. DOI: 10.1159/000089139.
25. Hasler-Nguyen N, Fotopoulos G. Effect of rubbing on the *in vitro* skin permeation of diclofenac-diethylamine 1,16% gel. *BMC Res Notes*. 2012 Jun 21;5:321. doi: 10.1186/1756-0500-5-321.
26. Saino V, Monti D, Burgalassi S, et al. Optimization of skin permeation and distribution of ibuprofen by using nanostructures (coagels) based on alkyl vitamin C derivatives. *Eur J Pharm Biopharm*. 2010 Nov; 76(3):443–9. doi: 10.1016/j.ejpb.2010.08.004.
27. Dostál C, Pavelka K, Lewit K. Ibuprofen in the treatment of the cervicocranial syndrome in combination with manipulative therapy. *Fysiatr Revmatol Vestn*. 1978; 56(5): 258–63.
28. Barkin RL. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther*. 2015; 22(5): 388–407. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd.
29. Rivera JC, Hsu JR, Noel SP, et al. Locally Delivered Nonsteroidal Antiinflammatory Drug: A Potential Option for Heterotopic Ossification Prevention. *Clin Transl Sci*. 2015; 8(5): 591–3. doi: 10.1111/cts.12300.
30. Malanga G, Yan N, Stark J. Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgrad Med*. 2015; 127(1): 57–65. DOI: 10.1080/00325481.2015.992719.
31. Collins A, Notarianni L, Ring E, Seed M. Some observations on the pharmacology of 'deep-heat', a topical rubifacient. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43(3): 411–5.
32. McIntosh G, Hall H. Low back pain (acute). *Clinical Evidence* 2008; 10: 1102–1127.
33. Mason L, Moore A, Edwards J, Derry S. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Musculoskelet Disord*. 2004; 5: 28. doi: 10.1186/1471-2474-5-28.
34. McCarberg B, D'Arcy Y. Options in topical therapies in the management of patients with acute pain. *Postgrad Med*. 2013; 125(4 Suppl 1): 19–24. DOI: 10.1080/00325481.2013.1110567011.
35. Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad Med*. 2013; 125(4 Suppl 1): 25–33. DOI: 10.1080/00325481.2013.1110567111.
36. Böhme K, Heckes B, Thomitzek K. Application of a seven-day buprenorphine transdermal patch in multimorbid patients on long-term ibuprofen or diclofenac. *MMW Fortschr Med*. 2011; 152 Suppl 4: 125–32.

БОЛИТ?

Ментолатум
ДИП РИЛИФ гель

ПОМОЩЬ
ПРИ ОСТРЫХ
И ХРОНИЧЕСКИХ
БОЛЯХ В СПИНЕ,
ПОЯСНИЦЕ,
СУСТАВАХ И МЫШЦАХ.



*Журнал «Научно-практическая ревматология»,
2006г., Денисов Л.Н.



Больше информации на сайте deepprelief.ru

РЕКЛАМА

DMR.DR.17.05.01 РУП №013180/01

 Delta Medical

За дополнительной информацией обращайтесь по телефону: +7(495) 981 53 54, www.delta-medical.ru

И М Е Ю Т С Я П Р О Т И В О П О К А З А Н И Я
К ПРИМЕНЕНИЮ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

БОЛЬ В ПЛЕЧЕ И ШЕЕ:

МЕДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Проблема боли в плече и шее является широко распространенной и социально значимой. В данной статье предпринята попытка объединения и классификации основных причин возникновения боли и нарушения функции в шейно-плечевой области, а также представлена тактика дифференцированного подхода к лечению больных с шейно-плечевым синдромом.

Ключевые слова: шейно-плечевой синдром, боль в шее, боль в плече-лопаточной области, артроз плечевого сустава, лечение, профилактика, препараты, снижающие резорбцию костной ткани, Кальцемин.

L.N. DOLGOVA, MD, I.G. KRASIVINA, MD.

Railway Clinical Hospital at the Yaroslavl Station of JSCo "RZD", Yaroslavl State Medical University

SHOULDER AND NECK PAIN: INTERDISCIPLINARY ASPECTS OF TREATMENT

Shoulder and neck pain syndrome is a widespread and socially significant problem. In this article the authors make an attempt to combine and classify the main causes of the onset of pain and impairment of function in the cervico-brachial region, and present the tactics of a differentiated approach to the treatment of patients with cervico-brachial syndrome.

Keywords: neck and shoulder syndrome, neck pain, scapulohumeral pain, shoulder joint arthrosis, treatment, prevention, bone resorption inhibitors, Calcemim.

Боль и дисфункция в плече и шее является распространенной причиной обращения за амбулаторной помощью. Данная комплексная проблема на этапе первого контакта с пациентом часто обозначается именно таким обобщающим понятием («боль в шее», «боль в плече-лопаточной области» и т. п.) в связи с разнообразием этиологических факторов и патогенетических механизмов формирования болевого синдрома, дифференциальный диагноз между которыми требует не только времени, но и специальных знаний. Столь тесное взаимопроникновение симптоматики, связанной с поражением шейного отдела позвоночника и структур плечевого пояса, может быть связано с единством их эмбриогенеза из мезенхимальных стволовых клеток нервного гребня [1]. Тактика ведения пациента с болью и нарушением функции плеча и шеи предполагает участие невролога, ревматолога, терапевта, ортопеда-травматолога, нейрохирурга и других специалистов [2].

Жалобы на боль в руке, шее и/или плече являются одной из частых причин обращения к врачу общей практики: более одной трети взрослых голландцев сообщили о них в 2012 г., при этом более 10% дней временной нетрудоспособности было связано с нетравматическим поражением шейно-плечевой области. С учетом социальной значимости проблемы в конце 2012 г. в Дании было опубликовано многопрофильное руководство с рекомендациями по рациональным диагностическим и терапевтическим вмешательствам. Был расширен перечень специфических расстройств зоны руки, плеча и шеи до 36 диагностических категорий. Подчеркивалась необходимость междисциплинарного сотрудничества для более раннего установления точного топического диагноза и получения больным целенаправленного вида лечения [3]. Боль в области плечевого сустава, ассоциированная с

патологией его мягких тканей, по данным нескольких популяционных исследований, встречается у 4–7% взрослого населения, распространенность ее увеличивается с возрастом от 3–4% в период 40–44 лет до 15–20% в когорте 60–70 лет [4, 5]. В многоцентровом эпидемиологическом исследовании, охватившем более 12 тыс. работающих взрослых в 18 странах мира, генерализованную боль в плече и шее за предшествующий месяц отмечали 40,7%, а в течение последних 12 мес. – 35,1% участников. Распространенность боли, четко локализованной в плече или шее, была существенно ниже – 5,6%, в частности, боль, ограниченная только областью плеча, встречалась в 1,2% случаев [6]. Широкомасштабное эпидемиологическое исследование 2005 г. в США выявило рост числа больных остеоартритом с 21 млн в 1995 г. до 27 млн, а также сохранение преобладания синдромов болей в пояснице (59 млн) и шее (более 30 млн) в структуре всей ревматологической патологии [7].

Попытка объединения и классификации основных причин возникновения боли и нарушения функции в шейно-плечевой области представлена в таблице.

Дегенеративно-дистрофические изменения костных и хрящевых структур (тел позвонков, межпозвонковых дисков, дугоотростчатых, ключично-акромиальных, плечевых суставов, фасций, мышц, сухожилий, связок) играют важнейшую роль в формировании хронической боли в шее и плече. В частности, шейный фасет-синдром в США был причиной 40–50% обращений по поводу хронической боли в шее, в то время как дисковенные боли объясняли 20% жалоб [8]. Межпозвонковые суставы представляют собой классические синовиальные суставы с поверхностью, покрытыми суставным гиалиновым хрящом, с суставной капсулой, ограничивающей содержащуюся в их полости синовиальную жидкость [9]. Дегенеративные

изменения шейного отдела позвоночника могут развиваться уже с 25–30 лет, что может быть связано с врожденными аномалиями, гипермобильностью позвоночных сегментов, травматизацией, рабочей позой с длительным наклоном головы, подъемом плеча, избыточной активностью трапециевидной мышцы и разгибателей предплечья, статическим положением запястья [10, 11]. Первичный спондилоартроз занимает второе место среди причин нарушения трудоспособности людей старше 50 лет [12].

Лечение патологии шейного отдела позвоночника и плечевого пояса является комплексной мультидисциплинарной проблемой. Медикаментозное лечение предусматривает внутримышечное введение НПВП (диклофенак, кеторолак, индометацин), анальгетиков (трамадол, метамизол натрия), эфира алкиламинов (дифенгидрамин)

Артроз ключично-акромиального сустава является одной из частых причин предъявления пациентом неспецифических жалоб на боль в плече, шее и даже в руке, ограничивающих подвижность плечевого сустава [13]. Физическое обследование для уточнения данной локализации боли предполагает пальпацию проекции сочленения при максимальном отведении плеча и является решающим для постановки диагноза, в то время как рентгенологическое исследование следует использовать как дополнительный метод [14]. Ключично-акромиальный

артроз чаще развивается у лиц, занятых работой, сопряженной с подъемом грузов выше уровня плеча, длительным выполнением движений в положении рук над головой. Наличие ключично-акромиального артроза может сочетаться, а при выраженном остеофитозе акромиона и сочленового дистального конца ключицы может стать причиной повреждения ротаторной манжеты плеча, что следует учитывать в планировании хирургической коррекции и реабилитационных мероприятий [15–17].

Артроз плечевого сустава чаще развивается вторично, на фоне хронических первично воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты) или после травм, в частности переломов, в т. ч. и остеопоротических. У 766 норвежских больных, предъявлявших жалобы на боль в плече, наиболее распространенными диагнозами были субакромиальный синдром (36%), миалгия (17%) и адгезивный капсулит (11%). Первичный артроз плечевого сустава в данном исследовании встречался всего в 4% случаев и только у лиц старше 60 лет, при этом не имелось гендерных различий [18]. В данной возрастной группе не следует забывать о такой социально значимой проблеме, как остеопороз. Проксимальный отдел плечевой кости становится особенно уязвимым в самой старшей возрастной группе. Анализ эпидемиологии остеопоротических переломов у жителей г. Первоуральска определил частоту новых случаев переломов данной локализации, составившую 169,8 на 100 тыс. населения при медиане возраста 70 лет [19, 20]. По сравнению с первичным посттравматический остеоартроз в исходе переломов проксимального отдела пле-

Таблица. Этиопатогенетическая классификация основных причин боли и дисфункции в шее и плече

Этиопатогенез	Клинические варианты	Особенности
Дегенеративно-дистрофические процессы	Сpondилез Артроз дугоотростчатых суставов Ключично-акромиальный артроз Артроз плечевого сустава	Длительное латентное развитие; механический ритм возникновения боли; постепенное прогрессирование ограничения подвижности
Мышечно-дистонические и дискоординационные процессы	Тендиниты мышц ротаторной манжеты плеча и/или бицепса Субакромиальный (импинджмент) синдром Кальцифицирующий тендинит Фиброз капсулы плечевого сустава (адгезивный/ретрактильный капсулит)	Анамнестическая связь с длительным статическим перенапряжением, неудобной рабочей позой, механической перегрузкой; боль при определенных активных движениях; уменьшение боли при пассивных движениях
Нарушения иннервации	Радикулярные шейные синдромы Плекситы: шейный, плечевой Нейропатии: надлопаточная, подмышечная и др. Постинсультная периартропатия	Острое возникновение боли; эмоциональная окраска боли («жгучие», «стреляющие» и т.п.); изменения чувствительности (гипо-, гипер-, парастезии)
Первичное воспаление	Спондилит Спондилодисцит Артрит плечевого сустава Пирофосфатная артрапатия	Воспалительный ритм болей; диффузный разлитой характер боли; ограничение как активных, так и пассивных движений
Травма	Переломы Разрывы связок и сухожилий Отрыв суставной губы (дефект Банкарта)	Остро возникающая боль и выраженное нарушение/прекращение функции, анамнестически связанное с травмой
Метаболические нарушения	Остеопороз/остеопения/остеомаляция Хондромаляция/хондрокальциноз Эндокринные артрапатии/периартрапатии	Очень длительный латентный период; проявление симптоматики на этапе развития осложнений (остеопоротических переломов и т. п.)

чевой кости формируется в 17–60% случаев при консервативном ведении больных [21].

Остеопоротические переломы плеча относятся к группе, получившей объединенное название больших переломов вне локализаций бедра и позвоночника («non-hip, non-vertebral (NHN) fractures»). В проспективном исследовании, охватившем более 50 тыс. женщин постменопаузального возраста, частота NHNV составила 26% против 10% вертебральных переломов и 7% – переломов шейки бедра. Отмечены серьезные нарушения качества жизни пациенток после таких переломов – снижение характеристик физического функционирования по шкалам SF-36 было также статистически значимо как и после переломов позвоночника [22].

Поражения околосуставных мягких тканей области плечевого сустава являются, пожалуй, наиболее дискуссионной в отношении терминологии и дифференциальной диагностики группой патологических состояний, объединяемых жалобами на боль и дисфункцию в шейно-плечевой области. Несмотря на преобладание морфологических признаков дегенеративно-дистрофических процессов в сухожилиях, их синовиальных влагалищах, связках, капсule плечевого сустава, предпочтение отдается названиям «воспалительной» генерации [4, 23–25]. Столь распространенный некогда термин, как «плече-лопаточный периартрит», в современных условиях требует более четкой дифференцировки на конкретные варианты, из которых в Международной классификации болезней X пересмотра фигурируют: адгезивный капсулит плеча (M75.0), синдром сдавления ротатора плеча (M75.1), тендинит двуглавой мышцы (M75.2), кальцифицирующий тендинит плеча (M75.3), синдром удара плеча (M75.4), бурсит плеча (M75.5). Данной классификации рекомендуется придерживаться стандарт первичной медико-санитарной помощи при бурсите плечевого сустава и (или) плече-лопаточном периартрите на амбулаторном этапе (Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. №1246н). Диагностический алгоритм болевого синдрома плеча подробно разработан в многочисленных отечественных и зарубежных трудах, подчеркивающих мультидисциплинарный характер проблемы [2, 23, 25–29]. Значение максимально точной топической диагностики для выбора целенаправленной терапии трудно переоценить. В проспективном когортном исследовании, включившем 682 пациента с болями в руке, плече и шее, была прослежена динамика боли и нетрудоспособности от момента первого эпизода обращения к врачу общей практики. Установление точного топического диагноза поражения области плеча и шеи способствовало более быстрому достижению эффекта лечения: восстановление функции плеча и/или руки в течение 6 мес. отмечалось в 62% случаев против 51% при установлении неспецифического диагноза [30]. Дальнейшее наблюдение за этой когортой продемонстрировало, что быстрое восстановление функций отмечалось у 67,6%, умеренное – у 23,6%, но у 8,8% больных длительно сохранялась симптоматика и была констатирована инвалидизация [31]. Из 96 корейских пациентов, амбулаторно обследованных перед направле-

нием на хирургическую коррекцию шейного отдела позвоночника в 2008–2009 гг., боли в плече и шее были сопряжены с шейным спондилезом у 81 больного (84,2%), а у 15 (15,8%) пациентов оказались связанными с нераспознанными заболеваниями плеча, соответственно, оперативное вмешательство у них было отменено. Рентгенологические признаки поражения костных структур позвоночника при этом выявлялись у всех обследованных, но уровень поражения был различным: в подгруппе шейного спондилеза преобладали дегенеративные изменения в области C₅₋₆ и C₆₋₇, а в подгруппе заболеваний плеча – C₄₋₅ и C₅₋₆. Как следует из представленных данных, наиболее сложной в тактическом отношении когортой пациентов являются люди с наличием спондилеза C₅₋₆. С целью дифференциальной диагностики авторы применяли клинические тесты Нира (theNeer'stest), Хоукинса (theHawkins'test) и Джоуба (theJobe'stest) для выделения патологии плеча и пробы Спарлинга (Spurling'stest) и Бэкли (theBakody'stest) для верификации собственно шейного спондилеза [32].

Для достижения более быстрого и стойкого эффекта НПВП целесообразно назначать миорелаксанты – препараты, снижающие тонус поперечно-полосатых мышц и обладающие стойким анальгезирующим эффектом

Тест для выявления чрезмерного столкновения акромиального отростка лопатки и головки плечевой кости, а также термин «субакромиальный импинджмент-синдром» и его классификация предложены Чарльзом Ниром в 1972 г. и не утратили своего значения до настоящего времени [27]. Техника выполнения теста: исследователь одной рукой фиксирует лопатку, а другой – поднимает вытянутую руку пациента под углом, средним между передним сгибанием и отведением, что приводит к пассивному сдавлению структур под передней частью акромиона. Боль при выполнении этого движения свидетельствует о субакромиальном бурсите. Тест Хоукинса: при сгибании руки пациента под углом 90° в локтевом и плечевом суставах производится дополнительная внутренняя ротация в плечевом суставе путем форсированного давления на локтевой сустав снизу. Появление боли в этот момент свидетельствует о поражении субакромиальных структур. Тест Джоуба (или тест «падающей руки») – в положении больного сидя или стоя при разогнутых предплечьях, врач оказывает сопротивление установке рук в положение отведения 90° и горизонтального сгибания 30°, что при положительном teste вызывает боль и свидетельствует о поражении сухожилия надостной мышцы. Именно оно является наиболее ранимой структурой вращающей манжеты плеча. Надостная мышца стабилизирует головку плеча при его отведении под действием мощной дельтовидной мышцы. В ряде случаев пациент не может удерживать руку, отведенную на 90°, даже против силы тяжести, отсюда и второе название теста – «положительный симптом падающей руки». Дополнительно в данном teste можно использовать внутреннюю ротацию (поворот пер-

вого пальца вниз) для уточнения повреждения верхней порции вращающей манжеты плеча либо наружную ротацию (поворот большого пальца вверх) для оценки состояния передней порции [27]. Чувствительность тестов Нира и Хоукинса, подтвержденная артроскопическим исследованием у 48 человек, составила 95,6% [33]. Метаанализ подобных исследований, объединивший 1684 пациента с болью в плече, выявил, что тесты Хоукинса и Нира характеризуются большей чувствительностью (0,69–0,78), чем специфичностью (0,57–0,62), то есть могут быть более полезными для исключения субакромиального синдрома. Так, отрицательный тест Нира снижает вероятность последнего с 45% до 14%. Тест Джоуба (или тест падающей руки), напротив, имеет более высокую специфичность (0,92–0,97), чем чувствительность (0,21–0,42), соответственно, он более полезен для подтверждения импинджмент-синдрома [34].

Лечение патологии шейного отдела позвоночника и плечевого пояса является комплексной мультидисциплинарной проблемой. В соответствии с Приказом МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. №1246н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при бурсите плечевого сустава и (или) плече-лопаточном периартрите» первичный прием пациентов с плече-лопаточным периартритом должен проводиться врачом травматологом-ортопедом и неврологом, повторный – врачом травматологом-ортопедом. Медикаментозное лечение предусматривает внутримышечное введение НПВП (диклофенак, кеторолак, индометацин), анальгетиков (трамадол, метамизол натрия), эфира алкиламинов (дифенгидрамин – Димедрол). Методы профилактики, лечения и реабилитации включают терапевтическую аспирацию содержимого сустава, электрофорез лекарственных препаратов, воздействие магнитными полями, ЛФК и массаж. Тактика ведения пациентов зависит от характера и длительности болевого синдрома [35].

В период острой боли обязательно требуется назначение НПВП. Рекомендуется начинать с более безопасных лекарственных средств короткого действия в минимально эффективной дозе [35]. Препаратором выбора для купирования острой выраженной боли является кеторолак, хотя его применение возможно и при хроническом болевом синдроме у больных с остеохондрозом, плече-лопаточным периартритом, остеоартрозом, ревматоидном артите. В дозе 30 мг обезболивающее действие кеторолака превосходит действие 650 мг ацетилсалициловой кислоты, 400 мг ибuproфена, 50 мг диклофенака, 250 мг напроксена. При внутримышечном введении данная дозировка кеторолака сопоставима с 10–12 мг морфина или 50 мг меперидина [37]. В практике хорошо зарекомендовал себя лорноксикам – оксикам с коротким периодом полувыведения (3–4 ч), обладающий выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием в сочетании с низким риском развития нежелательных явлений за счет одновременного снижения активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2 [25, 38]. Свою терапевтическую нишу в лечении пациентов с болью в спине заняли нимесулид и мелоксикам [39].

В исследовании сравнительной эффективности целекоксиба (100 мг дважды в день) и лоркапрофена (60 мг 3 раза в день) на протяжении 1–2 нед. у 70 пациентов с адгезивным капсулитом доказано, что целекоксиб сопоставим с лоркапрофеном по анальгетическому эффекту и преобладает по снижению ночной боли. Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) статистически значимо снижалась в обоих группах ($n = 37$ и $n = 33$). Процент пациентов, у которых уменьшилась ночная боль, был статистически выше в группе целекоксиба (71,4%) по сравнению с группой лоркапрофена (36,8%) [40].

Для достижения более быстрого и стойкого эффекта НПВП целесообразно назначать миорелаксанты – препараты, снижающие тонус поперечно-полосатых мышц и обладающие стойким анальгезирующим эффектом [41].

У пациентов с преобладающей клиникой дегенеративно-дистрофических процессов в шее и спине целесообразно назначение хондропротекторов уже на первых этапах лечения. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) предлагает алгоритм ведения больных остеоартрозом, в котором подчеркивается осторожный подход к применению НПВП и эффективность медленнодействующих средств – хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА). ГА необходим для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гликозаминогликаны, гиалуронат и протеогликаны, ХС – для формирования протеогликанов суставного хряща [42]. Совместное применение ХС и ГА гидрохлорида (ГАХ) увеличивает продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии [43].

Распространенным, безопасным и эффективным методом лечения патологии шеи и плеча является локальное введение лекарственных препаратов. Препаратами выбора в этом направлении стали глюкокортикоиды (ГКС). При повреждении вращательной манжеты плеча 69 пациентам вводили 20 мг триамцинолона ацетонида однократно субакромиально. Лучшие результаты лечения получены у больных с четкими ультрасонографическими данными субакромиального бурсита [43]. Сравнение изолированного введения ГКС и сочетания их с местными анестетиками продемонстрировало более быстрое купирование боли при комбинированной терапии у 92 пациентов с адгезивным капсулитом [45].

У пациентов с преобладающей клиникой дегенеративно-дистрофических процессов в шее и спине целесообразно назначение хондропротекторов уже на первых этапах лечения

При импинджмент-синдроме с признаками тендинита ротаторной манжеты и субакромиального бурсита по данным МРТ у 40 пациентов сравнили эффективность локального введения теноксикама (по 20 мг трижды с интервалом в неделю) и метилпреднизолона ацетата (40 мг однократно). Оценивали динамику боли по ВАШ,

объем движений в плечевом суставе исходно, через 6 нед. лечения и через год. Было подтверждено, что субакромиальное введение теноксикама и стероидов может успешно применяться в лечении пациентов с импинджмент-синдромом [46].

Имеются данные об эффективности локальной терапии больных с субакромиальным бурситом блокаторами интерлейкина-1b. В рандомизированном открытом исследовании оценивали эффективность 160 мг рилонацепта ($n = 20$) и 80 мг триамцинолона ацетонида с местным анестетиком ($n = 13$). В обеих группах было достигнуто статистически значимое уменьшение боли через 4 нед., более выраженное в группе триамцинолона ($p = 0,044$). С учетом высокой частоты эпизодов диареи и головной боли триамцинолон продемонстрировал некоторые преимущества по сравнению с рилонацептом для лечения больных с субакромиальным бурситом [47].

Для профилактики и лечения потери костной ткани, восстановления ее структуры и качества рекомендуют использовать препараты, снижающие резорбцию кости, способствующие ее формированию, минерализации костного каркаса, синтезу коллагена, а также восполняющие дефицит потребления остеотропных микроэлементов

Изучение эффективности и безопасности инъекций Траумеля расширило существующую доказательную базу консервативного лечения больных с синдромом вращательной манжеты и/или бурситом плеча. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом 16-недельном плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность и безопасность трехкратного еженедельного введения 2 мл Траумеля в сравнении с 8 мг дексаметазона и плацебо (физиологический раствор). 160 пациентов были рандомизированы на группы «Траумель», «дексаметазон», «плацебо» в соотношении 2 : 2 : 1. Диагнозом исключения был кальцифицирующий тендинит. Все субакромиальные инъекции проводились под ультрасонографическим контролем по единой методике. Разрешалось применение парацетамола (ацетаминофена). Первой конечной точкой в оценке боли была ВАШ, а также учитывался объем движений (отведение – ротация) на 22-й день. Клиническая эффективность была оценена как аналогичная Траумеля по сравнению с дексаметазоном [48].

Инъекции в фасеточные суставы – распространенный и безопасный метод лечения боли в спине при фасеточной артропатии. В США данный способ интервенции занимает второе место среди всех вмешательств, выполняемых для купирования боли [49]. Однако, несмотря на эффективность и надежность, изредка могут встречаться осложнения пункций фасеточных суставов, в том числе и жизнеопасные. При проведении диагностической пункции фасеточных суставов C6–C7 билатерально у мужчины 36 лет через 1–2 мин после введения местного анестети-

ка справа появилось плохое самочувствие, беспокойство, двусторонние парестезии в конечностях, грудной клетки, верхней части живота. При объективном обследовании выявлен дефицит чувствительности без двигательных нарушений, сохранявшийся 35–40 мин. Следовательно, блокады фасеточных суставов должны проводиться только при наличии готового к работе реанимационного оборудования и персонал, проводящий интервенционные процедуры, должен быть обучен реанимационным мероприятиям [50].

Систематический обзор информации по эпидуральному введению местных анестетиков с/без ГКС позволил определить II уровень доказательности для эффективности и безопасности интерламинарных манипуляций при дисковенной боли без фасеточной артропатии, грыжах дисков шейного отдела позвоночника [50].

В исследовании Н.А. Хитрова у 33 больных (29 женщин, 4 мужчины), получавших локальную терапию по поводу боли в плече (лекарственный электрофорез с перифокальным депонированием препаратов – анестетиков и 50 мг гидрокортизона), в ряде случаев при рентгенологическом исследовании наблюдался регионарный остеопороз и/или кистовидная перестройка костной ткани в области большого бугорка плечевой кости [51].

Для профилактики и лечения потери костной ткани, восстановления ее структуры и качества рекомендуют использовать препараты, снижающие резорбцию кости, способствующие ее формированию, минерализации костного каркаса, синтезу коллагена, а также восполняющие дефицит потребления остеотропных микроэлементов [52]. Одним из таких лекарственных препаратов, является Кальцемин (АО «Байер», Россия), содержащий 250 мг кальция (в виде цитрата и карбоната), 50 МЕ витамина D (колекальциферола), 2 мг цинка (в виде оксида), 0,5 мг меди (в виде оксида), 0,5 мг марганца (в виде сульфата марганца), 50 мкг бора (в виде натрия бората). Медь, марганец, цинк, будучи ко-факторами ферментов, ответственных за синтез коллагена и гликозаминогликанов, непосредственно участвуют в синтезе костного матрикса. 30% цинка всего организма содержится в костной ткани, поэтому его дефицит может приводить к дефектам ее развития. Медь, являясь кофактором для лизилоксидазы, обеспечивает межмолекулярную связь коллагена и эластина, участвует в образовании коллагена, минерализации скелета. Марганец принимает непосредственное участие в образовании костной и соединительной ткани, его дефицит приводит к повышенной хрупкости костной ткани. Бор непосредственно влияет на метаболизм витамина D, уменьшает риск развития холекальциферола, подавляет избыточную активность паратиреоидного гормона, регулирующего обмен кальция, фосфора, магния. В двухлетнем клиническом исследовании P.D. Saltman у женщин в постменопаузальном периоде было определено повышение минеральной плотности костной ткани в случае сочетанного назначения кальция, меди и марганца и снижение данного показателя у пациенток, принимавших только кальций, или только микроэлементы, или только плацебо [53].

КАЛЬЦЕМИН АДВАНС

ОСТАНОВИТЕ ВОЗРАСТНУЮ ПОТЕРЮ КАЛЬЦИЯ¹

Кальцемин Адванс – препарат кальция с остеотропными минералами для синтеза **КОЛЛАГЕНОВОГО МАТРИКСА**, который удерживает кальций в костной ткани²



Кальцемин Адванс
Останавливает потерю кальция¹.
Сохраняет прочность костей.

Кальцемин[®] Адванс. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза – у женщин в период менопаузы (естественной и хирургической); у лиц, длительно принимающих глюкокортикоиды и иммуносупрессанты; терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: для улучшения консолидации травматических переломов; для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков. Способ применения и дозы: принимать во время еды, комплексная терапия остеопороза – по 1 таблетке 2 раза в день, профилактика остеопороза – по 1 таблетке в день; длительность лечения определяется врачом индивидуально. Средняя продолжительность курса для профилактики – 2 месяца; при лечении остеопороза – 3 месяца. Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: для улучшения консолидации травматических переломов – по 1 таблетке в день; продолжительность лечения – 4–6 недель. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков с 12 лет – по 1 таблетке в день. Средняя продолжительность лечения – 4–6 недель. Побочное действие: тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор, гиперкальциемия и гиперкальциурия, аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивница). Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина D, гиперкальциемия и гиперкальциурия, тяжелая почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, нефролитаз, активная форма туберкулеза, саркоидоз, детский возраст (до 12 лет); аллергическая реакция на арахисовое масло и сою, так как в состав препарата входит сои полисахарид. С осторожностью: почечная недостаточность. Применение в период беременности и грудного вскармливания: согласовать с врачом. Суточная доза не должна превышать 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D₃, так как гиперкальциемия может вызывать дефекты мышечного и физического развития ребенка. У кормящих женщин следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты проникают в грудное молоко. Это следует иметь в виду при дополнительном назначении кальция и витамина D3 ребенку. Особые указания: доза не должна превышать указанную в инструкции. Рег. номер: П №015747/01, инструкция к применению от 04.07.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рибинская ул., д. 18, стр. 2. LRU.MKTCC.04.2017.1745

¹ Никитинская О. А. Опыт применения препарата Кальцемин Адванс у женщин в постменопаузе с остеопорозом // Медицинский совет, 2009. № 3. С. 54–57. ² Громова О. А., Торшин И. Ю., Демидов В. И. с соавт. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия // Русский медицинский журнал, 2016, № 15. С. 1009–1017.



Состав лекарственного препарата Кальцемин Адванс дополнен магнием (40 мг магния оксида) и более высоким содержанием остальных микроэлементов (500 мг кальция в виде цитрата или карбоната, 200 МЕ витамина D3 (колекальциферола), 7,5 мг цинка (в виде оксида), 1 мг меди (в виде оксида), 1,8 мг марганца (в виде сульфата марганца), 250 мкг бора (в виде натрия бората). Длительное, на протяжении года, назначение Кальцемина Адванс женщинам с остеопенией зафиксировало поддержание минеральной плотности костной ткани [54].

Одним из направлений медикаментозной метаболической терапии является стимуляция коллагенообразования. Доказано, что синтез коллагена ускоряется под воздействием препаратов кальция в комбинации с рядом остеотропных микроэлементов

Оценка клинической эффективности препарата Кальцемин проведена в комплексной программе реабилитации больных с дорсалгией в возрасте 56–65 лет. Основной причиной болевого синдрома длительностью от 9 до 14 лет у 52 пациентов явилось дегенеративное поражение межпозвоночных дисков. По данным рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии позвоночника, наряду с признаками дегенеративного поражения МПД, были выявлены реактивные изменения в телах позвонков (субхондральный остеосклероз, остеофитоз) и остеоартроз фасеточных суставов. У 8 женщин старше 59 лет отмечались признаки остеопороза. Больным основной группы (15 женщин, 12 мужчин) в составе комплексной программы реабилитации дважды в день назначался препарат Кальцемин на протяжении 5 нед. с последующим снижением дозы препарата вдвое еще на 8 нед. Оценка результатов проводилась через 6 и 12 мес. после курса реабилитации. Клинические эффекты (уменьшение болевого синдрома, увеличение объема движений, повышение общей активности) оказались позитивными и сопоставимыми в основной и группе сравнения. Отмечены различия в исходах завершенной реабилитации через год наблюдения. В основной группе сохранили эффекты реабилитации и оставались работоспособными 85,2% боль-

ных, в группе сравнения – 68,1%. Существенные различия были установлены между показателями антиокислительной активности плазмы, составившими в основной группе $54,5 \pm 2,2\%$ и в группе сравнения – $45,7 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$), а также основным эндогенным антиоксидантам глутатионом – $(0,55 \pm 0,03$ ед. о. п. в сопоставлении с таковым показателем в группе сравнения – $0,42 \pm 0,03$ ед. о. п. ($p < 0,05$)). В течение всего периода наблюдения нежелательные явления, в том числе аллергические реакции, от применения фармакологических препаратов не наблюдались [56].

В исследовании О.О. Якименко с соавт. по включению Кальцемина в комплексную терапию больных остеоартрозом различного возраста, разной рентгенологической стадии подтверждено статистически значимое уменьшение выраженности болевого синдрома с исчезновением к концу третьей недели лечения, снижение суставного индекса [57].

Одним из направлений медикаментозной метаболической терапии является стимуляция коллагенообразования [58]. Доказано, что синтез коллагена ускоряется под воздействием препаратов кальция в комбинации с рядом остеотропных микроэлементов. В экспериментальном исследовании показано, что применение Кальцемина Адванс способствует повышенной скорости эпителизации, что сопровождается увеличением содержания волокон коллагена I типа в области раны. Гистоморфологический анализ продемонстрировал ускорение созревания рубца, снижение воспалительной реакции в созревающей соединительной ткани и улучшение репаративных процессов [59].

При преобладании нейропатической боли длительно применяются препараты, подавляющие периферическую и центральную сенситизацию и активирующие антиноцицептивную систему, – антидепрессанты, в первую очередь селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, и антиконвульсанты [41].

Подводя итог представленной в настоящем обзоре информации, следует отметить, что патология шейного отдела позвоночника и структур плечевого пояса теснейшим образом взаимосвязана, многообразна по этиологии и патогенетическим механизмам, требует тщательного физического обследования для проведения дифференциального диагноза и выбора целенаправленной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Matsuoka T, Ahlberg PE, Kessaris N et al. Neural crest origins of the neck and shoulder. *Nature*, 2005, Jul 21, 436(7049): 347-55.
- Широков В.А. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение. 3-е изд., М.: МЕДпресс-информ, 2016, 240 с.
- Miedema HS, Feleus A. Multidisciplinary work group [Guideline 'Non-specific symptoms of arm, neck and/or shoulders']. *Ned Tijdschr Geneeskda*, 2013, 157(21): A6249.
- Беленъкий А.Г. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином: от приблизительно-сти – к конкретным нозологическим формам. *Consilium Medicum*, 2004, 2: 72-77.
- Holmes RE, Barfield WR, Woolf SK. Clinical evaluation of nonarthritic shoulder pain: Diagnosis and treatment. *Phys Sportsmed*, 2015, Jul, 43(3):262-8. doi: 10.1080/00913847.2015.1005542.
- Sarquis LM, Coggon D, Ntani G et al. Classification of neck/shoulder pain in epidemiological research: a comparison of personal and occupational characteristics, disability and prognosis among 12,195 workers from 18 countries. *Pain*, 2016, May, 157(5): 1028-36. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000477.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*, 2008, Jan, 58(1): 26-35. doi: 10.1002/art.23176.
- Manchikanti L, Helm S, Singh V et al. An algorithmic approach for clinical management of chronic spinal pain. *Pain Physician*, 2009, Jul-Aug, 12(4): E225-64.
- Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение. Под ред. В.Н. Павловой, Г.Г. Павлова, Н.А. Шостак, Л.И. Слущкого. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 552 с.

10. Подымова И.Г., Данилов А.Б.. Фасет-синдром. РМЖ, 2014, Специальный выпуск «Болевой синдром»: 47-50.
11. Nordander C1, Hansson GÅ, Ohlsson K et al. Exposure-response relationships for work-related neck and shoulder musculoskeletal disorders – Analyses of pooled uniform data sets. *Appl Ergon*, 2016 Jul, 55: 70-84. doi: 10.1016/j.apergo.2016.01.010. Epub 2016 Jan 30.
12. Хабиров В.А., Девликамова Ф.И.. Некоторые аспекты терапии спондилоартрозов. РМЖ, 2002, 25: 1187-1188.
13. Menge TJ, Boykin RE, Bushnell BD, Byram IR. Acromioclavicular osteoarthritis: a common cause of shoulder pain. *South Med J*, 2014, May, 107(5): 324-9.
14. Pennington RG, Bottomley NJ, Neen D, Brownlow HC. Radiological features of osteoarthritis of the acromioclavicular joint and its association with clinical symptoms. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2008, Dec, 16(3): 300-2.
15. Park TS, Lee KW. Arthroscopic resection of the distal clavicle in osteoarthritis of the acromioclavicular joint. *Indian J Orthop*, 2016, Jul-Aug, 50(4): 379-83. doi: 10.4103/0019-5413.185601.
16. Sousa C de O, Camargo PR, Ribeiro IL et al. Motion of the shoulder complex in individuals with isolated acromioclavicular osteoarthritis and associated with rotator cuff dysfunction: part 1 - Three-dimensional shoulder kinematics. *J Electromogr Kinesiol*, 2014, Aug, 24(4): 520-30. doi: 10.1016/j.jelekin.2014.04.015.
17. Sousa C de O, Camargo PR, Ribeiro IL et al. Motion of the shoulder complex in individuals with isolated acromioclavicular osteoarthritis and associated with rotator cuff dysfunction: part 2 - muscle activity. *J Electromogr Kinesiol*, 2015, Feb, 25(1): 77-83. doi: 10.1016/j.jelekin.2014.05.002.
18. Juel NG, Natvig B. Shoulder diagnoses in secondary care, a one year cohort. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, Mar 18, 15: 89. doi: 10.1186/1471-2474-15-89.
19. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 643-649.
20. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Анализ эпидемиологии остеопоротических переломов с использованием информации, полученной от врачей первичного звена. *Остеопороз и остеопатии*, 2011, 1: 14-18.
21. Harrison AK, Gruson KI, Zmistowski B et al. Intermediate outcomes following percutaneous fixation of proximal humeral fractures. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, Jul 3, 94(13): 1223-8. doi: 10.2106/JBJSJ.01371.
22. Roux C, Wyman A, Hooven FH et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2863-71. doi: 10.1007/s00198-012-1935-8. Epub 2012 Mar 8.
23. Широков В.А., Кудрявцева М.С. Болевые синдромы плечевого пояса: диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 2: 46-55.
24. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Патология мягких тканей области плечевого сустава – дифференциальная диагностика, лечение. РМЖ, 2015, 28: 1694-1696.
25. Хитров Н.А. Боль в плече и периартрит плечевого сустава: диагностика и лечение. *Поликлиника*, 2015, 1: 40-46.
26. Беленъкий А.Г. Патология околосуставных мягких тканей плечевого сустава, диагностика и лечение: Уч. пособие, М.: Рос. мед. академия последипломного образования, 2005, 84 с.
27. Беленъкий А.Г. Субакромиальный (impingement) синдром. РМЖ, 2005, 8: 545-548.
28. Доэрти М., Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов. Минск: Тиавали, 1993, 148 с.
29. Широков В.А., Лейдерман Е.Л., Бахтерева Е.В. Схема диагностического алгоритма болевого синдрома плеча. Патент RUS 93636 08.07.2014.
30. Keijsers E, Feleus A, Miedema HS et al. Psychosocial factors predicted nonrecovery in both specific and nonspecific diagnoses at arm, neck, and shoulder. *J Clin Epidemiol*, 2010 Dec, 63(12): 1370-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.01.015.
31. Miedema HS, Feleus A, Bierma-Zeinstra SM et al. Disability Trajectories in Patients With Complaints of Arm, Neck, and Shoulder (CANS) in Primary Care: Prospective Cohort Study. *PhysTher*, 2016, Jul, 96(7): 972-84. doi: 10.2522/ptj.20150226.
32. Jo HJ, Shin MH, Hur JW et al. Unrecognized shoulder disorders in treatment of cervical spondylosis presenting neck and shoulder pain. *Korean J Spine*, 2012, Sep, 9(3): 223-6. doi: 10.14245/kjs.2012.9.3.223.
33. Yildiz V, Aydin A, Kalali F et al. The Prevalence of Chronic Impingement Syndrome and SLAP Lesion and the Sensitivity of O'Brien's Test. *Eurasian J Med*, 2012, Dec, 44(3): 149-52. doi: 10.5152/eajm.2012.35.
34. Alqunaee M, Galvin R, Fahey T. Diagnostic accuracy of clinical tests for subacromial impingement syndrome: a systematic review and meta-analysis. *ArchPhysMedRehabil*, 2012, Feb, 93(2): 229-36. doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.035.
35. Кузнецова А.В.. Опыт лечения болевого синдрома в плечевых суставах. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*, 2013, 4 (53): 17.
36. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.
37. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения плечелопаточного периартрита. *Поликлиника*, 2011, 2: 56-58.
38. Данилов А.Б., Гак С.Е. Ксефокам (лорноксикам): возможности применения для лечения болевых синдромов. РМЖ. *Болевой синдром*, 2011: 37-39.
39. Raicford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacol*, 2006, 14: 120-137.
40. Ohta S1, Komai O, Hanakawa H. Comparative study of the clinical efficacy of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib compared with loxoprofen in patients with frozen shoulder. *Mod Rheumatol*, 2014, Jan, 24(1): 144-9. doi: 10.3109/14397595.2013.852857.
41. Колоколов О.В., Колоколова А.М. Боль в спине у пациентов с коморбидной патологией: как выбрать нестероидный противовоспалительный препарат. РМЖ, 2016, 25: 1718-1723.
42. Поворозник В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований. РМЖ, 2006, 14(4): 1-5.
43. Долгова Л.Н., Красивина И.Г., Кириллов Н.В. Фасеточная артрапатия: избранные вопросы терминологии, диагностики и терапии. РМЖ, 2016, 2: 77-84.
44. Lee DH, Hong JY, Lee MY et al. Relationship between subacromial bursitis on ultrasonogra phy and efficacy of subacromial corticosteroid injection in rotator cuff disease: a prospective comparison study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2016, Dec 26. pii: S0003-9993(16)31332-6. doi: 10.1016/j.apmr.2016.11.025.
45. Kim SJ, Gee AO, Hwang JM, Kwon JY. Determination of steroid injection sites using lidocaine test in adhesive capsulitis: A prospective randomized clinical trial. *J Clin Ultrasound*, 2015, Jul-Aug, 43(6): 353-60. doi: 10.1002/jcu.22201.
46. Çift H, Özkan FÜ, Tolu S et al. Comparison of subacromial tenoxicam and steroid injections in the treatment of impingement syndrome. *Eklek Hastalik Cerrahisi*, 2015, 26(1): 16-20.
47. Carroll MB, Motley SA, Wohlford S, Ramsey BC. Rilonacept in the treatment of subacromial bursitis: A randomized, non-inferiority, unblinded study versus triamcinolone acetonide. *Joint Bone Spine*, 2015, Dec, 82(6): 446-50.
48. Vanden Bossche L, Vanderstraeten G. A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial protocol to assess Traumeel injection vs dexamethasone injection in rotator cuff syndrome: the TRAumeel in ROTator cuff syndrome (TRARO) study protocol. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, Feb 4, 16: 8.
49. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р. Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов. *Современная ревматология*, 2015, 2: 66-74.
50. Manchikanti L, Nampiaparampil DE, Caudino KD et al. Do cervical epidural injections provide long-term relief in neck and upper extremity pain? A systematic review. *Pain Physician*, 2015, Jan-Feb, 18(1): 39-60.
51. Хитров Н.А. Периартрит плечевого сустава. *Лечебное дело*, 2004, 4: 17-24.
52. Дыдыкина И.Г., Дыдыкина П.С., Наумов А.В. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на нее. РМЖ, 2015, 7: 388-91.
53. Saltman PD, Strause LG. The role of trace minerals in osteoporosis. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1993, 12(4): 384-389.
54. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза. РМЖ, 2008, 6: 409.
55. Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Басте З.А. Применение минерально-витаминного комплекса Кальцемин Адванс для профилактики и лечения остеопороза и других патологических состояний организма человека. РМЖ, 2015, 10: 560.
56. Орлов М.А., Орлова Е.А., Иванов А.Л., Орлов М.М. Применение комплексных метаболических препаратов в реабилитации больных с первичной дорсалигией. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*, 2017, 19(1): 26-30.
57. Казимиро В.К., Мальцев В.И. Применение комбинированных препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. *Здоровье Украины*, 2008, 21(1): 1-4.
58. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Всероссийское научное общество терапевтов, 2016, 76 с.
59. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В., Демидов В.И. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия. РМЖ, 2016, 15: 1009-1017.

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ: ВАЖЕН СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

Все ли известно сегодня о боли? Может показаться удивительным, но в XXI в., несмотря на все успехи фундаментальной и клинической медицины, в изучении этой проблемы осталось немало белых пятен. По мнению исполнительного директора Ассоциации междисциплинарной медицины, доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Алексея Борисовича Данилова, боль – не только биомедицинская, но и психосоциокультурная проблема. И только междисциплинарный подход, учитывающий все аспекты жизни пациента, поможет эффективно справиться с ней.

– Алексей Борисович, известно, что более половины взрослого населения страдают болью в спине. В чем причина столь высокой распространенности этой патологии?

– Причина заключается в образе жизни и мыслей современного человека. Избавиться от тяжелого физического труда, который приводит к боли в спине и шее, – было давней мечтой человечества. И эта мечта сбылась, однако проблема боли в спине не только не исчезла, но стала еще более актуальной. Это связано как с эргономическими причинами (малоподвижный образ жизни, неправильная поза во время работы), так и с социокультурными факторами, ведь сегодня человек испытывает стресс в еще большей степени, чем наши предки. С другой стороны, высокая распространенность боли в спине связана с недостаточной активностью противоболевой (антиноцицептивной) системы у современного человека. Образ жизни наших предков позволял активно «тренировать» антиноцицептивную систему. Сегодня же она практически не тренируется, поэтому малейшее воздействие может вызвать ощущение боли. Люди стали воспринимать боль как досадное недоразумение, которое мешает им заниматься «кратным трудом» и наслаждаться жизнью. На самом деле, боль – это некий сигнал опасности, который говорит о том, что нужно прекратить издеваться над своим телом, что-то изменить в своем образе жизни. Но вместо этого люди просто глушат боль, они блокируют эти добрые дружественные сигналы, пока болезнь не заявляет о себе во весь голос. Чему способствует также огромный выбор и доступность обезболивающих препаратов, которые позволяют мгновенно решить проблему, не задумываясь о ее причинах и сигнальном значении.

– Кто чаще страдает от боли в спине – мужчины или женщины?

– В целом боль в спине чаще встречается у мужчин, поскольку они в большей степени склонны заниматься



травматичными видами деятельности. Но это также зависит от возраста, веса и других факторов. Например, боль в спине может обостряться при беременности, когда повышается нагрузка на поясницу.

– Каким образом гендерный фактор влияет на возникновение боли в спине?

– Это очень интересная проблема. Восприятие боли у мужчин и женщин разное. Считается, что мужчины лучше переносят боль, чем женщины. На самом деле, женщины чаще предъявляют жалобы на боль, мужчины же более толерантны и позже начинают демонстрировать болевое поведение, но если боль возникает, мужчины хуже с ней справляются. В возникновении боли у женщин большую роль играют гормональные факторы. Показано, что многие болевые синдромы обостряются при гормональном дисбалансе – в предменструальном периоде, во время менопаузы. Возможно, не всем известно, но у мужчин тоже есть менопауза, хотя симптомы ее не так резко выражены, как у женщин. Климакс у современного мужчины может наступить уже в 25 лет! Снижение уровня тестостерона влияет не только на сексуальные и репродуктивные функции, но и на восприимчивость к боли. Если мужчина ведет малоподвижный образ жизни, у него нарушается обмен веществ, он может стать более чувствительным к боли. С другой стороны, в ряде исследований было показано, что лечение тестостероном уменьшает потребность в анальгетиках у мужчин, а в некоторых случаях даже помогает справиться с болью без применения обезболивающих средств. У женщин важную роль в поддержании хорошей антиноцицепции играет прогестерон и в целом сбалансированный гормональный фон. Гормональный баланс – очень мощная защита от болевых синдромов. К сожалению, традиционная медицина не рассматривает человека как единое целое. Но человеческий организм – это интегративная система. И, нормализовав гормональный фон, мы могли бы защитить

человека и от эндокринных нарушений, и от боли, и от других расстройств. Поэтому мы считаем, что первичную сигнальную боль не следует подавлять, не разобравшись в причине. Пришло время более вдумчиво относиться к тем сигналам, которые посылает организм посредством боли. Боль может означать серьезную опасность, наличие проблемы, требующей вмешательства. Если же острые боли переходят в хроническую, она уже не выполняет своей защитной функции, а сама становится проблемой: человек серьезно страдает, вся его жизнь концентрируется вокруг боли. Поэтому очень важно предотвращать переход острой боли в хроническую.

— Все ли известно сегодня о механизмах возникновения боли?

— Мы живем в эпоху, когда наши представления о боли можно охарактеризовать известной фразой Сократа: «Я знаю, что ничего не знаю». Совсем недавно казалось, что достижения молекулярной биологии, генетики, физиологии позволяют окончательно раскрыть механизм боли. Но оказалось, что боль – это очень сложный биопсихосоциокультурный феномен. Нам известны определенные механизмы, биологические факторы, молекулы, которые воздействуют на передачу болевого импульса, мы научились подавлять боль, но очень многое еще остается за пределами наших знаний. Если мы сумеем объединить знания в области молекулярной биологии, генетики, иммунологии, философии и других направлений с клиническим опытом и выработать новые концепции формирования боли, мы сможем существенно продвинуться в решении этой проблемы.

— В чем заключается современная концепция боли?

— Боль является биопсихосоциокультурным феноменом, который зависит от возраста, пола человека, рода его деятельности, и может меняться под влиянием жизненных обстоятельств, предшествующего опыта, социокультурного контекста. Например, человек не может терпеть боль в экспериментальных условиях, но легче переносит ее в боевых условиях. Так, солдаты начинают ощущать боль от ран, только когда бой уже закончен. Другой пример: если вы посмотрите на свою рану через бинокль, приближая изображение, боль будет казаться более интенсивной, и наоборот, отдаление изображения будет способствовать уменьшению восприятия боли; если скрестить руки, это вызовет замешательство в путях восприятия боли, и боль будет восприниматься как менее выраженная и т. д. Таким образом, боль – это постоянно изменяющийся феномен, а не какая-то константная ситуация. Ощущение боли у человека модулируется лобной долей мозга. Люди, которые чем-то увлечены, переносят боль легче по сравнению с теми, кто сосредоточен исключительно на своей боли.

Важно рассматривать боль не только с точки зрения анатомии повреждения, но и в каком контексте это повреждение произошло, какие есть ресурсы у человека, чтобы справиться с болью. Такие факторы, как высо-

кий социальный статус, любящая семья, хорошие финансовые возможности, наличие хобби, увлечений, являются защитными механизмами. Испытывает ли человек радость, хороший ли у него сон, как он справляется с проблемами – все это влияет на прогноз пациента, страдающего болью. Очень важный фактор – установки человека. Генри Форд говорил своим менеджерам: «Если вы считаете, что вы справитесь (с задачей), или же вы считаете, что не справитесь, – в обоих случаях вы будете правы». То же самое можно сказать и о человеке, страдающем болью. Если он считает, что он может справиться с болью (или, наоборот, что не справится), – так оно и будет, независимо от того, какой препарат мы ему назначим. Кроме того, есть исследования, которые показали, что ощущение компетентности и уверенности у врача в том, что он рекомендует, передается каким-то неверbalным образом пациенту. Все эти психологические аспекты, вопросы коммуникации врача и пациента сейчас выходят на передний план в лечении боли. Мы уже достигли пика в подборе обезболивающих средств, но оказалось, что управление болью – это оператор-зависимая ситуация. Оператор в данном случае – врач, и его искусство, мастерство передачи информации и лечебных технологий очень сильно влияет на результат лечения.

Первичную сигнальную боль не следует подавлять, не разобравшись в причине, – пришло время более вдумчиво относиться к тем сигналам, которые посылает организм посредством боли

— Какие факторы способствуют хронизации боли?

— Боль приводит к определенным изменениям в организме, в частности, к перестройке нервной системы. В результате из периферической области, где произошло повреждение, боль перемещается в ЦНС. Показано, что, если человек страдает болью в спине более 6 месяцев, у него происходит перестройка рецепторов в спинном и головном мозге, вплоть до атрофии в лобных долях головного мозга. Поэтому люди с хронической болью довольно капризны, с ними тяжело общаться и находить общий язык. Хронизации боли в значительной мере способствуют пессимистические установки пациента. Катастрофизация – когда человек видит все в мрачном свете и считает что будет еще хуже – очень мощный фактор формирования хронической боли. Пессимизм, отсутствие увлечений, хобби, семейной и социальной поддержки, сексуальная депривация, тревожность, депрессия, гиподинамия, избыточный вес – все это способствует хронизации боли, так же как и плохой сон: систематические недосыпания приводят к перестройке и нарушению деятельности противоболевых систем, и наоборот.

Огромное значение имеет также качество питания. Употребление переработанной пищи (полуфабрикаты), продуктов, содержащих транс-жиры (т. н. фастфуд), спо-

существует появлению системного воспаления и болевого синдрома. Продукты, которые оказывают противовоспалительный эффект, – свежая сезонная пища, правильно приготовленная (на гриле или печеная). Казалось бы, это относится к области гастрономии, но наука сегодня говорит о том, что мы должны объединить гастрономию, нутрициологию и неврологию. Объединив эти области знаний, мы сможем «дать отпор» сразу многим болезням цивилизации, а не только глушить отдельные симптомы (боль, повышенное АД, аллергию и т. д.). В Австрии сейчас успешно работают центры Майер-медицины, где в основе лечения лежит культура питания. Такая клиника появилась недавно и в нашей стране. Улучшая пищеварение, уменьшая воспаление ЖКТ, мы можем вылечить аллергию, головные боли, диабет и многие другие заболевания.

Одна из самых серьезных причин роста распространенности болевых синдромов и других заболеваний заключается в убеждении (установке) пациента в том, что он не виноват в своем заболевании: виноваты обстоятельства, травма, наследственность и т. п. и задача медицины и врача – устраниить проблему, а задача его самого – всего лишь принимать лекарства. На самом же деле один из главных факторов успеха в лечении боли – это принятие пациентом ответственности за свое здоровье. Врач как хороший наставник может подсказать, как устраниить острую боль, но он не в силах предотвратить появление хронической боли без участия самого пациента. Нужно объяснить больному, что он «режиссер и автор сценария» своего болевого синдрома и необходимо что-то менять в образе жизни, в работе, учиться управлять своим стрессом, а не только пить лекарство. Потому что боль в спине – это еще и сигнал о диссоциации между желаниями пациента и реальными возможностями. Безусловно, нужно стремиться к каким-то целям, но необходимо соразмерять их со своими ресурсами.

Один из главных факторов успеха в лечении боли – это принятие пациентом ответственности за свое здоровье. Врач как хороший наставник может подсказать, как устраниить острую боль, но он не в силах предотвратить появление хронической боли без участия самого пациента

– С какими сложностями сталкивается врач при диагностике боли в спине?

– Проблема в том, что очень часто отсутствует прямая корреляция между биомедицинскими показателями и выраженностю боли. Раньше, например, считалось: если есть грыжа – есть боль, нет грыжи – нет боли. Однако исследования показывают, что в половине случаев наличие грыжи не сопровождается болевым синдромом, и наоборот. Это говорит о том, что боль – нейродинамический феномен. Вначале она может носить функциональ-

ный характер, и лишь позднее возникают изменения в мышцах или суставах.

Сегодня помимо традиционных методов диагностики и лечения существует целый ряд интересных направлений, таких как прикладная кинезиология или остеопатия. Эти методы используют эвристический подход к терапии, они не просто подавляют боль, а находят и устраниют ее причину.

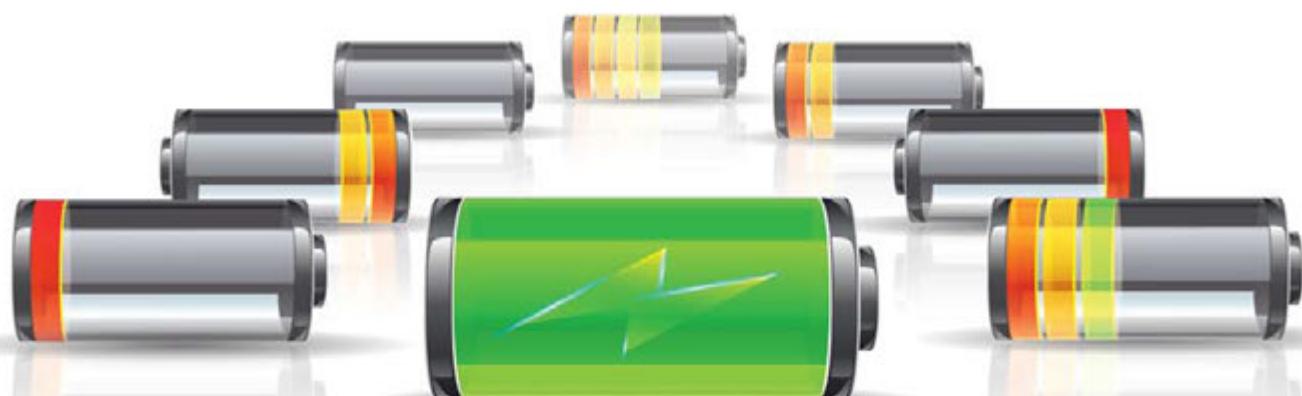
Когда мы оцениваем уровень боли, нужно объяснить пациенту, что боль – это не только биомедицинская, но и психосоциокультурная проблема. С помощью специальных тестов мы оцениваем уровень тревоги, депрессии, стрессоустойчивости, состояние иммунной системы. Лишь в некоторых случаях мы используем методы визуализации – МРТ, КТ и т.д. И только когда мы видим всю картину целиком, мы можем определить слабые места пациента и разработать персонализированную программу реабилитации.

– Что изменилось в подходах к терапии болевых синдромов за последнее время?

– Сегодня становится очевидным, что необходим междисциплинарный подход к управлению болью. В настоящее время успешно применяются междисциплинарные программы, когда в течение 2–3 недель с пациентом одновременно работают психолог, невролог, анестезиолог, нутрициолог, специалист по лечебной физкультуре, эрготерапевт. И все вместе они разрабатывают синхронизированный план лечения, в котором нет иерархии – важен каждый элемент. Пациенту объясняют, с чем связана боль, что необходимо изменить в образе жизни, что предпринять в качестве краткосрочных мер, а что – в качестве долгосрочных; обучают управлению стрессом и болью. Конечно, такая программа стоит дороже и занимает намного больше времени, чем обычное посещение врача. Но в результате значительно уменьшается количество повторных обращений пациента, сокращается необходимость в приеме лекарственных средств и существенно повышается качество жизни человека. В конечном итоге и пациент, и общество экономят огромные ресурсы – подобные экономические исследования проводились в Великобритании, США, Австралии. Но очень трудно изменить систему, поскольку у нас есть определенные регламенты, стандарты. Тем не менее мы занимаемся этим – разрабатываем программы, организуем конференции, объясняем, как провести интегративную оценку статуса пациента и лечить не только болевой синдром, а человека в целом.

В последние годы стали активно развиваться такие направления, как глубокая стимуляция мозга, ботулиноптерапия, ксенонотерапия, прикладная кинезиология; появились новые препараты, которые сами по себе не являются анальгетиками, но улучшают управление болью. Однако задача заключается не в том, чтобы выяснить, какой препарат или метод является лучшим, а в том, чтобы понять, какой из них необходим данному пациенту с его особенностями.

– Какое место в лечении боли сегодня занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)?



ИПВП,
ЗАРЯЖЕННЫЙ* НА
ПОЛНЫЕ
24 ЧАСА
ДЕЙСТВИЯ

В ТЕРАПИИ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ¹

СКОРО ДЛЯ ВСЕХ СПЕЦИАЛИСТОВ**

**с марта 2018

* оказывает противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающие действие

¹John P. Gonzalez and Peter A. Todd Tenoxicam A Preliminary Review. Drugs 34: 289-310 (1987)

РЕКЛАМА. Новостное сообщение. Информация для медицинских работников.

– Это одни из наиболее широко применяемых препаратов среди всех существующих сегодня. НПВП обычно хорошо переносятся, дают быстрый эффект, позволяют восстановить качество жизни. Как правило, их назначают при острой боли, но при таких заболеваниях, как, например, остеоартроз, их применяют систематически, длительно. НПВП оказывают противовоспалительное, противоболевое и жаропонижающее действие, причем более мощное, чем у антиpirетиков. Преимущество этих препаратов в том, что при краткосрочном применении они безопасны. При этом важно отметить, что многие из НПВП относятся к безрецептурным препаратам, поэтому пациенты нередко злоупотребляют их приемом. Применение безрецептурных препаратов также требует вдумчивого потребления.

– Могли бы Вы немного подробнее коснуться особенностей препаратов оксикамового ряда? На какой препарат следует обратить особое внимание?

– У них есть ряд отличий от других НПВП. Недавно было обнаружено, что, помимо ингибиции циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), некоторые из препаратов оксикиамового ряда, например теноксикам, действуют и на центральном уровне, что обеспечивает дополнительный противоболевой эффект. Было показано, что теноксикам воздействует на гипервозбудимые нейроны таламуса и уменьшает центральную сенситизацию. Теноксикам не оказывает воздействия на активность липоксигеназ, кроме того, подавляет некоторые функции лейкоцитов, включая фагоцитоз, высвобождение гистамина и уменьшает содержание активных радикалов в очаге воспаления. Препарат быстро всасывается и при этом имеет длительный период полувыведения (72 часа), чем обусловлен его пролонгированный анальгетический эффект. Особо отмечу, что это отличительная особенность теноксикама от других препаратов этого класса.

Очень важно, что при острых болевых синдромах действие теноксикама сохраняется в течение суток и более. Теноксикам обладает мощной анальгетической и противовоспалительной активностью и применяется при широком круге болевых синдромов, включая острую боль, боли в спине, миалгический синдром и т.д. Стоит отметить также удобство использования препарата – он применяется один раз в сутки. Наличие нескольких форм выпуска – инъекции и таблетки – позволяет использовать теноксикам в последовательной схеме, что, несомненно, повышает эффективность терапии.

– Могли бы Вы привести примеры доказательной базы эффективности теноксикама в терапии боли?

– Эффективность и безопасность теноксикама изучалась в целом ряде международных многоцентровых исследований, включающих более 40 000 пациентов с различными формами ревматических заболеваний. Применение теноксикама приводило к значительному улучшению в отношении таких показателей, как боль, подвижность суставов или отечность. Теноксикам продемонстрировал высокую эффективность в лечении боле-

вых проявлений, воспалительных и дегенеративных заболеваний костно-мышечной системы, таких как остеоартрит или тендинит. В сравнительных исследованиях теноксикама с пироксикамом, диклофенаком натрия медленного высвобождения и кетопрофеном значимых различий в эффективности препаратов выявлено не было, при этом исследователи сообщали о положительной тенденции для теноксикама.

При острых болевых синдромах действие теноксикама сохраняется в течение суток и более. Теноксикам обладает мощной анальгетической и противовоспалительной активностью и применяется при широком круге болевых синдромов, включая острую боль, боли в спине, миалгический синдром и т.д.

Глубоко убежден, что одним из ключевых критерий при выборе между тем или иным НПВП является профиль безопасности препарата. С этой точки зрения представляет интерес анализ, выполненный с использованием данных, зарегистрированных через систему фармаконадзора Франции (в 2002–2006 гг.). Были проанализированы спонтанные сообщения о серьезных нежелательных реакциях (НР) по восьми препаратам: ацеклофенаку, диклофенаку, кетопрофену, мелоксикаму, напроксену, нимесулиду, пироксикаму и теноксикаму. Из восьми исследуемых препаратов теноксикам, нимесулид и пироксикам показали самые низкие соотношения зарегистрированных НР. Кроме того, эффективность теноксикама была подтверждена в ряде клинических исследований, в частности у пациентов с дорсалгией.

– И в заключение несколько слов о перспективных направлениях в терапии боли.

– В ближайшие 5–10 лет появятся инновационные биомедицинские препараты, которые будут воздействовать на нейроиммунном уровне. Они во многом изменят подходы к лечению боли. Тем не менее в основе терапии боли, на наш взгляд, должен оставаться биопсихосоциокультурный подход, учитывающий все аспекты жизни пациента. Возможности медицины XXI в. позволяют справиться с болью, но как это скажется на функционировании всего организма? К сожалению, эта проблема пока не решена. И наша задача – не просто устраниить боль, а помочь организму функционировать правильно. Поэтому наша миссия сейчас – просветительская. Это касается как медицинской общественности, так и пациентов, которые должны нести ответственность за свое здоровье.

– Огромное Вам спасибо за интервью, Алексей Борисович!



Беседовала Людмила Головина

Е.В. КОСТЕНКО, д.м.н., Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ:

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Статья посвящена актуальной проблеме постинсультных болевых синдромов (ПБС). Боль после инсульта ассоциирована с эмоциональными нарушениями, когнитивной дисфункцией, нарушением двигательной функции, ухудшением качества жизни пациента и ограничением возможностей медицинской реабилитации. Представлен обзор клинических аспектов, факторов риска развития ПБС, особенностей терапии и реабилитационных мероприятий наиболее часто встречающихся болевых синдромов после инсульта. Приводятся данные собственного наблюдения 1317 пациентов, перенесших инсульт. Продемонстрирована эффективность применения лорноксикама в комплексной программе медицинской реабилитации пациентов, перенесших инсульт, с миофасциальным болевым синдромом поясничной локализации и болью в плече. Таким образом, боль является частым осложнением после инсульта, необходимо выявлять пациентов с высоким риском ее развития. Своевременная и адекватная терапия ПБС с включением в реабилитационные программы эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных средств способствует улучшению функциональных исходов после инсульта.

Ключевые слова: постинсультные болевые синдромы, инсульт, боль в плече, миофасциальный болевой синдром, медицинская реабилитация, лорноксикам.

E.V. KOSTENKO, MD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

POST-STROKE PAIN SYNDROMES: CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSTIC CRITERIA, FEATURES OF THERAPY AND REHABILITATION MEASURES

The article is devoted to the topical problem of post-stroke pain syndromes, which are a frequent complication after a stroke. Pain after a stroke is associated with psychoemotional disorders, cognitive dysfunction, dysfunction, impaired quality of life and limited opportunities for medical rehabilitation. The review of clinical aspects, risk factors of development of post-stroke pain, features of therapy and rehabilitation measures of the most common pain syndromes after a stroke is presented. The data of own observation of 1317 patients who have suffered a stroke are given. The effectiveness of lornoxicam in the complex program of medical rehabilitation of stroke patients with myofascial pain syndrome of lumbar localization and pain in the shoulder was demonstrated.

Conclusions: In order to improve the effectiveness of the rehabilitation process, optimize the quality of life and function after a stroke, it must be taken into account that the pain is a frequent complication after a stroke and identify patients at high risk of its development. Timely and adequate therapy of PBS with the inclusion of effective and safe NSAIDs in rehabilitation programs contributes to the improvement of functional outcomes after a cerebral stroke.

Keywords: post-stroke pain syndromes, stroke, pain in the shoulder, myofascial pain syndrome, medical rehabilitation, lornoxicam.

ВВЕДЕНИЕ

Болевые синдромы после перенесенного церебрального инсульта (ЦИ) встречаются более чем у половины пациентов, из них около 70% испытывают боль ежедневно. Вариабельность эпидемиологических данных постинсультных болевых синдромов (ПБС) связана с их гетерогенностью, различиями в дизайне исследования, определениями типов боли и выборкой групп пациентов (табл. 1). Имеются сведения о том, что в ряде случаев ПБС остается нераспознанным и даже при его выявлении лечится не всегда адекватно. Пациенты с ПБС восстанавливаются в 2 раза медленнее, чем пациенты, не имеющие болевых синдромов [1, 2].

У пациентов с ПБС ниже качество жизни, чаще встречаются когнитивные нарушения и расстройства повседневного функционирования [1], более выражены апатия,

депрессия и тревога [11]. ПБС является предиктором суицидов после инсультов [12]. Выраженность болевого синдрома имеет сильную корреляцию с тяжестью когнитивных расстройств и депрессии, качеством жизни пациентов [6].

В настоящее время принято выделять следующие виды ПБС: центральная постинсультная боль (ЦПБ); боль, вызванная болезненными спазмами спастических паретичных мышц; скелетно-мышечная боль (СМБ) – боль в суставах паретичных конечностей («синдром болевого плеча», артропатия суставов), боль в нижней части спины; постинсультная головная боль; комплексный регионарный болевой синдром (КРБС).

Развитие ПБС обусловлено взаимным влиянием нескольких факторов и механизмов, включая центральный и периферический механизмы, физиологические и анатомические особенности, которые на разных этапах

развития ПБС вносят различный вклад в его формирование. Комплексные пациент-ориентированные терапевтические стратегии должны быть связаны с воздействием на факторы, вносящие вклад в формирование ПБС у каждого конкретного пациента (рис. 1). Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что лечение боли ассоциировано с улучшением когнитивных функций, качества жизни и повседневного функционирования пациента [13].

Выявление и лечение ПБС могут значительно повлиять на функциональный исход ЦИ, так же как и на другие показатели, что в целом влияет на качество жизни пациента. Имеются данные о повышении эффективности реабилитационных мероприятий и улучшении реабилитационного прогноза у пациентов в зависимости от адекватности и времени начала терапии ПБС [13].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПБС

Существует ряд демографических, клинических и пре-морбидных факторов, увеличивающих риск развития ПБС и рассматриваемых в качестве предикторов формирования болевых синдромов [9] (табл. 2). Частота развития постинсультной боли увеличивается с возрастом пациента и при наличии предсуществующего болевого синдрома, артропатий, полиневропатий, заболеваний периферических сосудов. При повышении мышечного тонуса, парезах верхних конечностей, чувствительных расстройствах чаще развиваются КРБС, СМБ, в т. ч. боль в плече [14]. Ишемические инсульты приводят к развитию боли чаще, чем геморрагические [2]. Локализация очага в таламусе и стволе часто является предиктором ЦПБ [9].

Особенности клинико-неврологического дефицита при ЦИ связаны со сложностью распознавания, оценки и

Таблица 1. Распространенность постинсультного болевого синдрома

Исследование	Дизайн	Распространенность	Время от инсульта до болевого синдрома	Дополнительная информация
Langhorne P., 2000 [3]	Проспективное 30-мес. наблюдение (n = 311) в 3-х центрах	43% (n = 134/311)	1–6 мес.	9% – боль в плече; 34% – другие типы боли
Widar M., 2002 [4]	Ретроспективный анализ данных пациентов с 2-летним периодом после МИ, n = 972	65% – 1–6 мес. (n = 632/972)	Время развития боли: <1 нед.: 28%; 1 нед. – 1 мес.: 23%; 2–6 мес.: 44%; 20–27 мес.: 55%	35% – ЦПБ; 42% – ноцицептивная боль; 23% – ГБН
Kong K., 2004 [5]	Перекрестное обследование амбулатории территориального реабилитационного центра за 3-мес. период (n = 107)	42% (n = 45/107)	3 мес.	71% – СМБ; 29% – ЦПБ ассоциирована с более коротким периодом после МИ
Jonson A.C., 2006 [6]	База данных регистра населения. Проспективное. Оценивали к 4 (n = 329) и 16 мес. (n = 297) после инсульта методом опроса	4 мес.: 32% (из 329) – средняя и сильная боль; к 16 мес.: 21% (из 297) – средняя и сильная боль, 4% – легкая боль	К 4 мес.: 0–2 мес.: 31%; 2 нед. – 2 мес.: 14%; >2 мес.: 17%; к 16 мес.: 0–2 мес.: 26%; 2 нед. – 2 мес.: 5%; >2 мес.: 29%	ВАШ значительно хуже для средней и сильной боли к 16 мес. в отличие от 4 мес. Самовосприятие причины боли к 16 мес.: инсульт
Lundstrom E., 2009 [7]	Перекрестное исследование Шведского национального регистра (n = 147)	49%	N/A	21% – ГБН; 9% – боль в плече; 4% – ЦПБ; 15% – бедро/нога/стопа
Hansen A.P., 2012 [8]	Проспективное когортное исследование пациентов университетского госпиталя в течение 8 мес. (n = 275)	55,3% – 3 мес. 65,8% – 6 мес.	3–6 мес. после инсульта	3 мес.: ГБ – 15,3% (n = 42), боль в плече – 10,2% (n = 28), ЦПБ не оценивалась. 6 мес.: ГБ – 13,1% (n = 36), боль в плече – 12% (n = 33), вероятная центральная боль – 10,6% (n = 29)
O'Donnell M.J., 2013 [9]	Стандартный опрос как часть рандомизированного контролируемого исследования (n = 15 754)	10,6%	90–120 дней после инсульта	2,7% – ЦПБ; 1,5% – периферическая нейропатия; 1,3% – боль, связанная со спастичностью
Sanches M.N., 2015 [10]	Системный анализ литературы, 10 статей	От 22 до 47%	От 1 до 12 мес.	24% – боль в плече; 8% – ЦПБ; 34% – СМБ. Гиперсенситивность ЦНС играет роль в формировании ПБС

Таблица 2. Факторы риска развития ПБС

Демографические	Женский пол Старшая возрастная группа Первичный инсульт
Преморбидные	Употребление алкоголя Применение статинов Заболевания периферических сосудов Депрессия Предсуществующий болевой синдром Артропатии Полиневропатии
Клинические	Спастичность Двигательные расстройства Чувствительные расстройства Длительный постельный режим Позднее начало реабилитации
Факторы, связанные с характером и локализацией инсульта	Ишемический инсульт Локализация в области таламуса Стволовая локализация

характеристики боли после инсульта, включая субъективное восприятие боли, возможность описания боли, нежелание пациента «раскрыть» симптом, нарушение речи, неглеккт-синдром.

Хотя существует множество шкал и опросников для оценки и исследования боли, до сих пор не разработано специфической шкалы для оценки ПБС. Следует учитывать, что пациенты после ЦИ с меньшей вероятностью отзываются на все шкалы, чем их здоровые сверстники, однако создание простой унифицированной шкалы, информативной

для всех пациентов после ЦИ, затруднено гетерогенностью симптоматики у пациентов с данной патологией [15].

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПОДТИПЫ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ БОЛИ

Для ПБС характерны и нейропатический, и ноцептивный механизмы. Попытки стандартизировать уточняющие термины для боли привели к публикации Международной ассоциации по изучению боли (IASP), посвященной терминологии боли и ее описанию [15]. Большинство авторов сходятся во мнении, что ЦПБ следует рассматривать как первый тип ПБС, второй тип – боли, обусловленные спастичностью, боль в плече, КРБС, головная боль, СМБ [5, 8]. Многие пациенты предъявляют жалобы на сочетание нескольких видов боли, наиболее часто встречающиеся комбинации: ЦПБ и спастичность, КРБС и боль в плече [2, 5].

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПОСТИНСУЛЬТНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

ЦПБ – наиболее часто выявляемый болевой синдром [4]. Время появления боли различно. Чаще всего она развивается в течение первых 3–6 мес. после инсульта [15]. Имеются данные, что у 50% пациентов боль возникает в течение 1-го мес. после инсульта, у 37% – в период от 1-го мес. до 2-х лет после инсульта, у 11% – после 2-х лет [16]. Появление синдрома часто постепенное, совпадает с нарастанием чувствительных расстройств и появлением дизестезии [17]. Боль часто носит интенсивный и неослабевающий характер, с эпизодами без боли, не превышающими несколько часов [17]. Факторы риска развития ЦПБ включают: молодой возраст, предыдущие депрессии, курение и ухудшение симптомов инсульта [5]. Когортное исследование подтвердило, что пациенты молодого возраста, перенесшие инсульт, в 2 раза больше подвержены развитию ЦПБ [18].

ЦПБ чаще связана с поражением вентропостериомедиальных и вентропостериолатеральных ядер таламуса, но возможна и при экстрапаталамических поражениях на любом уровне, особенно при вовлечении спино-таламического тракта [19]. Таламический заднелатеральный синдром Дежерина – Русси лучше всего характеризует ЦПБ, на его долю приходится около 1/3 случаев ЦПБ [17]. Он проявляется тяжелой и пароксизмальной болью, сопровождающейся аллодинией и гипералгезией. Латеральный мозговой синдром часто сопровождается поражением ствола головного мозга и нередко характеризуется ЦПБ. Примерно 80% поражений, вызывающих ЦПБ, являются полушарными.

Рисунок 1. Психологические, центральные, периферические и автономные факторы, синергично вносящие вклад в ПБС и ассоциированные с таргетной терапевтической стратегией [13]

Кортикальный инсульт сопровождается ЦПБ при вовлечении теменных долей и подлежащего белого вещества. Поражение правого полушария, независимо от наличия или отсутствия поражения таламуса, чаще приводит к развитию ЦПБ. Предполагают, что это связано с ведущей ролью правого полушария в координации боли [17]. ЦПБ часто встречается и при небольших инфарктах, вероятно, из-за связи механизмов их развития с поражением таламуса и моста [5].

Проявление ЦПБ характеризуется рядом клинических признаков (табл. 3). В целом выделяют три типа болевого компонента ЦПБ: постоянная боль, спонтанная прерывистая боль и гипералгезия/аллодиния. В одном из исследований клинических характеристик ЦПБ у 964 пациентов было показано, что гипералгезия встречается в 57% случаев, механическая аллодиния – в 51%, холодовая гипералгезия – в 40%, около 70% больных не ощущали разницу в температуре от 0 до 50° [18]. Клинически ЦПБ сходна с нейропатическими болевыми синдромами (как центральными, так и периферическими). Следует отметить, что паттерн чувствительных нарушений в кожной зоне поражения может различаться при разных патологиях или даже у разных пациентов при одном и том же заболевании [18].

В соответствии с современными критериями, для диагностики ЦПБ необходимо исключить все остальные причины боли. Критерии оценки каждого случая основаны на классификации нейропатической боли, предложенной Treede et al. [20]. Случай определяют как «возможную ЦПБ» при соответствии критериям 1, 2, 3, как «вероятную ЦПБ» – при соответствии критериям 1, 2, 3 плюс критерий 4 или 5, как «подтвержденную ЦПБ» – при соответствии критериям 1–5.

Критерии:

1. Исключение других потенциальных причин боли.
2. Боль имеет четкую и анатомически обоснованную локализацию, соответствующую очагу в ЦНС.
3. Анамнез, свидетельствующий об инсульте.
4. Выявление четких и анатомически обоснованных нарушений при клиническом неврологическом осмотре (нарушение чувствительности с положительным или отрицательным знаком в болезненной области, боль локализуется в зоне чувствительных нарушений, расположение зоны чувствительных нарушений соответствует локализации очага поражения в ЦНС).
5. Выявление соответствующего сосудистого очага при помощи методов нейровизуализации (КТ/МРТ).

ЦПБ трудно поддается лечению и предполагает индивидуальный подбор терапии. Эффективными считаются трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и противоэпилептические препараты, включая ламотриджин, габапентин и прегабалин [4, 6]. Внутривенное введение лидокаина [21] и кетамина [22] эффективно при ЦПБ для облегчения острой боли, но данные методы мало изучены. Согласно рекомендациям EFNS 2010 г. по лечению центральной нейропатической боли, прегабалин является единственным препаратом первой линии с доказанной эффективностью уровня А. Двойное слепое плацебо-контролируемое

Таблица 3. Клинические признаки для распознавания ЦПБ

Словесное описание: раздирающая, ноющая, жгущая, замораживающая, сдавливающая
Спонтанные дизестезии
Аллодиния прикосновения и умеренных температур
Вариабельность качества боли
Аномальная чувствительность к уколу и высоким температурам
Возрастание порога восприятия прикосновения и двухточечного распознавания

мое исследование прегабалина, применяемого в течение 4-х нед. в терапии центральной нейропатической боли, возникшей вследствие инсульта или спинальной травмы, показало, что он существенно уменьшал боль в сравнении с плацебо [6]. В настоящее время нет доказательств фармакологической профилактики ПБС.

Небольшое ретроспективное исследование показало уменьшение оценок боли у пациентов, применявшим таблетированные формы метилпреднизолона [21]. Однако не было проведено ни одного рандомизированного проспективного исследования по применению метилпреднизолона. Получены данные о неэффективности леветирацетама при ЦПБ, хотя другие противосудорожные препараты показали свою эффективность при ЦПБ. Имеются данные анализа эффективности нейростимуляционной терапии у пациентов с ЦПБ, в т. ч. при рефрактерных случаях ЦПБ: в системных обзорах эффективность стимуляции моторной коры составила примерно 50% и возрастала до 77% при одновременном использовании соматосенсорных вызванных потенциалов [23]. Частота успешных попыток при ЦПБ была выше, чем при травме спинного мозга и при периферической нейропатической боли. [23]. Также исследовались неинвазивные техники для лечения ЦПБ, было показано, что транскраниальная магнитная стимуляция (мТМС) с повторяющейся ежедневной стимуляцией моторной коры эффективна при ЦПБ и может давать устойчивый обезболивающий эффект.

Боль при спастичности. Спастичность как выражение синдрома верхнего мотонейрона имеет моторные и немоторные клинические проявления, такие как скорость-зависимое повышение мышечного тонуса, спастическая дистония, спастическая ко-контракция, повышенные рефлексы, боль, контрактуры [14]. Проспективное наблюдательное исследование продемонстрировало выраженную взаимосвязь между развитием спастичности и боли. Так, у 72% пациентов со спастичностью развивался болевой синдром, и только 1,5% пациентов, не имеющих спастичности, испытывали болевые ощущения [24]. Взаимосвязь между спастичностью и болью продолжает изучаться, и наиболее вероятной причиной является мультиколлинеарность нейропатических и ноцицептивных механизмов [7]. Нейронные сети, которые ответственны за боль и спастичность на спинальном и церебральном уровнях, могут накладываться, это подтверждается тем фактом, что боль уменьшается при стимуляции коры моторных зон [24].

Спастичность может вызвать изменения структуры и свойств мышцы, приводя к фиброзу и атрофии, что созда-

ет аномальную нагрузку на мышцы и связки. Пациенты с более высокой степенью спастичности имеют более низкий индекс Бартела, низкое качество жизни и большую интенсивность боли [24].

Тщательное клиническое обследование имеет большое значение для выявления спастичности. Низкий индекс Бартела на 7-й день, левосторонняя гемиплегия при поступлении, левосторонний парез и курение были определены в качестве независимых факторов риска развития спастичности [24]. Боль рассматривается как одно из показаний для лечения спастичности с использованием ботулиновой терапии. Целесообразно придерживаться индивидуального подхода с учетом функциональных преимуществ повышения мышечного тонуса в некоторых случаях, т. к. собственный автоматизм мышечных фибрill целецеленаправленно формирует спастичность с защитной целью. Задачами лечения являются снижение рефлекторной активности, уменьшение мышечного тонуса, боли и реализация реабилитационных программ, направленных на формирование физиологической кинетики и кинематики [24].

Комплексный регионарный болевой синдром. КРБС включает боль, отек, вазомоторные изменения и очаговую демиелинизацию нервных волокон. Его также упоминают как рефлекторную симпатическую дистрофию с каузалгией и атрофией Зудека, или синдром «плечо – кисть». Выделяют два типа КРБС: тип I – нет определяемого поражения нерва, тип II – определяется поражение нерва. Большинство пациентов, перенесших церебральный инсульт (ЦИ), относятся к типу I, хотя нельзя исключать у них возможность микротравмы нервов [25].

Зарегистрированные случаи КРБС после инсульта разнообразны, их распространенность варьирует от 2% до 49% [26]. Такие колебания в значительной мере являются результатом отсутствия единства в определении критерии диагностики. В целях стандартизации диагноза КРБС IASP приняла набор клинико-диагностических критериев, классифицирующих сенсорные и вазомоторные компоненты [26].

В развитии КРБС после инсульта важную роль играет нарушение биомеханики плечевого сустава, у этих пациентов чаще встречается подвывих, степень слабости и неподвижности плеча связана с вероятностью развития КРБС [26]. В патофизиологии развития КРБС выявлена роль гиперактивности симпатической нервной системы, которая тесно связана с изменениями периферической нервной системы; также современные исследования демонстрируют роль ЦНС и местного воспаления в патофизиологии КРБС. Так, у пациентов с КРБС были обнаружены изменения в таламусе и кортикальные сенсорные нарушения [25]. Местное воспаление проявляется ростом миграции иммуноглобулинов и других медиаторов воспаления к зоне КРБС. В пораженной конечности выявляются относительная гипоксия и локальный мышечный ацидоз со снижением капиллярной оксигенации по данным спектрофотометрии [26].

Диагностические критерии КРБС, предусмотренные IASP, включают в себя совокупность симптомов и признаков: нейропатическая боль, двигательные ограничения, вазомоторные, потовые и трофические изменения. В поздней стадии КРБС в пораженной области

часто обнаруживается очаговое снижение плотности костной ткани. Диагноз КРБС подтверждают выявляемые на МРТ пораженного участка утолщение кожи, тканевое увеличение, отек мягких тканей [27].

Лечение КРБС нацелено на патофизиологические механизмы его развития. Основные цели лечения: уменьшение боли, сохранение подвижности суставов и восстановление утраченных функций. Междисциплинарный подход предусматривает участие эрготерапевтов и кинезиотерапевтов, задача которых – обеспечить мобилизацию и укрепление конечности, контроль отека и восстановление чувствительности [28].

Превентивный подход к повреждению сустава может снизить риск развития КРБС. Целевое воздействие на симпатическую систему включает блокирование нервов на уровне звездчатого ганглия. Другие немедикаментозные методы лечения, направленные на кортикалную реорганизацию, такие как биологическая обратная связь, зеркальная терапия, двигательные образы, показали эффективность в лечении КРБС. Преморбидными или возникающими в ответ на боль являются психологические расстройства, такие как депрессия и тревога, лечение которых является важным компонентом реабилитационного процесса [27, 28].

Фармакологические средства, используемые для лечения КРБС: мемантин [29], габапентин [27], карбамазепин [27] и трициклические антидепрессанты [27], хотя их эффективность не доказана для популяции постинсультных пациентов. Бисфосфонаты, препятствующие гиперактивности остеокластов, продемонстрировали уменьшение боли при КРБС [30]. Влияние глюкокортикоидов (ГКС) показано в двух небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях посттравматического и постинсультного КРБС [27], в которых выявлено значительное уменьшение боли при назначении коротких курсов оральных ГКС.

Постинсультная головная боль. По данным статистики, у 10% пациентов после ЦИ появляется хроническая головная боль (ХГБ) [11]. ХГБ после инсульта развивается преимущественно в течение 6 мес. Головная боль напряжения (ГБН) и сосудистая головная боль чаще развиваются во время или сразу после инсульта. В целом после инсульта головная боль характеризуется как ГБН, имеет скрывающий и выраженный характер и не усугубляет двигательные расстройства [8].

Патофизиология постинсультной головной боли продолжает изучаться. Было предположено, что преобладающим механизмом является стимуляция тригемино-васкулярной системы [14]. Это может быть связано с различными факторами, включая травму головного мозга, повреждение или изменение кровеносных сосудов, последующее воспаление или нарушение и/или реиннервацию проводящих путей боли, или даже лекарственное влияние (дикиридамол, например, наиболее часто ассоциировался с головной болью [9]). Необходимы дальнейшие исследования в отношении распространенности, факторов риска и терапии этого состояния.

Скелетно-мышечная боль. Боль в плече является часто встречающимся ноцицептивным болевым синдро-

мом после инсульта, в формировании и поддержании которого немаловажную роль играют механизмы центральной сенситизации [31]. СМБ в плече подразделяется на два основных типа: подвывих плеча (нижнее смещение) и контрактуры. Есть данные, что боль в парализованном плече встречается у 16–72% пациентов, перенесших инсульт [31]. Сроки возникновения болевого синдрома, по данным различных исследователей, колеблются от 2-х нед. до 2–3-х мес. или в течение 1 года после инсульта [32]. К факторам риска, приводящим к развитию боли в плече, относятся: слабость в верхней конечности и тяжесть инсульта, сенсорные нарушения, положительные ревмо-пробы, спастичность, поражения правого полушария, низкий показатель индекса Бартела. При сравнении групп пациентов с болью и без боли в плече в реабилитационном центре было отмечено, что пациенты без боли в большей степени функционально независимы [31, 32].

Патофизиология в значительной степени объясняется особенностями анатомии и биомеханики плечевого сустава, а также физиологией сухожильной ткани [32]. Основными условиями формирования боли в области плеча являются: большая подвижность и недостаточная стабильность головки плеча в суставной впадине лопатки, уязвимость структур периферической нервной системы в области плечевого пояса и плеча, значительные функциональные нагрузки на нервно-мышечный аппарат плечевого сустава. Строение плечевого сустава является уникальным по сравнению со строением большинства других суставов. Слабость может привести к нестабильности и неподвижности плечевого сустава. Подвывих плеча может быть результатом слабости окружающих его мышц и произойти сразу после инсульта, когда верхняя конечность имеет гипотонус и подвержена нестабильности. Тем не менее боль чаще всего появляется уже тогда, когда развивается спастичность. Постепенное развитие подвывиха сопряжено с появлением боли в плече и снижает функциональные возможности пораженной верхней конечности [33]. Возможные осложнения подвывиха также включают КРБС и вторичное повреждение плечевого сплетения. Наиболее часто боль в плече встречается у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, когда наблюдаются дегенеративные изменения в области сустава [34]. Присутствует прямая зависимость между степенью тяжести ЦИ и выраженностью болевого синдрома в области плеча на стороне пареза. Боли в области плечевого сустава после ЦИ могут быть вызваны рядом этиологических факторов, которые можно разделить на две группы: первая – причины, связанные с неврологическими механизмами, вторая – локальные причины, обусловленные повреждениями околосуставных тканей. К неврологическим причинам постинсультной боли в плече можно отнести: КРБС, ЦПБ, повреждение плечевого сплетения и изменения мышечного тонуса в паретичной конечности, чувствительные агностические расстройства, синдром игнорирования, когнитивные нарушения, депрессию [35]. Локальные факторы представляют следующий круг поражений: адгезивный капсулит, ротационные надрывы манжеты плеча при неправильном перемещении или положении

больного, артрит плечевого сустава, артрит акромиоклавилярного сочленения, тендинит двуглавой мышцы, поддельтовидный тендинит, «синдром сдавления ротаторов плеча». В настоящее время обсуждается роль патофизиологической взаимосвязи ноцицептивного и нейропатического механизмов постинсультной СМБ в плече [35].

Выявление, предупреждение и лечение. Для выявления постинсультной СМБ в плече необходимо тщательное клиническое обследование. Сами пациенты часто недооценивают степень боли. В одном исследовании почти у 40% постинсультных пациентов, отрицавших боль в плече, впоследствии при детальном осмотре были выявлены боли, даже у пациентов без признаков зрительного или соматосенсорного неглекта. Наиболее часто боль была обусловлена болезненностью сухожилия бицепса, надостной мышцы, выявлялся положительный тест Neer (боль при полном про-нировании руки в форсированном сгибании) [36].

Предупреждение развития боли в плече является ключевым моментом [36] (табл. 4). Как только в верхней конечности развивается слабость (до развития спастичности), в плечевом суставе развивается слабость связочного аппарата, что ведет к его особой уязвимости и подверженности травмированию. В этот период особое внимание надо уделять стабилизации сустава и кинезиотерапевтическому режиму, начиная с лечения пассивным движением так скоро, как только стабилизируется состояние пациента [36].

Имеются данные о формировании контрактур бедра, плеча и локтевого сустава у половины больных через 6 мес. после инсульта. Контрактуры в плече наиболее распространены у пациентов с большей степенью нарушения функционирования и выраженностью спастического пареза [36].

Своевременно начатое лечение включает механическую стабилизацию плеча с применением ортезов. TENS (чрескожная нервно-мышечная электростимуляция) работает согласно теории контроля ворот боли, активируя миелинизированные сенсорные волокна и прерывая болезненные импульсы немиелинизированных С-волокон. Функциональная электрическая стимуляция (ФЭС) может быть использована для поддержания изометрической прочности плечевого пояса и приводит к уменьшению

Таблица 4. Профилактика гемиплегической боли в плече

1. Стратегия защиты сустава Позиционирование и поддержка руки в покое Защита и поддержка руки во время движений Защита и поддержка руки во время использования инвалидного кресла при помощи специальных приспособлений В течение периода вялого пареза необходимо предупредить повреждение, после этого периода использование бандажа остается дискуссионным
2. Не использовать вертикальное положение
3. Отведение или сгибание не должно превышать 90°, кроме лопатки, ротируемой вверх, и плеча, ротируемого латерально
4. Пациент и персонал должны быть обучены корректному обращению с вовлеченной рукой

боли, увеличению диапазона движения и функции руки. ФЭС эффективна для надлопаточной и дельтовидной мышц, имеющих решающее значение для поддержания стабильности плечевого сустава [37]. Ботулиновая терапия в сочетании с физиотерапией и кинезиотерапией приводили к уменьшению, а в некоторых случаях – к полному прекращению боли в плече [38]. При стойких, не поддающихся лечению болевых синдромах, формировании контрактур применяют хирургическое лечение для восстановления вращательной манжетки и мобилизации лопатки. Лекарственную терапию, направленную на контроль СМБ, начинают с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [39].

Скелетно-мышечная боль в нижней части спины у пациентов, перенесших ЦИ, по данным различных авторов, встречается в 24–56% случаев. Среди ведущих причин ее формирования выделяются следующие: структурные изменения хрящевой ткани (патология межпозвонковых дисков, спондилолистез, дегенеративные артриты, спинальный стеноз); психологические факторы, обуславливающие сложные компоненты психосоциальной дисфункции; мышечная дисфункция – миофасциальный болевой синдром (МБС), связанный с асимметричными физическими нагрузками, неправильным двигательным стереотипом, нарушением осанки, скелетно-мышечной асимметрией, дисфункцией илеосакрального сочленения, нестабильностью двигательного сегмента, гиподинамией [40]. МБС после инсульта часто не связан с патологией позвоночника, а является проявлением первичной дисфункции миофасциальных тканей вследствие нарушения локомоторной функции, но может развиваться на фоне рефлекторных мышечно-тонических вертеброгенных синдромов, осложняя их течение.

Вертеброневрологический статус пациентов с постинсультным гемипарезом характеризуется нарушением физиологии статической и локомоторной функции и проявляется заднепередним типом осанки, напряжением по заднепередней линии, тенденцией к увеличению поясничного лордоза, перегрузкой экстензоров поясничного отдела, тазобедренного и коленного суставов, смещением общего центра тяжести (ОЦТ) вперед на передние части стоп и здоровую ногу, антеризацией и перекосом таза, напряжением мышц тазового дна, поясничных, грушевидных мышц. Постинсультная СМБ в нижней части спины носит преимущественно ноцицептивный характер и обусловлена в большой степени нарушением биомеханики двигательной функции, однако важную роль в ее поддержании играют процессы центральной сенситизации [40, 48].

Помимо комплекса реабилитационных мероприятий, включающих кинезиотерапию, механотерапию, ФЭС, ортезирование, важным условием выполнения реабилитационной программы и достижения максимально возможной коррекции нарушенной локомоции является адекватное медикаментозное купирование СМБ. Препаратами первой линии являются НПВП, что оправданно ролью воспаления в развитии СМБ [39, 40, 42]. Периферическая и центральная сенситизация при СМБ вызвана медиаторами боли и субклинического воспаления, в роли которых выступают

такие субстанции, как простагландины, фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -6 [42].

В связи с высокой распространенностью сопутствующих и коморбидных заболеваний у пациентов с ПБС высока потребность в НПВП, имеющих оптимальное соотношение обезболивающего и противовоспалительного действия и высокую степень безопасности. Основные терапевтические эффекты НПВП основаны на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибиции фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ существует в 2-х формах: ЦОГ-1 постоянно присутствует во всех тканях, ЦОГ-2 синтезируется на фоне воспаления. Представления о различной роли изоформ ЦОГ в механизме воспаления и формировании нежелательных явлений (НЯ) привели к созданию НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако клинические исследования показывают, что побочные эффекты ЦОГ-2 ингибиторов зависят от дозы препарата [41]. Существуют данные, что высокая селективность ЦОГ-2 может повышать кардиоваскулярные риски [42].

Лорноксикам относится к группе НПВП, производных оксикама, он сбалансированно ингибитирует ЦОГ-1/ЦОГ-2. Лорноксикам обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью, а также низким риском возникновения НЯ. Это объясняется особенностями фармакокинетики и фармакодинамики. В отличие от других НПВП, лорноксикам не оказывает ингибирующего влияния на активность фермента 5-липоксигеназы и, таким образом, не подавляет синтез лейкотриенов, направляя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь; арахидоновая кислота и ее липоксигеназные метаболиты могут действовать как ретроградные медиаторы, стимулирующие переработку болевых импульсов в спинном мозге. Кроме того, лорноксикам обладает более коротким, чем у других оксикамов, периодом полувыведения (3–4 ч), что снижает риск возникновения НЯ. Это рассматривается как важное преимущество с учетом высокой распространенности сопутствующих и коморбидных заболеваний у пациентов с ЦИ [43]. Еще одной особенностью механизма действия лорноксиками является стимуляция выработки эндогенного динорфина и эндорфина, что свидетельствует о способности препарата оказывать влияние на центральные звенья патогенеза болевого синдрома. Это важно учитывать у пациентов с ПБС. Метаболизм препарата происходит в печени под действием цитохрома Р450 с образованием фармакологически неактивных метаболитов, 1/3 их выводится через почки и 2/3 – через желудочно-кишечный тракт, при этом энтеропеченочная циркуляция отсутствует. Двойной путь экскреции препарата снижает нагрузку на органы и улучшает переносимость, поэтому при легкой и умеренной степени печеночной и/или почечной недостаточности коррекции его дозы не требуется. Высокая биодоступность препарата, составляющая 97%, достижение максимальной концентрации в плазме через 15 мин после внутримышечного введения обеспечивают быстрый противоволевой эффект, что важно для последующего проведения реабилитационных мероприятий. Исследования проникновения лорноксиками в синовиаль-

ную жидкость показали, что в суставах длительное время сохраняется активность препарата – даже в то время, когда в плазме его концентрация снижается до уровня, предшествовавшего введению дозы [44, 45]. Разнообразие форм выпуска препарата (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 8 мг №5; таблетки, покрытые оболочкой, 4 мг №10 и №30; таблетки, покрытые оболочкой, 8 мг №10 и №30; лорноксикам релиф, таблетки, покрытые оболочкой, 8 мг №12 (быстро действующая форма)) позволяет дифференцированно подходить к режиму дозирования и способу введения препарата в зависимости от выраженности и динамики болевого синдрома. С учетом сведений о том, что фармакокинетические процессы у лиц пожилого возраста и молодых людей при использовании препарата протекают примерно одинаково, коррекция дозы препарата у пожилых не проводится [46].

Таким образом, лорноксикам обладает хорошей переносимостью. Аналгетический и противовоспалительный эффекты лорноксикама неоднократно доказаны как на животных моделях, так и в клинических исследованиях. Последние показывают эффективность препарата как при острых болях, так и при хронических воспалительных болевых процессах. Все это позволяет рассматривать лорноксикам как препарат выбора при ПБС для коррекции болевого синдрома и повышения возможности участия пациента в реабилитационной программе.

С целью изучения распространенности, клинических особенностей и возможностей комплексной медицинской реабилитации пациентов с ПБС нами были обследованы 1317 пациентов, перенесших инсульт, в раннем восстановительном периоде. ПСБ была выявлена у 46% пациентов (n = 605), из них ЦПБ – у 8% (n = 48), боль в плече – у 37% (n = 224), головная боль – у 24% (n = 145), боль, связанная со спастичностью, – у 21% (n = 127), боль в спине – у 56% (n = 339). При этом 46% (n = 278) имели более двух видов боли: 29% (n = 175) имели два вида боли (боль в плече и головная боль; ЦПБ и боль, связанная со спастичностью; боль в спине и боль, связанная со спастичностью; боль в спине и боль в плече) и 17% (n = 103) – три вида боли. В исследование были включены 120 пациентов со СМБ (боль в плече и боль в спине). В целом структура болевого синдрома в основной и кон-

трольной группах следующая: до лечения 58% пациентов оценивали боль как терпимую (легкую), 32,8% – как боль умеренной интенсивности и 9,2% – как нестерпимую (выраженная). Установлены статистически значимые корреляции между длительностью болевого синдрома, его выраженностью и показателями шкалы MoCA ($r = -0,25$; $p < 0,05$), с показателями качества жизни по опроснику EuroQol EQ-5D-5L ($r = -0,24$; $p < 0,05$) и выраженной депрессии по шкале Бека ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Все пациенты рандомизированно были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Пациенты основной группы наряду с базисным комплексом медицинской реабилитации (кинезиотерапия, мануальная терапия, ФЭС и психотерапевтическая коррекция) получали лорноксикам. Лорноксикам назначался дифференцированно в зависимости от выраженности болевого синдрома. Пациенты с выраженным болевым синдромом получали лорноксикам в/м по 16 мг/сут в течение 5 дней, затем перорально по 16 мг/сут 5 дней, затем по 8 мг/сут 5 дней. Пациенты с болевым синдромом умеренной интенсивности получали лорноксикам в/м в дозе 8 мг/сут в течение 5 дней, затем перорально 8 мг/сут 10 дней. Пациентам с болевым синдромом легкой степени выраженности лорноксикам назначали по 8 мг/сут перорально в течение 5 дней и по 4 мг/сут еще 5 дней. Больные контрольной группы НПВП не получали. Продолжительность комплексной реабилитационной терапии составила 2 мес.

Выраженность боли у пациентов основной группы уже через 2 нед. терапии снижалась и у большинства достигала значений легкого болевого синдрома, в контрольной группе такое снижение выраженности боли было отмечено лишь к концу 2-го мес. лечения.

Так, уже к концу 2-й нед. терапии среди пациентов, получавших НПВП (лорноксикам), достоверно в два раза уменьшилось число лиц с выраженным болевым синдромом и на 30,6% увеличилось число пациентов с легким болевым синдромом. Среди пациентов контрольной группы число таковых составило соответственно 1,4% и 21,2%. Отсутствие болевого синдрома к концу курса комплексной реабилитационной программы было отмечено у 36,7% пациентов основной группы и у 6,2% пациентов группы контроля. Побочных реакций зарегистрировано не было [47, 48].

Рисунок 2. Динамика болевого синдрома у пациентов основной группы

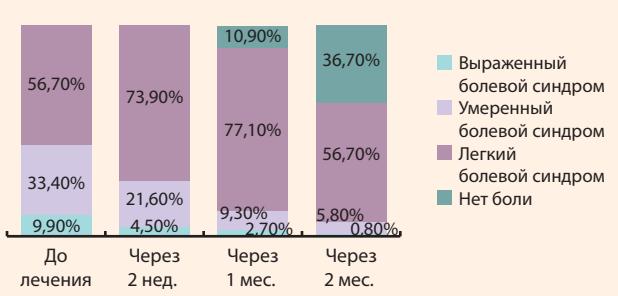
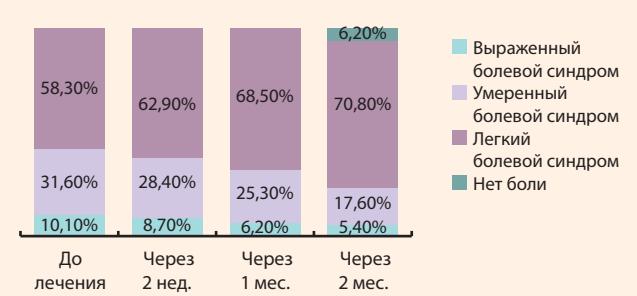


Рисунок 3. Динамика болевого синдрома у пациентов контрольной группы



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало значимую эффективность и безопасность дифференцированного применения лорноксикама у пациентов с постинсультной СМБ (боль в плече и в нижней части спины) в составе комплексной реабилитационной программы. С учетом того, что боль является частым осложнением после инсульта, необходимо выявлять пациентов с высоким риском ее развития.

В настоящее время изучен ряд механизмов, способствующих развитию и поддержанию боли после инсульта. Тем не менее патофизиологическая и клиническая иденти-

фикация боли в популяции больных после инсульта часто оказывается сложной задачей, что затрудняет формирование адекватных дифференцированных и функционально обоснованных реабилитационных программ. Использование рейтинговых шкал и тщательное физикальное обследование могут привести к своевременному выявлению и эффективному лечению постинсультной боли, что может улучшить состояние пациента, повысить возможности и результаты реабилитации и, как следствие, качество жизни больного. Включение в реабилитационные программы медикаментозной поддержки эффективными и безопасными НПВП способствует улучшению функциональных исходов после мозгового инсульта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Naess H, Lunde L, Brogger J. The effects of tigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the Bergen stroke study. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 407-413.
2. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central post stroke pain: a population-based study. *Pain*, 2011, 152: 818-824.
3. Landhorne P, Stott DJ, Robertson L, Mac-Donald J, Jones L, McAlpine C. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*, 2000, 31: 1223-1229.
4. Widar M, Samuelsson L, Karlsson-tivenius S, Ahlsrom G. Long-term pain condition after a stroke. *J Rehabil Med*, 2002, 34: 15-170.
5. Kong K, Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*, 2004, 44: 2125-2133.
6. Jonsson AC, Lindgren I, Hallström B, Norrvig B, Lindgren A. Prevalens and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 590-595.
7. Lundstrom E, Smits A, Terent A, Borg J. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*, 2009, 16: 188-193.
8. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke a prospective study. *Eur J Pain*, 2012, 16: 1128-1136.
9. O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESSION trial. *Stroke*, 2013, 44: 1238-1243.
10. Sanchis MN, Lluch E, Nijs J, Struyf F, Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature. *Pain Physician*, 2016 Nov-Dec, 19(8): 565-574.
11. Hoang CL, Salle JY, Mandigout S, Hamonet J, Macian-Montoro F, Daviet JC. Physical factors associated with fatigue after stroke: an exploratory study. *Top Stroke Rehabil*, 2012, 19: 369-376.
12. Tang WK, Liang H, Mok V, Ungvari GS, Wong KS. Is pain associated with suicidality in stroke? *Arch Rhys Med Rehabil*, 2013, 94: 863-866.
13. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(3-4): 190-201.
14. Sommerfeld DK, Welmer AK. Pain following stroke, initially and 3 and 18 months after stroke, and association with other disabilities. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 1325-1330.
15. Smith JH, Bottemfeler KL, Flemming RD, Micael Cuter F, Strand EA. Inability to self-report pain after a stroke a population-based study. *Pain*, 2013, 154: 1281-1286.
16. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke*, 2008, 39: 414-420.
17. Leijon G, Boivie J, Johanson I. Central poststroke pain-neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*, 1989, 36: 13-25.
18. Harno H, Haapantel E, Putala J, Haanpaa M, Makela JP. Central poststroke pain in young ischemic: a stroke survivors in the Helsinki young stroke registry. *Neurology*, 2014, 83: 1147-1154.
19. Королев А.А., Суслова Г.А. Центральная постинсультная боль. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2011, 5: 38-46.
20. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008, 70(18): 1630-1635.
21. Pellicane AJ, Millits SR. Efficacy of methylprednisolone versus other pharmacologic interventions for the treatment of central post stroke pain: a retrospective analysis. *J Pain Res*, 2013, 6: 557-563.
22. Vick PG, Lamer TJ. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain*, 2001, 92: 311-313.
23. Crucchi G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*, 2007, 14: 952-970.
24. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Falss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*, 2010, 257: 1067-1072.
25. Yu DT. Shoulder pain and others musculoskeletal complications. *Stroke Recovery and Rehabilitation*. New York, Demos-Medical, 2008: 437-451.
26. Harden RN, Bruehl S. Complex Regional Pain Syndrome: Treatment Guidelines. Milford, CT, RSDSA Press, 2006.
27. McCarberg BH, Barkin RL. Long-acting opioids for chronic pain: pharmacotherapeutic opportunities to enhance compliance, quality of life, and analgesis. *Ann J Ther*, 2001, 8: 181-186.
28. Petrolidi S, Di Benedetto P. Shoulder-hand syndrome after stroke. A complex regional pain syndrome. *Eur Medicophys*, 2005, 41: 283-292.
29. Sinis N, Birbaumer N, Gustin S, Schwarz A, Bredanger S, Becker ST. Memantine treatment of complex Regional Pain Syndrome: a preliminary report of six cases. *Clin J Pain*, 2007, 23: 237-243.
30. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of paminadronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med*, 2004, 5: 276-280.
31. Gamble GE, Barberan E, Bowsher D. Post stroke shoulder pain: more common than previously realized. *Eur J Pain*, 200, 4: 313-315.
32. Koog YH, Jin SS, Yoon K, Min BI. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil*, 2010, 32: 282-291.
33. Gamble GE, Barberan E, Laach HU, Bowsher D, Tyrrel PJ, Jones AK. Post stroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 12 patients a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. *Eur J Pain*, 2002, 6: 467-474.
34. Беленький А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином: от приблизительности к конкрет- ным нозологическим формам. *Consilium medicum*, 2004, 6(2): 18-28.
35. Кадыков А.С., Сашина М.Б., Черникова Л.А. Постинсультные болевые синдромы. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2004, 3: 25-27.
36. Dromerick AW, Edwards DF, Kumar A. Hemiplegic shoulder pain syndrome: frequency and characteristics during inpatient stroke rehabilitation. *Arch Phys Rehabil*, 2008, 89: 1589-1593.
37. Vasudevan JM, Browne Bl. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2014, 25: 411-437.
38. Kalita J, Misra U, Kumar A, Bhoi SK. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation. *Toxins (Basel)*, 2015 Jun 30, 7(7): 2454-2480.
39. Кадыков А.С., Шахпоронова Н.В., Теленков А.А. Постинсультные болевые синдромы. *Неврология сегодня*, 2016, 1: 67-70.
40. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(3-4): 190-201.
41. Насонов Е.Л., Карапеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин мед*, 2000, 3(часть 1): 4-10, 4(часть 2): 4-9.
42. Карапеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Рациональное применение противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. *Соврем. Ревматология*, 2015, 1: 4-34.
43. Авксентюк А.В. Лорноксикам (ксефокам) – новый нестероидный противовоспалительный препарат с интенсивным и пролонгированным анальгетическим эффектом. *Междунр. неврол. журнал*, 2005, 3: 39-44.
44. Шевченко Е.В., Пилипович А.А., Данилов А.Б. Лорноксикам (Ксефокам) в терапии болевого синдрома. *РМЖ*, 2012: 23-31.
45. Bolukbasi N, Ersantli S, Basegmez C et al. Efficacy of quick-release lornoxicam versus placebo for acute pain management after dental implant surgery: a randomised placebo-controlled triple-blind trial. *Eur J. Oral. Implantol*, 2012, 5: 165-173.
46. Hall PE, Derry S, Moore RA. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*, Published Online: 7 Oct 2009.
47. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Энеева М.А. Функциональная электростимуляция в комплексной реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности. *Доктор Ру. Аппаратная реабилитация*, 2014, 13(101): 15-21.
48. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Маневич Т.М., Кузнецова А.Ю. Боль в спине у пациента с остаточными явлениями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения: комплексный подход к диагностике и лечению. *Лечение заболеваний нервной системы*, 2014, 2(14): 17-25.

М.М. ТАНАШЯН, д.м.н., профессор, К.В. АНТОНОВА, к.м.н., А.А. РАСКУРАЖЕВ, к.м.н.
Научный центр неврологии, Москва

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ:

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПОДХОДЫ К ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ

В статье дается обзор наиболее современных представлений о патогенезе, клинической картине и терапии диабетических полинейропатий. Приводятся данные об эпидемиологии состояния, классификация диабетических полинейропатий; рассматриваются вопросы симптоматологии, морфологических изменений при данной патологии. Обсуждаются проблемы этиопатогенетической и симптоматической терапии полинейропатий, основанные на результатах многоцентровых клинических исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, полинейропатия, альфа-липоевая кислота.

М.М. TANASHYAN, MD, Prof., K.V. Antonova, PhD in medicine, A.A. RASKURAZHEV, PhD in medicine
Research Centre of Neurology FGBNU

DIABETIC POLYNEUROPATHY: PATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION AND NEW APPROACHES TO PERSONALIZED TREATMENT
In summary, this review provides complex presentation of the most contemporary concepts of pathogenesis, clinical presentation and therapy of diabetic polyneuropathies. The article also provides data on the epidemiology of the condition, classification of diabetic polyneuropathies; considers issues of symptomatology, morphological changes in this pathology. The problems of etiopathogenetic and symptomatic therapy of polyneuropathies are discussed using the results of multicentre clinical trials.

Keywords: diabetes mellitus, polyneuropathy, alpha-lipoic acid.

В последние десятилетия в большинстве экономически развитых стран мира произошли существенные изменения в состоянии здоровья населения и характере заболеваемости за счет значительного увеличения удельного веса так называемых хронических неинфекционных болезней. К их числу относится и сахарный диабет (СД) – заболевание, вызывающее множество осложнений, в т. ч. поражение центральной и периферической нервной системы.

По данным IDF, за последние 10 лет численность больных СД в мире увеличилась более чем в 2 раза и достигла 415 млн человек в 2015 г. По данным ВОЗ, количество больных СД в мире еще больше: с 1980 г. по 2014 г. оно возросло со 108 млн до 422 млн [1]. Рост заболеваемости продолжается, несмотря на меры, осуществляемые на межгосударственном уровне. В декабре 2006 г. на Генеральной Ассамблее ООН принята резолюция о необходимости объединения всех стран в борьбе со стремительно распространяющейся угрозой СД (резолюция ООН 61/225 от 10.12.2006 г.). В 2011 г. была принята политическая декларация ООН, обращенная к национальным системам здравоохранения, с призывом создавать многопрофильные стратегии в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, где особое внимание уделено проблеме СД как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения.

В России численность больных СД возросла в 1,5 раза за 10 лет [2]. По данным Государственного регистра больных СД, на конец 2016 г. в РФ на диспансерном учете состояло около 4,35 млн, из них 92% – больные с СД 2 типа. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) показали, что диагно-

стируется лишь 50% случаев СД [3]. Глобальная эпидемия СД приводит к увеличению распространенности его осложнений, в т. ч. поражений нервной системы. Нейропатические осложнения являются значительным бременем как для больных, так и для общества в целом. Наряду с другими диабетическими осложнениями структурные и функциональные изменения нервной системы – как центральной, так и периферической – играют роль фактора, лимитирующего качество и продолжительность жизни больных. За последние 20 лет увеличилась распространенность СД среди пациентов с инсультом [4, 5]. Так, инсульт относится к основным причинам смерти больных СД: от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) погибает около 20% лиц с СД [6]. С другой стороны, поражение периферической нервной системы относится к наиболее частым осложнениям СД. Около 50% пациентов с СД в целом и 20% больных в дебюте СД 2 типа имеют признаки диабетической периферической нейропатии (ДПН) [7]. Показатели распространенности ДПН среди больных СД значительно различаются – от 2,4 до 78,8% [8].

Масштабность проблемы поражения нервной системы как результат эпидемии СД, ее медицинская и социально-экономическая значимость определяют настоятельную необходимость дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе диабетической нейропатии, мер ее профилактики и лечения.

Диабетические нейропатии протекают с различной клинической манифестацией, могут быть фокальными или диффузными. У 50% больных ДПН протекает бессимптомно [9]. Генерализованные симметричные нейропатии формируют наибольшие медико-социальные и медико-

экономические проблемы в неврологии и эндокринологии из-за частоты встречаемости, тяжести течения, нарушения качества жизни, утраты трудоспособности и ухудшения прогноза в отношении продолжительности жизни [10]. Периферическая нейропатия является не только одним из наиболее частых осложнений СД, но и одной из ведущих причин инвалидности и снижения качества жизни в результате потери чувствительности, боли, нарушения походки, связанных с падениями травм, изъязвления стопы и ампутации. Традиционно ДПН рассматривалась в аспекте ухудшения состояния здоровья самого пациента и экономического бремени для здравоохранения в целом. Однако есть данные о том, что больной с ДПН, будучи водителем транспортного средства, может представлять потенциальную угрозу не только для себя, но и для окружающих. У пациентов с диабетической нейропатией нижних конечностей отсрочена реакция торможения, что может привести к нарушению возможности управлять автомобилем. Так, у водителей с ДПН среднее время срабатывания тормоза больше, чем предлагаемый порог безопасности 0,70 секунды. А больные с сочетанием сенсомоторной нейропатии нижних конечностей и патологии стопы чаще демонстрируют аномальные реакции при использовании автомобильных тормозов [11–13]. Нарушение зрачковых реакций является проявлением автономной полинейропатии как составной части ДПН и выражается уменьшением диаметра зрачка при адаптации к темноте на ранних стадиях и отсутствием и очень медленным и неполным расширением зрачка в дальнейшем. Клинически эти нарушения проявляются затруднением вождения автомобиля в ночное время.

Наиболее часто встречаются ДПН и автономная нейропатия [14], в остальных случаях – фокальные поражения [15, 16], поражение корешков спинальных нервов грудного и поясничного уровней (не более 3%), мононевропатии (наиболее часто с вовлечением глазодвигательного и срединного нервов – до 25%), множественная мононевропатия с поражением нескольких отдельных периферических нервов [17].

Наиболее современная классификация поражений периферической нервной системы при СД представлена ниже.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

А. Диффузная нейропатия

Дистальная симметричная полинейропатия:

- преимущественно с поражением тонких волокон;
- преимущественно с поражением толстых волокон;
- смешанная нейропатия (наиболее частая).

Вегетативная (автономная):

- с вовлечением сердечно-сосудистой системы;
 - снижение вариабельности сердечного ритма;
 - тахикардия в покое;
 - ортостатическая гипотензия;
 - внезапная сердечная смерть (злокачественная аритмия).
- С вовлечением желудочно-кишечного тракта;
- диабетический гастропарез (гастропатия);

- диабетическая энтеропатия (диарея);
- снижение моторики толстого кишечника (запоры).

С вовлечением мочеполовой системы:

- диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь);
- эректильная дисфункция;
- сексуальная дисфункция у женщин.

Дисфункция потоотделения:

- дистальный гипогидроз/ангидроз;
- потоотделение после еды.

Патология зрачковых реакций.

Нераспознаваемая гипогликемия (больной не чувствует проявлений гипогликемии).

В. Мононейропатии (множественные мононейропатии) (атипичные формы):

- изолированные нейропатии черепных или периферических нервов (например, глазодвигательного, локтевого, срединного, бедренного, малоберцового нервов);
- множественные мононейропатии (могут напоминать полинейропатии).

С. Радикулопатии или полирадикулопатии (атипичные формы):

- нейропатия корешков и сплетений (пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотропия);
- радикулопатия на грудном уровне.

Недиабетические нейропатии, часто встречающиеся при диабете:

- параличи от сдавления;
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия;
- нейропатия корешков и сплетений;
- оструя болезненная нейропатия с поражением тонких волокон (ятрогенная).

Результаты проведенных ранее исследований показали, что интенсификация терапии СД 2 типа или многофакторное воздействие для уменьшения кардиоваскулярного риска недостаточны для замедления прогрессирования ДПН

К факторам риска развития ДПН относятся длительное течение СД, плохой гликемический контроль, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, а также высокий рост (DCCT). Известно, что у мужчин с СД 2 типа ДПН может развиваться раньше, чем у женщин, а нейропатическая боль поражает чаще женщин [18], однако не все исследователи подтверждают эти гендерные различия [19].

Исследования DCCT и UKPDS показали четкую взаимосвязь между хронической гипергликемией и осложнениями СД. Хороший гликемический контроль продемонстрировал возможность предотвращения ДПН у пациентов с СД 1 типа [20, 21] и замедления прогрессирования у больных с СД 2 [22], однако эффекта восстановления нейронального повреждения не выявлено. С другой сто-

роны, результаты проведенных ранее исследований показали, что интенсификация терапии СД 2 типа или многофакторное воздействие для уменьшения кардиоваскулярного риска недостаточны для замедления прогрессирования ДПН [23–25]. Следует отметить, что специфические факторы развития болевой формы ДПН не определены [26].

Возрастает количество сообщений о том, что ожирение и метаболический синдром ассоциированы с риском нейропатии. Кроме того, в нескольких исследованиях показано, что у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом повышен риск сенсорной полинейропатии до начала манифестного СД, что даже привело к появлению термина «предиабетическая полинейропатия» [27]. С другой стороны, у пациентов с полинейропатией отмечен повышенный риск развития метаболического синдрома [7].

Показательно, что полинейропатия может отмечаться и у категорий риска СД – предиабета: при нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), повышении уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) в диапазоне 5,7–6,4%. Пациенты с предиабетом могут страдать различными формами нейропатии, такими как периферическая [28–31], нейропатия мелких волокон [32], автономная нейропатия [33]. В исследовании MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) было показано, что у пациентов с НТГ признаки ДПН выявлялись в два раза чаще, чем в популяции без нарушений углеводного обмена [34]. Предполагается, что даже небольшое повышение гликемии может являться причиной развития нейропатии на этапе предиабета [35].

Связь ранних этапов нарушения углеводного обмена и полинейропатии является предметом изучения. Проведение конфокальной микроскопии роговицы (чувствительного неинвазивного метода оценки мелких немиелинизированных нервных волокон роговой оболочки) позволяет проводить раннюю диагностику патологии тонких волокон при метаболических нарушениях уже на этапе НТГ [36, 37]. Кроме того, показано, что конфокальная микроскопия является наиболее эффективным методом идентификации бессимптомного развития и прогрессирования нейропатии при СД 1 типа [38].

Другой неинвазивный метод, позволяющий выявить ДПН на субклиническом этапе, – электронейромиография (ЭНМГ). Так, субклиническая ДПН, диагностируемая только по данным ЭНМГ, выявляется у 75% и 45% больных с длительностью СД до 3 лет и от 3 до 10 лет соответственно [39]. Следует отметить, что не все исследователи обнаруживают наличие ДПН у пациентов с начальным нарушением углеводного обмена [40, 41]. В диагностике ДПН при НТГ, как и при СД, результаты зависят от метода исследования. Так, углубленное электромиографическое исследование наиболее дистальных сенсорных нервов позволяет обнаружить ранние нарушения нервной проводимости у пациентов с НТГ и СД, даже в тех субклинических случаях, когда использование рутинного метода ЭНМГ еще не позволяет выявить эти изменения [42].

Поражение периферической нервной системы является фактором риска и церброваскулярных заболеваний. При этом ДПН ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. и ОНМК [43]. Кроме того, показано, что наличие диабетической автономной нейропатии является независимым фактором риска развития инсульта. Это может быть связано с поражением церебральных сосудов и нарушением регуляции церебрального кровотока [44].

ПАТОГЕНЕЗ

Выраженность и продолжительность нарушений углеводного обмена играют ключевую роль в повреждении органов и тканей. С хронической гипергликемией связывают развитие всех осложнений при СД. Эффект глюкозотоксичности, взаимодействия глюкозы с липидами, белками, в т. ч. и структурными, компонентами биологических жидкостей реализуется в образовании конечных продуктов гликирования. При СД и длительной гипергликемии происходит гликирование различных белков организма [45].

Формы патологического воздействия продуктов гликирования разнообразны: увеличение синтеза цитокинов, факторов роста, активация процессов пролиферации и склерозирования, повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразование, эпигенетические изменения [46]. Патологические процессы инициируются гипергликемией, и даже нормализация уровня глюкозы крови не обеспечивает остановку их развития и прогрессирования.

В настоящее время показано, что даже преходящая гипергликемия индуцирует долгосрочные эпигенетические изменения – изменения в генной экспрессии без нарушений последовательности ДНК [47].

Эпигенетические вариации подразделяются на три основные категории: метилирование ДНК; механизмы на основе РНК, включая микроРНК и некодирующие РНК; посттрансляционные модификации гистонов. Происходит ремоделирование цепи хроматина ДНК для обеспечения транскрипции генов и продукции белков. Вызванное эпигенетическими механизмами образование белка p66Shc вызывает персистирующую гиперпродукцию активных форм кислорода митохондриями и снижает активность антиоксидантных ферментов [48]. Результатом этих процессов являются эндотелиальная дисфункция, апоптоз, поражение нервных волокон [49].

Несмотря на распространность ДПН, ее патогенез остается не до конца изученным, и механизмы, лежащие в основе нейропатии при СД 1 типа и СД 2 типа, являются перекрывающимися, но разными.

В настоящее время с позиции мультифакториального патогенеза обсуждается роль следующих метаболических и вакулярных факторов в развитии этого осложнения СД: активизация полиолового пути, что ведет к аккумуляции сорбитола, фруктозы, уменьшению содержания миоинозитола, снижению активности мембранный Na^+/K^+ -АТФазы; эндоневральный микроваскулярный дефицит с развитием ишемии и гипоксии, образованием свобод-

ных радикалов (окислительный стресс); активизация нуклеарного фактора κB; увеличение активности протеинкиназы С и поли (АДФ-рибоза)-полимеразы(PARP); нарушения метаболизма N-6 жирных кислот и простагландинов, что приводит к повреждениям мембранных структур нерва, микроваскулярным и гемореологическим нарушениям; дефицит нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов, нейротрофин-3, инсулин-подобный фактор роста и нарушения аксонального транспорта; аккумуляция конечных продуктов избыточного гликирования в протеинах нерва и/или сосудистой стенки; иммунологические процессы с нарастанием системного воспаления и образованием аутоантител к *p. vagus*, симпатическим ганглиям и мозговому веществу надпочечников [50–52].

Роль избыточного образования свободных радикалов в развитии ДПН велика. Влияние окислительного стресса на нервную проводимость можно зарегистрировать с помощью нейрофизиологических методов. Так, обнаружена взаимосвязь между интенсивностью окислительного стресса и амплитудой М-ответа и скоростью распространения возбуждения по данным ЭНМГ [53].

Основным методом профилактики и лечения ДПН являются достижение и длительное поддержание оптимального гликемического контроля у больных СД

Выявлена ассоциация уровня маркеров воспаления и ДПН. Было исследовано 10 таких маркеров и показано, что уровни СРБ и IL-6 имеют прямую взаимосвязь, а уровень IL-18 – обратную зависимость с наличием и выраженностью проявлений полинейропатии [54].

Прогрессирующая гибель нейронов часто необратима в силу нарушения процессов регенерации при СД. Развитие ДПН происходит параллельно с поражением микрососудистого русла и развитием нефропатии. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации и повышенное соотношение альбумина и креатинина ассоциированы с риском поражения нерва, что было подтверждено измерением скорости проведения по нервам [55]. Ряд авторов расценивает инсулинотерапию как независимый фактор риска ДПН (OR 1,57 [95% CI 1,15–2,13]) [56, 57]. Болевая форма ДПН отмечается чаще у больных, получающих инсулинотерапию, чем у лиц, принимающих другие сахароснижающие препараты и находящихся на диете (54,7, 50,6 и 42,1% соответственно; $p = 0,0001$) [58].

Симптомы ДПН, особенно нейропатическая боль, могут появиться внезапно и быть достаточно выражеными, что сопряжено с ухудшением качества жизни, снижением мобильности, развитием депрессии и социальной дезадаптацией [59]. Полинейропатия начинается с поражения дистальных отделов ног и затем распространяется проксимально (полинейропатия, зависящая от длины нервов). Тонкие сенсорные волокна страдают в первую очередь. Обычно появление симптомов индуцировано повреждением тонких волокон, что проявляется болью,

дизестезиями (неприятные патологические ощущения жжения и покалывания) и онемением (позитивная нейропатическая симптоматика).

Неврологический дефицит проявляется в снижении поверхностной чувствительности (болевой и температурной), глубокой (вibrationной) чувствительности и рефлексов. Двигательные нарушения – слабость и атрофия мышц стоп и голеней отмечаются на более поздних стадиях заболевания. ДПН вызывает расстройство чувствительности в руках и ногах по типу «перчаток» и «чулок». Помимо этого, при ДПН развивается повреждение толстых миелиновых А-бета соматических волокон, которые обеспечивают суставно-мышечное чувство, вибрационную и тактильную чувствительность. В клинической картине у пациентов с поражением толстых волокон отмечаются жалобы на онемение, покалывание, а также болезненные ощущения. Часто встречается шаткость походки, в особенности в темноте или при ходьбе по неровной поверхности. Пациенты с такого рода полинейропатией относятся к группе высокого риска развития язвенных поражений, а в конечном счете – ампутации.

У меньшей части больных ДПН отмечается преимущественное вовлечение в патологический процесс тонких миелиновых А-дельта волокон, обеспечивающих температурную и болевую чувствительность, а также немиелинизированных С (соматических) волокон, несущих термомеханическую импульсацию и сигналы «химической боли» (тонкие волокна). У пациентов с ДПН тонких волокон снижена температурная и болевая чувствительность при относительно сохранной вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Достаточно часто развиваются нейропатические боли, которые пациентами описываются как жгучие, жалящие, тянувшие, по типу «иголок» (табл.).

Морфологические изменения при ДПН:

- первичная аксональная дегенерация;
- фокальная или сегментарная демиелинизация крупных или мелких миелинизированных нервных волокон с вторичной дегенерацией или без таковой;
- дегенерация немиелинизированных тонких волокон.

К распространенным «недиабетическим» нейропатиям у пациентов с СД относятся: хроническая воспалительная полинейропатия, нейропатия на фоне дефицита цианокобаламина, нейропатии на фоне гипотиреоза или уремии.

ЛЕЧЕНИЕ

В подходах к лечению осложнений СД, в т. ч. и поражений нервной системы, остается много нерешенных вопросов. При высокой распространенности ДПН и отсутствии действенных превентивных мер встает задача ее своевременного выявления и лечения осложнений. Основным методом профилактики и лечения ДПН являются достижение и длительное поддержание оптимального гликемического контроля у больных СД. Возможности лечения СД за последние годы существенно расширились: появились новые классы препаратов, представляя-

ющие возможность эффективной и безопасной антигипергликемической терапии. Но, к сожалению, в реальной клинической практике длительное обеспечение целевых значений углеводного обмена возможно лишь у части пациентов [61]. При этом даже улучшение компенсации углеводного обмена, доведение показателей до целевых значений у больных СД не сопровождаются нормализа-

Таблица. Дифференциальный диагноз диабетической нейропатии [60]

Дистальные симметричные полинейропатии
Метаболические (уреическая, дефицит фолиевой кислоты / цианокобаламина, гипотиреоз, порфирия)
Токсические (алкогольная, ятрогенная, связанные с отравлениями тяжелыми металлами или промышленными углеводородами)
Инфекционные или воспалительные нейропатии на фоне саркоидоза, лепры, заболеваний соединительной ткани
Прочие (диспротеинемическая, паранеопластическая, на фоне лейкемии или лимфомы, амилоидоза, наследственные нейропатии)
Болевой синдром и парестезии без двигательного неврологического дефицита
Ранняя стадия нейропатии малых волокон
Психосоматические расстройства (истерия, депрессия и пр.)
Вегетативные нейропатии
Синдром Шая – Дрейдженса
Синдром Райли – Дея
Идиопатическая ортостатическая гипотензия
Моторная полинейропатия
Синдром Гийена – Барре
Первичная миопатия
Отравления тяжелыми металлами
Нейропатия бедренного нерва
Дегенеративные патологии межпозвоночных дисков
Очаговые поражения спинного мозга
Поражения конского хвоста (например, объемным образованием)
Коагулопатии
Черепные невропатии
Аневризма внутренней сонной артерии
Внутричерепные новообразования
Множественные мононевропатии
Васкулиты
Амилоидоз
Акромегалия
Коагулопатии

цией оксидантного статуса [62]. Это определяет целесообразность применения антиоксидантов в комплексном лечении СД [63]. Применение препаратов с антиоксидантным механизмом действия в лечении ДПН патогенетически обосновано.

В лечении больных с ДПН важны такие меры, как снижение веса, прекращение курения, контроль артериального давления и коррекция дислипидемии [64]. Следует отметить, что терапия ДПН представляет определенные сложности для практических врачей [65].

В данном обзоре мы сфокусируем внимание на этиологически обоснованном лечении. Базисом лечения ДПН и других осложнений СД является гликемический контроль с учетом основных механизмов, описанных выше, где избыток глюкозы отвечает за повреждение нервов и отсутствие регенерации.

ПРЕПАРАТЫ, НАЗНАЧАЕМЫЕ БОЛЬНЫМ С СД, И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ДПН

Терапия метформином может изменять выраженность окислительного стресса [66]. С другой стороны, имелись сообщения о том, что длительный прием метформина может способствовать развитию дефицита витамина B_{12} , но без убедительных доказательств того, что дефицит витамина B_{12} влияет на наличие или тяжесть периферической нейропатии [67, 68]. Ряд авторов рекомендуют дополнительно назначать препараты витамина B_{12} пациентам, длительно принимающим метформин. Статины и фенофibrate уменьшают проявления окислительного стресса у больных СД, но убедительных данных, подтверждающих их влияние на течение ДПН, в настоящее время не получено [69].

Убихинон (коэнзим Q10) – это витаминоподобное вещество, которое является компонентом цепи переноса митохондриальных электронов и способствует синтезу аденоинтрифосфата. Он восстанавливается до убихинала и перераспределяется в липопротеины, предположительно для защиты их от окисления [70]. Есть сообщения о возможных положительных эффектах в случае применения у больных с ДПН [71].

Альфа-липоевая (АЛК) кислота, бенфотиамин, ацетил-L-карнитин и ряд других препаратов рассматриваются в качестве агентов, направленных на уменьшение проявлений окислительного стресса при поражении нервной системы.

АЛК, также известная как тиоктовая кислота, является естественным соединением, которое действует как кофактор для основных комплексов в митохондриальных ферментах. Она содержит две тиоловые группы, способные окисляться или восстанавливаться. Восстановленная форма называется дигидролипиновой кислотой, и ее окисленной формой является АЛК. Она может пересекать гематоэнцефалический барьер и восстанавливать другие антиоксиданты, такие как витамин С, витамин Е и глутатион [72]. Как экспериментальные, так и клинические данные свидетельствуют в пользу эффективности применения АЛК при поражении нервной системы.

АЛК используется для лечения полинейропатии достаточно давно, но серьезный интерес к этому препарату возник в середине 1990-х гг. Первая серия исследований, посвященных способности АЛК оказывать благотворное влияние на ДПН, была названа ALADIN (альфа-липоевая кислота при диабетической нейропатии). В 1995 г. в ALADIN I были включены 328 пациентов с СД 2 типа с симптоматической периферической нейропатией, они были случайным образом распределены в группы по трем видам лечения: по 1200, 600 или 100 мг внутривенного введения АЛК. Результаты были положительными при значительном снижении оценки симптомов по сравнению с плацебо после 19 дней лечения и при хорошем профиле безопасности на фоне введения 600 мг/сут [73]. Было показано, что АЛК имеет отчетливый дозозависимый эффект на позитивную невропатическую симптоматику при ДПН. В 1999 г. были опубликованы результаты исследования ALADIN II, в ходе которого в течение 24 мес. проводилось лечение: изначально с внутривенным введением АЛК в течение 5 дней, а затем *per os* [74]. В исследовании ALADIN II [75] ЭНМГ-тестирование показало увеличение скорости распространения возбуждения по чувствительному нерву (*l. suralis*) по сравнению с плацебо для пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа.

Наконец, в ALADIN III были обследованы 509 амбулаторных пациентов, получавших в течение 6 мес. АЛК по 600 мг/сут, было зафиксировано уменьшение показателя неврологического дефицита (NIS), но без изменения симптомов. Авторы связали этот результат с возможным увеличением межцентровой изменчивости при подсчете симптомов во время исследования [76]. АЛК была включена в качестве единственного метода этиологического лечения ДПН в международные руководства, и ряд других исследований впоследствии подтвердили благоприятные результаты даже спустя 4 года после лечения [77–79]. Также показано, что АЛК нормализует окислительный статус у больных ДПН, способствует восстановлению баланса в про- и антиоксидантной системе, уменьшает проявления окислительного стресса, улучшает функциональное состояние периферических нервов [80], предотвращает образование конечных продуктов гликирования, усиливает выделение фактора роста нервов, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным увеличением скорости проведения по нервам. Лечение с применением АЛК снижает выраженность клинических проявлений ДПН у больных СД 1 типа; на фоне лечения препаратом улучшается скорость проведения возбуждения по нервам (по данным ЭНМГ). На фоне лечения отмечается положительное влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма. АЛК может применяться для лечения ДПН, особенно в случаях с выраженным болевым синдромом [81]. В эксперименте показано, что АЛК обладает протективным эффектом в отношении шванновских клеток, уменьшая апоптоз в условиях гипергликемии [82].

АЛК эффективна и безопасна при лечении диабетической нейропатии, как показано в ряде двойных слепых

РКИ (уровень доказательности 1b): ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, DEKAN, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY II, NATHAN 1.

В исследовании симптоматической ДПН (SYDNEY) показано, что применение АЛК *per os* в течение 5 нед. привело к существенному уменьшению нейропатической боли по сравнению с плацебо [76]. В другом исследовании показана эффективность и на фоне 3 нед. приема [83]. Прием АЛК *per os* в течение 4 мес. показал положительное влияние на течение ДПН, уменьшение ночных болей, причем наибольший эффект, что ожидаемо, был показан в группе больных с хорошими показателями углеводного обмена [84]. Не все исследования подтверждают положительные эффекты АЛК в отношении ДПН. Применение АЛК в инъекционных формах приводит к умеренному улучшению неврологических параметров [85].

Эффективность и безопасность АЛК продемонстрированы в проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании (NATHAN) параллельных групп, включавших 460 пациентов с ДПН. Через 4 года было показано, что прием 600 мг АЛК хорошо переносится и уменьшает неврологическую симптоматику и дефицит [86].

Показаны эффекты АЛК при лечении ДПН, ее различных форм: кардиоваскулярной формы и энтеропатии [87, 88].

Ретроспективное исследование в реальной клинической практике в Германии показало, что переход от длительного лечения АЛК к центральному анальгетику (такие препараты, как габапентин) при болевой ДПН был связан со значительно более высокой скоростью возникновения побочных эффектов, увеличением частоты амбулаторных посещений и суточных затрат на лечение [89].

В Научном центре неврологии было проведено клиническое исследование, посвященное оценке влияния препарата тиоктовой кислоты (Берлитион® 600, концентрат для приготовления раствора для инфузий) на динамику клинической симптоматики у 40 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и проявлениями ДПН). Препарат вводился в дозе 600 мг на 250 мл физиологического раствора ежедневно в течение 14 дней. В ходе исследования не допускался прием других антиоксидантов и метаболических средств. Следует отметить, что препарат хорошо переносился, случаев отмены лечения в связи с развитием побочных эффектов в данной работе не было. Рассмотрение клинической симптоматики после проведенного лечения выявило четкое уменьшение выраженности полиневритического синдрома и его симптомов, таких как боль, жжение, парестезии, онемение. Оценка электромиографических показателей на фоне 2-недельного курса лечения препаратом Берлитион® 600 продемонстрировала положительную динамику параметров исследования медиального подшвенных нерва в обеих группах: увеличение скорости распространения возбуждения с $34 \pm 3,9$ м/с до $41,3 \pm 2,8$ м/с ($p = 0,08$) в группе с первым типом нарушения ЭНМГ-параметров и увеличение амплитуды S-ответа с $3,7 \pm 2,5$ мВ до $4,1 \pm 2,1$ мВ в группе со вторым типом нарушения ЭНМГ-параметров к концу периода лечения ($p = 0,134$).

Помимо этого, на фоне проведенного лечения отмечалось существенное уменьшение явлений гиперинсулинизма и инсулинерезистентности в виде статистически значимого снижения индекса инсулинерезистентности с $3,52 \pm 1,9$ до $2,43 \pm 1,02$ ($p < 0,05$) [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПН – сложный и многогранный клинический феномен, нередко являющийся следствием не всегда одно-

значных и успешных подходов к коррекции комплекса метаболических изменений у пациентов с СД. Так, накопленные за последние десятилетия успехи в фармакотерапии СД позволяют в настоящее время безопасно улучшать показатели углеводного обмена, при этом лечение ДПН должно проводиться индивидуализировано и с использованием комплексного подхода, включающего, в частности, патогенетическую коррекцию и применение антиоксидантных субстратов (альфа-липоевой кислоты).



ЛИТЕРАТУРА

1. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Accessed January 3, 2017.
2. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 гг.» Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Сахарный диабет, 2013, специ выпуск 2.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет, 2016, 19(2): 104-112.
4. Béjot Y, Giroud M. Stroke in diabetic patients. *Diabetes Metab*, 2010 Oct, 36(Suppl 3): 84-87. doi: 10.1016/S1262-3636(10)70472-9.
5. Khoury JC et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*, 2013 Jun, 44(6): 1500-1504.
6. Phipps MS, Jastreboff AM, Furie K, Kernan WN. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep*, 2012 Jun, 12(3): 314-323.
7. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*, 2017 Mar 7 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12650>, doi: 10.1111/jdi.12650.
8. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 2016: 3425617. doi: 10.1155/2016/3425617.
9. Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Archives of Medical Science : AMS*, 2014, 10(2): 345-354.
10. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2014. Гл. 22: 597-620.
11. Meyr AJ, Spiess KE. Diabetic Driving Studies-Part 1: Brake Response Time in Diabetic Drivers With Lower Extremity Neuropathy. *J Foot Ankle Surg*, 2017 May – Jun, 56(3): 568-572. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.042.
12. Spiess KE, Sansosti LE, Meyr AJ. Diabetic Driving Studies-Part 2: A Comparison of Brake Response Time Between Drivers With Diabetes With and Without Lower Extremity Sensorimotor Neuropathy. *J Foot Ankle Surg*, 2017 May – Jun, 56(3): 573-576. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.043.
13. Sansosti LE, Spiess KE, Meyr AJ. Diabetic Driving Studies-Part 3: A Comparison of Mean Brake Response Time Between Neuropathic Diabetic Drivers With and Without Foot Pathology. *J Foot Ankle Surg*, 2017 May – Jun, 56(3): 577-580. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.044.
14. Standards of Medical Care in Diabetes, 2015 Edition. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl. 1): 58-66.
15. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2002 Mar, 25(3): 565-569.
16. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews*, 1999, 7: 245-252.
17. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 1993, 43: 817-824.
18. Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR, Zacharias MP. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*, 2008 Mar-Apr, 22(2): 83-87.
19. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. Нервно-мышечные болезни, 2012, 1: 25-31.
20. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*, 2014, 14: 528.
21. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 31-38.
22. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al., ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 2010, 376: 419-430.
23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560-2572.
24. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al., VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 360: 129-139.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 580-591.
26. Rajan RS, de Gray L, George E. Painful diabetic neuropathy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 2014, 14(5): 230-235.
27. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1294-1299.
28. Singleton JR, Smith AG. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? *Curr Diab Rep*, 2007, 7: 420-424.
29. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist*, 2008, 14: 23-29.
30. Rajabally YA. Neuropathy and impaired glucose tolerance: an updated review of the evidence. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124: 1-8.
31. Horowitz SH. Recent clinical advances in diabetic polyneuropathy. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19: 573-578.
32. Pittenger GL, Mehrabyan A, Simmons K et al. Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 2005, 3: 113-121.
33. Kuroda N, Taniguchi H, Baba S, Yamamoto M. The pupillary light reflex in borderline diabetics. *J Int Med Res*, 1989, 17: 205-211.
34. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, for the KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 2008, 31: 464-469.
35. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(7): 635-643.
36. Bhutani J, Chakinala RC, Bhutani S, Sachdeva S. Endocrine and metabolic disease: Confocal microscopy as a diagnostic aid. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015 Jan-Feb, 19(1): 171-173.
37. Asghar O, Petropoulos IN, Alami U, Jones W, Jeziorska M, Marshall A et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2014, 37: 2643-2646.
38. Edwards K, Pritchard N, Dehghani C et al. Corneal confocal microscopy best identifies the development and progression of neuropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2017 May 5. pii: S1056-8727(16)30705-X. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.025. [Epub ahead of print].
39. Митрофанова И.Н. Особенности развития и течения дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом первого типа. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2008.
40. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: The OIG Survey. *Diabetes Care*, 2012 Mar, 35: 584.
41. Pourhamidi K, Dahlén LB, Englund E, Rolandsson O. No Difference in Small or Large Nerve Fiber Function Between Individuals With Normal Glucose Tolerance and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*, 2013 April, 36(4): 962-964.
42. Sun Im, Sung-Rae Kim, Joo Hyun Park et al. Assessment of the Medial Dorsal Cutaneous, Dorsal Sural, and Medial Plantar Nerves in

Берлитион®

тиоктовая кислота

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹



Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- **Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²**
- **Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹**
- **Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³**

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы; наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможна длительное применение препара-

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпур, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.

3. Ziegler D., Nowak H., Kempf P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. 2004, Vol.21, P.114-121

Подробная информация о препаратах

содержится в инструкциях

по применению препарата

Берлитион®300 № ПН011433/01-060711

с изменениями от 26.09.2014, препарата

Берлитион®300 № ПН011434/01-020911

с изменениями от 06.06.2012, препарата

Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов

здравоохранения.

Отпускается по рецепту.

RU_Ber_07_2016. Одобрено 7.12.2016.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

- Impaired Glucose Tolerance and Diabetic Patients With Normal Sural and Superficial Peroneal Nerve Responses. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 834-839.
43. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*, 2014 Dec, 100(23): 1837-1843.
44. Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci*, 2003, 108(1-2): 73.
45. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factor s through stable coronary artery disease). *Circulation*, 2006 Dec 19, 114(25): 2850-2870.
46. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*, 2015, 10: 4-10.
47. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*, 2011, 123: 2145-2156.
48. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. p66(Shc)-induced redox changes drive endothelial insulin resistance. *Atherosclerosis*, 2014 Oct, 236(2): 426-429. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.027. Epub 2014 Aug 5.
49. Paneni F, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. SIRT1, p66Shc, and Set7/9 in Vascular Hyperglycemia Memory: Bringing All the Strands Together. *Diabetes*. 2013, 62(6): 1800-1807. doi: 10.2337/db12-1648.
50. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 36-45.
51. Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets*, 2008, 9: 60-67.
52. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev*, 2011 May, 7(3): 208-220.
53. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2 типа. Возможности антиоксидантной терапии. Автореф. дисс... докт. мед. наук. Н. Новгород, 2010.
54. Herder C, Lankisch M, Ziegler D et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 680-682. doi: 10.2337/dc08-2011.
55. Zhang Y, Jiang Y, Shen X, Yan S. Can both normal and mildly abnormal albuminuria and glomerular filtration rate be a danger signal for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus? *Neurol Sci*, 2017 May 6. doi: 10.1007/s10072-017-2946-1.
56. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TLZ. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2009, 14(1): 1-13. doi: 10.1111/j.1529-8027.2009.00200.x.
57. Inoue R, Sumitani M, Yasuda T et al. Independent risk factors for positive and negative symptoms in patients with diabetic polyneuropathy. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2016, 30(3): 178-183. doi: 10.1080/15360288.2016.1192081.
58. Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2220-2224. doi: 10.2337/dc11-1108.
59. Sadosky A, Schaefer C, Mann R et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 6: 79-92.
60. Воробьева А.А., Антонова К.В. Диабетическая невропатия: состояние проблемы, перспективы. *РМЖ*, 2016, 24(24): 1639-1642.
61. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The Prevalence of Meeting A1C, Blood Pressure, and LDL Goals Among People With Diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2271-2279. doi: 10.2337/dc12-2225.
62. Nedosugova LV, Lankin VZ, Balabolkin MI et al. Interrelation between compensation of carbohydrate metabolism and severity of manifestations of oxidative stress in type II diabetes mellitus. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136: 132-134.
63. Дедов И.И., Балabolkin М.И., Мамаева Г.Г., Фадеева Н.И., Клебанова Е.М., Кравченко Т.В., Креминская В.М. Антиоксидантная терапия диабета и его поздних осложнений. Пособие для врачей. М., 2001. 24 с.
64. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011, 4: 289-305.
65. Ziegler D, Luft D. Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? *Int Rev Neurobiol*, 2002, 50: 431-463.
66. Недосугова Л.В., Ланкин В.З., Резник С.М. и соавт. Влияние метформина на выраженность окислительного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*, 2007, 53(1): 3-7.
67. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin. *J Endocrinol Invest*, 2016 Mar, 39(3): 305-314.
68. Roy RP, Ghosh K, Ghosh M et al. Study of Vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early Type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2016, 20(5): 631-637. doi: 10.4103/2230-8210.190542.
69. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD et al. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 2016: 3425617. doi: 10.1155/2016/3425617.
70. Lenaz G, Fato R, Formiggini G, Genova ML. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion*, 2007, 7: S8-S33. doi: 10.1016/j.mito.2007.03.009.
71. Hernández-Ojeda J, Cardona-Muñoz EG, Román-Pintos LM et al. The effect of ubiquinone in diabetic polyneuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2012, 26(4): 352-358. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.04.004.
72. Smith AR, Shenoi SV, Widlansky M et al. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 2004, 11(9): 1135-1146. doi: 10.2174/0929867043365387.
73. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid - A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38(12): 1425-1433. doi: 10.1007/BF00400603.
74. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radical Research*, 1999, 31(3): 171-179. doi: 10.1080/1071576990300721.
75. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*, 1999, 107: 421-430.
76. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K-J et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). *Diabetes Care*, 1999, 22(8): 1296-1301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.
77. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid. The SYDNEY Trial. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 770-776. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.
78. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2365-2370. doi: 10.2337/dc06-1216.
79. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2054-2060. doi: 10.2337/dc11-0503.
80. Горбачева Ф.Е., Зиновьев О.Е., Мохова О.И., Абдулина О.В. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*, 2004, 9(1): 36-39.
81. Северина Т.И., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю., Шилова О.Л., Дрометр Д.А. Результаты применения тиоктацида в лечении диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2000, 4: 33-35.
82. Sun LQ, Chen YY, Wang X, et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(7): 961-973.
83. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn R et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thiocetic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*, 1999, 16: 1040-1043.
84. Ibrahimipasic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment. *Med Arch*, 2013, 67(1): 7-9.
85. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargahe P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*, 2004, 21(2): 114-121.
86. Ziegler D, Low PA, Boulton AJ et al. Effect of 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: The NATHAN 1 Trial [abstract]. *Diabetes*, 2007, 56: A2.
87. Tankova T, Koev D, Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom J Intern Med*, 2004, 42(2): 457-464.
88. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care*, 1997, 20(3): 369-373.
89. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(Suppl 1): 52-57.
90. Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Гришина Д.А. Полинейропатия и преддиабетические нарушения углеводного обмена у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями: диагностика и пути коррекции. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2016, 2: 24-28.
91. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 2017, 40(1): 136-154. Epub 2016/12/22. doi: 10.2337/dc16-2042.

В медицине главным лекарством
является сам врач



медицинский совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
группа компаний

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

Л.В. КРЫЛОВА¹, Д.Р. ХАСАНОВА², д.м.н., профессор¹ Отделение медицинской реабилитации пациентов с поражением центральной нервной системы Госпиталя ветеранов войн, Набережные Челны² Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТЬЮ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

В РАННИЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Постинсультная спasticность является одним из наиболее частых двигательных нарушений. Лечение спasticности может улучшить двигательные функции как верхней, так и нижней конечности. В статье представлены результаты изучения эффективности применения ботулинического токсина типа А в ранний восстановительный период у 27 пациентов со спasticностью нижней конечности. Основная группа ($n = 18$) в составе комплексной реабилитации получала инъекции ботулотоксина. Пациенты контрольной группы ($n = 9$) получали базовое реабилитационное лечение. Исследование проводилось в течение 9 месяцев. Оценивали динамику мышечного тонуса, мышечной силы, болевого синдрома, скорость ходьбы, показатели функционирования по шкалам Ривермид и Бартель. Получены статистически значимые преимущества в основной группе пациентов по снижению мышечного тонуса, боли, увеличению скорости ходьбы, повышению независимости пациентов в повседневной жизни. Обсуждается необходимость включения ботулинического токсина в реабилитационные программы больных с постинсультной спasticностью как верхней, так и нижней конечности, начиная со второго этапа реабилитации.

Ключевые слова: постинсультная спasticность, ботулинический токсин типа А, нейрореабилитация.

L.V. KRYLOVA¹, D.R. KHASANOVA², MD, Prof.¹ Medical Rehabilitation Department of Patients with Central Nervous System Lesion of the War Veterans Hospital, Naberezhnye Chelny² Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

REHABILITATION OF PATIENTS WITH POST-STROKE SPASTICITY OF THE LOWER LIMB AT AN EARLY RESTORATIVE PERIOD

Post-stroke spasticity is one of the most frequent motor disturbances. Therapy of spasticity can improve motor performance of the upper and lower limb. The article provides results of the study of effectiveness of type A botulinic toxin at an early restorative period in 27 patients with spastic lower limb. The major group ($n = 18$) as part of complex rehabilitation received botulotoxin injections. Dynamics of the muscular tonus, muscular strength, walking speed, values of functioning by Rivermid and Bartel scales were assessed. The statistical data proving considerable advantages in the major group of patients on reduction of the muscular tonus, pain, increase of the walking speed, increase of patient independence in daily life were obtained. A necessity to include the botulinic toxin in rehabilitation programs of patients with post-stroke spasticity of the upper and lower limb starting from the second stage of the rehabilitation is discussed.

Keywords: post-stroke spasticity, Type A botulinic toxin, neurorehabilitation.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт остается важнейшей медико-социальной проблемой. Постинсультная спasticность является одним из наиболее частых двигательных нарушений, которые способствуют инвалидизации пациента. Часто отмечается развитие мышечной гиперактивности по гемитипу, и нарушения функции появляются как в верхней, так и в нижней конечности. Спasticность имеет тенденцию к нарастанию в течение первых месяцев после инсульта. Так, через 1–4 нед. после инсульта спasticность разовьется у 4–27% пациентов, через 1–3 мес. будет наблюдаться у 19–26,7%, а через 3–6 мес. спasticность сформируется у 17–42,6% пациентов [1]. Начало лечения фокальной или гемиспasticности в раннем периоде будет способствовать предотвращению формиро-

вания контрактур, снижению болевого синдрома и функциональному улучшению [2, 3]. В то же время в комплексной медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спasticностью больше внимания уделялось восстановлению функциональной активности верхней конечности.

В литературе представлено большое количество рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность включения инъекций ботулинического токсина в реабилитационные технологии при лечении постинсультной спasticности верхней конечности [4–7]. Однако не менее важно, чтобы наряду с улучшением моторики руки пациент был максимально независим в функции ходьбы и имел хорошую опору стопы, нарушение которой связано прежде всего со спasticностью нижней конечности.

В последнее время начались активное изучение реабилитационных технологий с применением ботулинического токсина и поиск путей оптимизации его применения для лечения спастичности нижней конечности [8–12]. Наиболее ранние опубликованные исследования по спастичности нижней конечности охватывали небольшую когорту пациентов и касались вопроса эффективности ботулинического токсина в снижении спастичности и увеличении объема движений в голеностопном суставе [13–16]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании S. Pittock et al. [17] уже на большой когорте пациентов проводили оценку эффективности и безопасности различных доз Abobotulinumtoxin A (500, 1000, 1500 Ед) и показали статистически значимое снижение спастичности в зависимости от дозы препарата в сравнении с плацебо, уменьшение боли, снижение необходимости в использовании средств опоры при ходьбе. Было показано, что доза в 1500 Ед Abobotulinumtoxin A в большей степени улучшала объем движений, но у некоторых пациентов вызывала развитие мышечной слабости.

В более поздних исследованиях на небольшой когорте пациентов показаны статистически значимое снижение спастичности и увеличение угла сгибания в коленном суставе, а также улучшение количественных и качественных параметров походки [18–20]. В исследовании Johnson et al. рассматривалось комбинированное лечение с применением Abobotulinumtoxin A в дозе 800 Ед и функциональной электростимуляции на икроножную, камбаловидную, большеберцовую мышцы и длинный сгибатель пальцев у пациентов с эквиноварусной установкой стопы. В работе показано лучшее восстановление при комбинации инъекций ботулинического токсина и функциональной электростимуляции [21].

В настоящее время исследования по лечению спастичности нижней конечности проводятся с большей выборкой пациентов, и вектор науки сместился в сторону изучения влияния инъекций ботулинического нейротоксина на улучшение активной функции конечности и качество жизни пациентов [22–24]. Также в последние годы проводилось изучение эффективности и безопасности больших доз ботулинического токсина для пациентов с гемиспастичностью [25, 26]. В работе Dressler [25] инъекции Incobotulinumtoxin A проводились пациентам с постинсультной гемиспастичностью в дозе до 1200 Ед. При этом не было отмечено развития моторной и вегетативной дисфункции у пациентов при лечении высокими дозами ботулинического токсина.

Масштабное проспективное открытое нерандомизированное простое мультицентровое дозотитрационное исследование TOWER [26] по безопасности и эффективности Incobotulinumtoxin A в дозе до 800 Ед при гемиспастичности проводилось в центрах Канады, Франции, Германии, Италии, Норвегии, Португалии, Испании и США. Исследование состояло из трех циклов инъекций с фиксированной общей дозой препарата: 400, 600 и 800 Ед. Интервал между инъекциями составлял 12–16 нед. В этот период проводились контрольные звонки и клинические

осмотры каждого пациента на 7-й и 14-й нед. каждого цикла, все 36–48 нед. Переносимость и эффективность препарата оценивались по шкалам Likert scale, AS, REPAS, использовались опросники для оценки эффективности лечения пациентом и исследователем. У всех пациентов проводили забор крови для определения антител к нейротоксину до лечения, на 4-й нед. после каждой инъекции и в конце каждого инъекционного цикла. Перед каждой инъекцией пациент и мультидисциплинарная команда выбирали реалистичные цели, достижение которых оценивали по шкале GAS. Не было отмечено увеличения частоты нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, связанных с увеличением дозы препарата и повторными инъекциями. Лабораторный скрининг не показал наличие нейтрализующих антител и развитие вторичной резистентности ни у одного пациента. Таким образом, было показано, что высокие дозы Incobotulinumtoxin A привели к возможности увеличения количества инъецируемых мышц и паттернов у пациента, хорошо переносились, способствовали улучшению качества жизни пациентов по шкале GAS.

В последнее время началось активное изучение реабилитационных технологий с применением ботулинического токсина и поиск путей оптимизации его применения для лечения спастичности нижней конечности

В феврале 2017 г. A. Esquenazi et al. опубликовали консенсус по применению Onabotulinumtoxin A для лечения спастичности нижней конечности [27]. В консенсусе выделены 7 основных клинических паттернов спастичности нижней конечности: 1) приведенное бедро, 2) сгибание колена, 3) разгибание колена, 4) подошвенное сгибание стопы, 5) эквиноварусная установка стопы, 6) сгибание пальцев, 7) разгибание большого пальца. Также показаны 3 наиболее распространенные комбинации паттернов спастичности нижней конечности: 1) сочетание эквиноварусной деформации стопы и сгибания пальцев, 2) разогнутое колено и подошвенное сгибание стопы, 3) подошвенное сгибание стопы и сгибание пальцев. В данном консенсусе были выбраны основные мышцы-мишени для каждого паттерна спастичности нижней конечности, даны рекомендации по начальным и максимальным дозам Onabotulinumtoxin A для каждой мышцы. Отмечена необходимость проведения инъекций под контролем электромиографии, электростимуляции или УЗИ. Подчеркнута основная цель лечения спастичности нижней конечности – она состоит в улучшении как пассивной, так и активной функции ноги, что приведет к улучшению качества жизни пациента и членов его семьи. И в настоящее время широко изучаются вопросы включения инъекций ботулинического токсина в комплексную реабилитацию в раннем восстановительном периоде инсульта для возможности повлиять на функциональный

исход, т. к. длительно сохраняющаяся гиперактивность мышцы ведет к ее укорочению, усилинию боли, прогрессированию спастичности, развитию контрактур и снижению качества жизни [28, 29].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности ботулинотерапии постинсультной спастичности нижней конечности в рамках комплексной медицинской реабилитации в раннем восстановительном периоде инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 27 пациентов, перенесших инсульт от 1 до 6 мес.: 17 мужчин и 10 женщин в возрасте 18 лет и старше, с явлениями постинсультной спастичности и давностью инсульта не более 6 мес. Критериями исключения являлись: фиксированные контрактуры, предыдущие переломы паретичных конечностей, болезни периферической нервной системы, онкологические заболевания, деменция. Наблюдение включало 4 курса мультидисциплинарной реабилитации в условиях реабилитационного стационара. В начале каждого цикла пациентам основной группы проводилась инъекция ботулинического токсина серотипа A (БТА). Реабилитационное лечение начиналось при выявлении спастичности в ходе первой госпитализации, далее пациенты приглашались через 3, 6 и 9 мес. Длительность стационарной реабилитации в реабилитационном центре составляла 18–25 дней (согласно медико-экономическим стандартам) в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита. В период между реабилитацией в условиях стационара пациенты занимались самореабилитацией по предложенным индивидуальным схемам. При первом визите регистрировались исходные клинические данные. На основании полученных данных выбирались мышцы-мишени для введения ботулинического токсина и подбирались реабилитационные технологии. Оценка результатов проводилась на 14-й день после инъекции и реабилитационного лечения. При последующих визитах проводились клинический осмотр пациента, оценка паттерна спастичности и достигнутых результатов, определение мышц-мишней для последующей инъекции ботулотоксина и технологий для данного этапа реабилитации.

В настоящее время исследования по лечению спастичности нижней конечности проводятся с большей выборкой пациентов, и вектор науки сместился в сторону изучения влияния инъекций ботулинического нейротоксина на улучшение активной функции конечности и качество жизни пациентов

Были выделены две сопоставимые по характеру и тяжести инсульта группы. Основная группа состояла из 18 пациентов, которым в комплексной реабилитации проводили ботулинотерапию. Средний возраст мужчин

составил $49,6 \pm 8,78$ года, средний возраст женщин – $38,6 \pm 8,73$ года. Пациенты с ишемическим инсультом составили 61% (n = 11), с геморрагическим инсультом – 39% (n = 7).

Основная цель лечения спастичности нижней конечности состоит в улучшении как пассивной, так и активной функции ноги, что приведет к улучшению качества жизни пациента и членов его семьи

Контрольную группу с базисной реабилитацией без применения ботулинотерапии составили 9 пациентов с постинсультной спастичностью. Средний возраст мужчин составил $52,7 \pm 5,6$ года, средний возраст женщин – $60,5 \pm 6,36$ года. Ишемический инсульт перенесли 67% (n = 6), геморрагический инсульт – 33% (n = 3). Всем пациентам проводился клинический осмотр, включающий оценку соматического и неврологического статуса. Мышечную силу в паретичных конечностях оценивали по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Scale). Объем активных движений определяли с помощью гoniометрии в градусах. Мышечный тонус классифировался по Модифицированной шкале Эшвортса (MAS) [30, 31]. Степень функциональной независимости, повседневной активности и инвалидизации оценивали по шкалам Бартель, Рэнкин, индексу мобильности Ривермид [32, 33]. Скорость ходьбы измерялась с помощью 10-метрового теста. Проводилась видеосъемка при проведении этой пробы всем пациентам.

Использовались стандартные реабилитационные технологии согласно клиническим рекомендациям. Ежедневная реабилитационная сессия составляла не менее 5 ч в сутки. Пациенты получали необходимое медикаментозное лечение: гипотензивные препараты, статины, антитромботическую терапию. При необходимости к лечению привлекались психотерапевт и психолог. Для пациентов со спастичностью на раннем этапе восстановления проводилось лечение положением с использованием специальных укладок. Всем пациентам проводилась кинезиотерапия по методу Bobath. Целью занятий было восстановление функции ходьбы. Процесс обучения начинался с укрепления мышц таза и мышц спины в положении лежа. Далее в занятия включались упражнения на улучшение балансировки и опороспособности во всех положениях, упражнения на выравнивание туловища и стабильность. Пациенты обучались правильной установке стопы (при необходимости использовались ортезы). Для улучшения функции ходьбы использовался комплекс функциональной программируемой электростимуляции мышц «МБН Стимул» – 40 мин 1 раз в день, 5 раз в неделю. С целью улучшения функции ходьбы, опоры и балансировки проводились занятия на лестнице. Длительность занятий составляла 40 мин, они проходили 5 раз в неделю, 15–20 раз за курс стационарной реабилитации. Курс реабилитации включал также механотерапию и общеукрепляющие

упражнения с кардионагрузкой с использованием вело-тренажера, аппарата Thera-vital с биологической обратной связью (БОС), GaitTrainer с БОС для укрепления мышц нижних конечностей. Нагрузка определялась выраженной степенью неврологического дефицита и общесоматическим состоянием пациента. В рамках ежедневных занятий эрготерапии проводилось обучение бытовым навыкам и способности к самообслуживанию.

Ботулиноптерапия в основной группе проводилась З видами препаратов ботулинического токсина серотипа А, зарегистрированными в РФ для лечения постин-сультной спастичности: Incobotulinumtoxin A (Xeomin), Abobotulinumtoxin A (Dysport), Onabotulinumtoxin A (Botox). Во всех случаях выбирались наиболее актуальные мышцы при данном паттерне постинсультной спастичности нижней конечности. Инъекции проводились под контролем с помощью портативного электро-миографа «МИСТ» в режиме диагностики и стимуляции. Нервно-мышечная стимуляция проводилась аппаратом «Миоритм-040», с размещением стимулирующих электродов на антагонистах спастических мышц. Выходной ток аппарата – до 100 мА, модулирование в виде биполярных импульсов продолжительностью до 1,3 мс и частотой от 20 до 120 Гц. Время процедуры – 15 мин, 1 раз в день, 5 раз в неделю. В день инъекции ботулинического токсина нервно-мышечная стимуляция проводилась с размещением электродов на таргетных мышцах.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол пациента и в дальнейшем подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием стандартизированных функций программы Microsoft Excel и пакета компьютерных прикладных программ Statistica 6.1. Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (t -критерия Стьюдента) и непараметрического (критерий x^2 ; для малой выборки – x^2 с коррекцией по Йетсу или точечный критерий Фишера). Различия считаются статистически достоверными при $p < 0,05$. Сравнительный анализ между группами осуществлялся с использованием критериев Крускала – Уоллиса, Манна – Уитни и Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Контрольную группу с базисной реабилитацией без применения ботулиноптерапии составили 9 пациентов с постинсультной спастичностью

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы сравнения были сопоставимы по функциональным характеристикам. Наибольшее повышение тонуса по шкале Эшвортса в обеих группах отмечалось в мышцах-сгибателях коленного и голеностопного суставов, сопоставимо низкая скорость ходьбы при прохож-

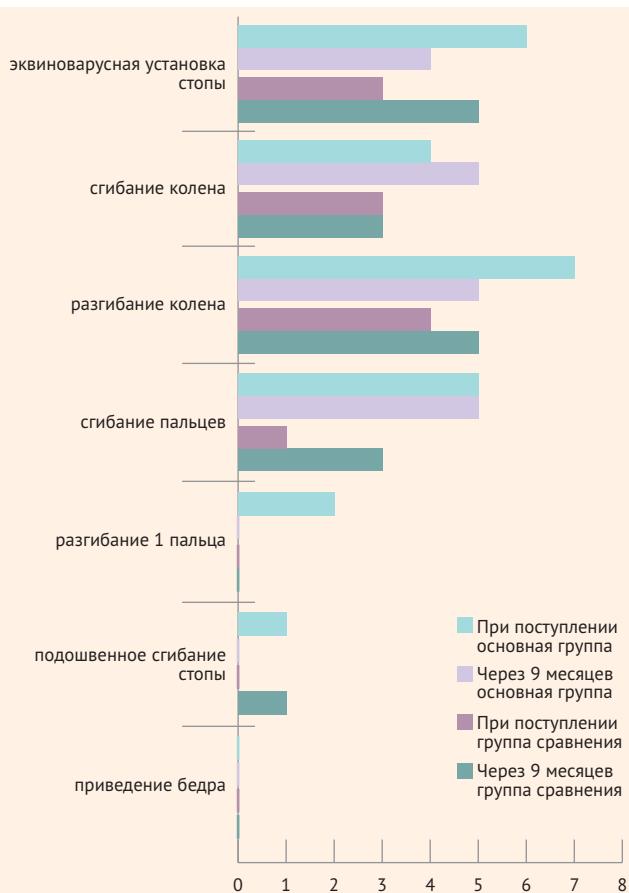


дении 10-метрового теста отмечена в обеих группах (основная группа – $0,39 \pm 0,34$ м/с ($M \pm \sigma$), контрольная группа – $0,33 \pm 1,16$ м/с ($M \pm \sigma$)). Средний показатель боли в голеностопном суставе в основной группе при первом осмотре составил $50 \pm 33,3$ б, в контрольной группе – $40 \pm 36,14$ б. Мышечная сила в мышцах бедра в основной группе составляла $3 \pm 1,32$ б ($M \pm \sigma$), в контрольной группе – $3 \pm 0,73$ б ($M \pm \sigma$). Индекс мобильности Ривермид в основной группе при поступлении составлял $8,5 \pm 3,98$ б, в контрольной группе – $7 \pm 3,20$ б. Показатель по шкале Бартель в основной группе при первичном осмотре составлял $15,5 \pm 4,24$ балла, в контрольной группе – $11 \pm 4,5$ балла. В процессе наблюдения в обеих группах отмечалась динамика как по степени выраженности, так и по локализации спастичности. Если в начале реабилитации группы были сопоставимы по представленности различных феноменологий спастичности, когда при этом превалировали 4 варианта: разгибание колена, сгибание колена, эквиварусная деформация стопы и сгибание пальцев, то в процессе лечения в течение года в основной группе было отмечено снижение частоты встречаемости всех основных паттернов спастичности. В контрольной группе, напротив, возросла частота встречаемости всех основных вариантов спастичности (рис. 1).

Также в процессе реабилитации в основной группе у 33% пациентов ($n = 6$) произошло нивелирование спастичности в ноге с сохранением спастичности в руке. В группе сравнения, спастичность в нижней конечности сохранялась у всей когорты в процессе лечения. Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения в обеих группах произошло увеличение комбинаций паттернов спастичности у большего числа пациентов (рис. 2, 3).

Так, при первом осмотре в основной группе комбинация нескольких вариантов спастичности была отмечена у 33% пациентов ($n = 6$), а через 9 мес. – у 50% ($n = 6$) из числа пациентов с сохраняющейся спастичностью в ноге. В группе сравнения комбинация паттернов при первом осмотре наблюдалась у 22% пациентов ($n = 2$), а через 9 мес. – уже у 78% пациентов ($n = 7$) (рис. 2, 3).

Рисунок 1. Частота встречаемости основных паттернов спастичности нижней конечности на разных сроках реабилитации в основной и контрольной группах пациентов



Наиболее частые комбинации паттернов, по нашим данным, – это: 1) сочетание разгибания колена с эквиварусной установкой стопы (26% случаев); 2) сочетание эквиварусной установки стопы со сгибанием пальцев (17%); 2) сочетание сгибания колена со сгибанием

Рисунок 2. Паттерны спастичности нижней конечности в основной группе пациентов при поступлении и через 9 месяцев



Рисунок 3. Паттерны спастичности нижней конечности в группе сравнения при поступлении и через 9 месяцев

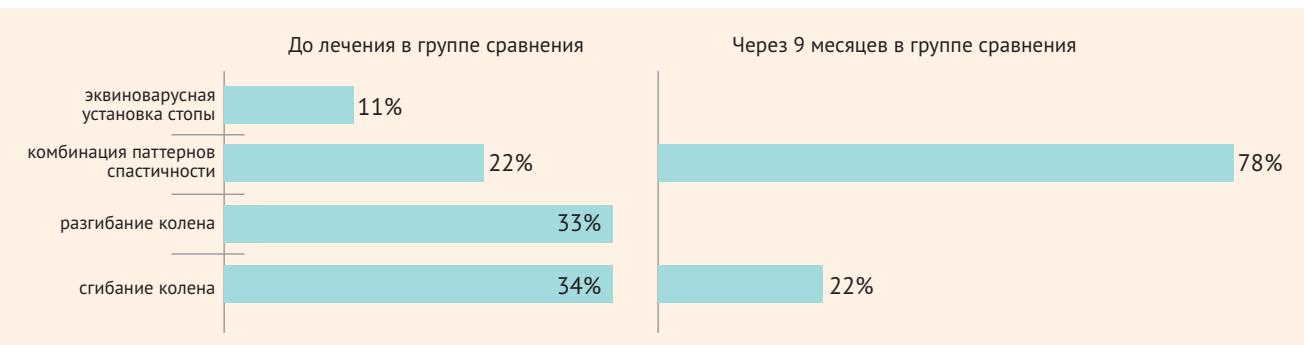


Таблица 1. Характеристика функции ходьбы у пациентов основной и контрольной групп при первичном осмотре и через 9 месяцев реабилитационного лечения

Характеристика функции ходьбы	Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 9)	
	Первичный осмотр	Через 9 мес.	Первичный осмотр	Через 9 мес.
Нет проблем с ходьбой	28% (n = 5)	28% (n = 5)	22% (n = 2)	22% (n = 2)
Не может самостоятельно передвигаться	11% (n = 2)	-	11% (n = 1)	-
Ходьба в помещении с дополнительными средствами опоры	39% (n = 7)	16% (n = 3)	44% (n = 4)	44% (n = 4)
Ходьба без дополнительных средств опоры	22% (n = 4)	56% (n = 10)	22% (n = 2)	33% (n = 3)

нием пальцев и эквиноварусной установкой стопы (15%); 4) сочетание разгибания колена со сгибанием пальцев (13%).

У 50% пациентов основной группы за время реабилитационного лечения с включением инъекций ботулинического токсина в реабилитационную программу отмечен регресс чувствительных нарушений в паретичных конечностях. В группе сравнения восстановления чувствительности не отмечено. При анализе возможности самостоятельного передвижения выявлено, что в основной группе возросло число пациентов, способных к самостоятельному передвижению без помощи и дополнительных средств опоры, с 22% (n = 4) до 56% (n = 10). В контрольной группе этот показатель изменился не так значительно – с 22% (n = 2) до 33% (n = 3) (табл. 1).

Так, при госпитализации на первый курс реабилитации только 3 пациента основной группы получали инъекции ботулинического токсина в мышцы нижней конечности. Это было связано с необходимостью сохранения устойчивой вертикальной позы, и спастичность нижней конечности имела временный положительный эффект, однако в последующем, при оптимизации функции ходьбы трансформирующийся патологический двигательный паттерн становился помехой и требовал коррекции с применением ботулинического токсина.

Таблица 2. Мышцы-мишени нижней конечности пациентов основной группы и дозы ботулинического токсина

Мышцы нижней конечности	Частота выбора мышцы для инъекции, п	Дозы в Ед (Ме \pm σ)	
		Incobotulinumtoxin A/ Onabotulinumtoxin A	Abobotulinumtoxin A
m. semitendinosus	4	50 \pm 4,71	0 \pm 0
m. semimembranosus	4	50 \pm 4,71	0 \pm 0
m. flexor digitorum longus	13	40 \pm 4,97	100 \pm 21,65
m. flexor digitorum brevis	12	20 \pm 9,43	0 \pm 0
m. rectus femoris	7	45 \pm 14,14	0 \pm 0
m. gastrocnemius	12	50 \pm 5,67	0 \pm 0
m. soleus	6	50 \pm 4,0	0 \pm 0
m. tibialis anterius	11	30 \pm 47,96	125 \pm 25
m. tibialis posterior	11	40 \pm 8,33	100 \pm 21,65
m. iliopsoas	2	50 \pm 0	0 \pm 0
m. extensor hallucis longus	1	20 \pm 0	0 \pm 0
m. adductor magnus	2	50 \pm 0	150 \pm 0

ског нейротоксина. Через 3 мес. инъекции ботулинического токсина в мышцы нижней конечности проводились 8 пациентам, через 6 и 9 мес. – 9 пациентам. Наиболее часто мышцами-мишениями выбирались m. gastrocnemius, m. flexor digitorum longus, m. flexor digitorum brevis, m. tibialis anterior, m. tibialis posterior (табл. 2).

Таблица 3. Степень снижения мышечного тонуса в основной и контрольной группах в течение 4 курсов реабилитации

Сроки наблюдения	Тонус в нижних конечностях по MAS, баллы ($Me \pm \sigma$). Основная группа			Тонус в нижних конечностях по MAS, баллы ($Me \pm \sigma$). Группа сравнения		
	Сгибатели тазобедренного сустава	Сгибатели коленного сустава	Сгибатели голеностопного сустава	Сгибатели тазобедренного сустава	Сгибатели коленного сустава	Сгибатели голеностопного сустава
При поступлении	0 \pm 1,31	0 \pm 0,94	1 \pm 0,78	0 \pm 1,23	1 \pm 0,82	1 \pm 0,79
Через 14 дней	0 \pm 0,23*	0 \pm 0,76*	0,5 \pm 0,77	0 \pm 1,21*	1 \pm 0,62*	1 \pm 0,62*
Через 3 мес.	0 \pm 0,31	1,25 \pm 0,88	1 \pm 0,92	0 \pm 0,42	1,5 \pm 0,89	2 \pm 0,9
Через 14 дней	0 \pm 0,31	0 \pm 0,72*	0 \pm 0,71*	0 \pm 0,39	1 \pm 0,70*	2 \pm 0,75*
Через 6 мес.	0 \pm 0,51	1 \pm 0,83	1 \pm 0,86	0 \pm 0,68	1 \pm 0,87	2 \pm 0,78
Через 14 дней	0 \pm 0,31	0 \pm 0,68*	1 \pm 0,62	0 \pm 0,7*	1 \pm 0,98*	2 \pm 0,76*
Через 9 мес.	0 \pm 0,48	0 \pm 0,85	1 \pm 0,79	0 \pm 0,91	1 \pm 0,97	2 \pm 0,80
После реабилитации	0 \pm 0,37	0 \pm 0,7*	1 \pm 0,5*	0 \pm 0,89*	1 \pm 0,95*	2 \pm 0,59*

Примечание: * $p < 0,05$ (при сравнении на фоне реабилитации).

Таблица 4. Степень увеличения скорости ходьбы и мышечной силы в основной и контрольной группах в течение 4 курсов реабилитации

Сроки наблюдения	Скорость ходьбы, м/с ($Me \pm \sigma$)		Мышечная сила н/конечностей, балл ($Me \pm \sigma$)			
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа		Контрольная группа	
			проксимально	дистально	проксимально	дистально
При поступлении	0,39 \pm 0,34	0,33 \pm 1,16	3 \pm 1,32	1 \pm 1,70	3 \pm 0,73	0 \pm 1,63
Через 14 дней после 1-го курса	0,56 \pm 0,32*	0,48 \pm 0,26*	4 \pm 0,86*	1 \pm 1,63*	3 \pm 0,68*	1 \pm 1,17*
Через 3 мес.	0,61 \pm 0,34	0,37 \pm 0,26	4 \pm 0,62	1,5 \pm 1,74	4 \pm 0,56	1 \pm 1,51
Через 14 дней после 2-го курса	0,68 \pm 0,35*	0,53 \pm 0,24*	4 \pm 0,71*	1 \pm 1,63*	4 \pm 0,56	2 \pm 1,28*
Через 6 мес.	0,64 \pm 0,40	0,51 \pm 0,21	5 \pm 0,78	3 \pm 1,87	4 \pm 0,45	2 \pm 1,57
Через 14 дней после 3-го курса	0,79 \pm 0,39*	0,56 \pm 0,19*	5 \pm 0,75*	3 \pm 1,80*	4 \pm 0,51*	2 \pm 1,31
Через 9 мес.	0,84 \pm 0,42	0,5 \pm 0,12	5 \pm 0,60	3 \pm 1,70	4 \pm 0,49	2,5 \pm 1,16
После реабилитации	0,86 \pm 0,38*	0,59 \pm 0,16*	5 \pm 0,62*	3 \pm 1,56*	4 \pm 0,49*	2,5 \pm 1,16

Примечание: * $- p < 0,05$ (при сравнении на фоне реабилитации).

На фоне продолженной реабилитации через 3 мес. наблюдалось клиническое улучшение с достоверным снижением мышечного тонуса и степени выраженности спастичности с наибольшим клиническим эффектом в основной группе (табл. 3).

Выявлено увеличение мышечной силы нижней конечности, более значимо – в мышцах бедра после 6 мес. реабилитации в основной группе (табл. 4). Также за

время реабилитационного лечения в течение 9 мес. отмечалось статистически значимое увеличение скорости ходьбы, более выраженное в основной группе (табл. 4).

При оценке выраженности болевого синдрома, связанного со спастичностью по шкале ВАШ, в обеих группах интенсивность боли уменьшилась после реабилитации, более значимо – в группе, получавшей инъекции ботулинического токсина. Через 9 мес. боль по шкале ВАШ в

Таблица 5. Степень снижения боли по шкале ВАШ (балл) в основной и контрольной группах в течение 4 курсов реабилитации

Сроки наблюдения	Основная группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 9)
При поступлении	50 ± 33,30	40 ± 36,14
Через 14 дней	10 ± 16,76*	20 ± 20,60*
Через 3 мес.	30 ± 25,36	30 ± 31,27
Через 14 дней	5 ± 11,85*	10 ± 17,28*
Через 6 мес.	0 ± 25,65	10 ± 18,03
Через 14 дней	0 ± 9,56*	5 ± 11,11*
Через 9 мес.	0 ± 14,14	5 ± 9,24
После реабилитации	0 ± 7,06*	5 ± 9,24

Примечание: * p < 0,05 (при сравнении на фоне реабилитации).

основной группе составила 0 ± 14,14 балла, в группе сравнения – 5 ± 9,24 балла (табл. 5).

Снижение степени спастичности, болевого синдрома, увеличение скорости ходьбы отразились на интегративных показателях функционирования по шкалам Ривермид и Бартель. Проведенный анализ показал лучшую динамику в основной группе (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования согласуются с данными предыдущих исследований по применению ботулинического нейротоксина в комплексной терапии лечения спастичности нижней конечности [8, 9, 11, 12, 17]. Показано, что ботулинический нейротоксин в сочетании с другими реабилитационными технологиями статистически значимо снижает мышечный тонус у пациентов с постинсультными двигательными нарушениями в сравнении с пациентами, получавшими лишь базовое реабилитационное лечение. Показано более значимое нарастание мышечной силы в проксимальных и дистальных группах мышц у пациентов, получавших инъекции ботулинического нейротоксина, после 9 мес. непрерывной реабилитации. Результаты 10-метрового теста, анализ видеоматериалов констатируют значительно лучшие показатели скорости ходьбы и характера походки в группе пациентов, получавших ботулотоксин в составе комплексной реабилитации, что согласуется с данными международных исследований [10, 18–20, 22, 23]. Результаты работ по раннему включению ботулинического нейротоксина в программу реабилитации в ранний восстановительный период после перенесенного инсульта для лечения спастичности нижней конечности показывают, что включение

Таблица 6. Динамика повседневной активности по шкале Бартель и индекса мобility Ривермид в основной и контрольной группах в течение 4 курсов реабилитации (балл)

Сроки наблюдения	Индекс мобility Ривермид	Шкала Бартель
При поступлении	8,5 ± 3,98	15,5 ± 4,24
Через 14 дней после 1-го курса	11 ± 2,98*	17,5 ± 2,79*
Через 3 мес.	11,5 ± 2,83	18 ± 2,19
Через 14 дней после 2-го курса	12,5 ± 2,22*	19 ± 1,79*
Через 6 мес.	13 ± 2,30	19 ± 1,50
Через 14 дней после 3-го курса	13 ± 2,11*	19 ± 1,45*
Через 9 мес.	13 ± 2,01	19 ± 1,44
После реабилитации	13 ± 1,82*	19 ± 1,27*

Примечание: * p < 0,05 (при сравнении на фоне реабилитации).

В группе, получавшей ботулинический нейротоксин для лечения спастичности нижней конечности с раннего восстановительного периода после инсульта, возросло число пациентов, способных к самостоятельному передвижению, без помощи посторонних лиц и дополнительных средств опоры

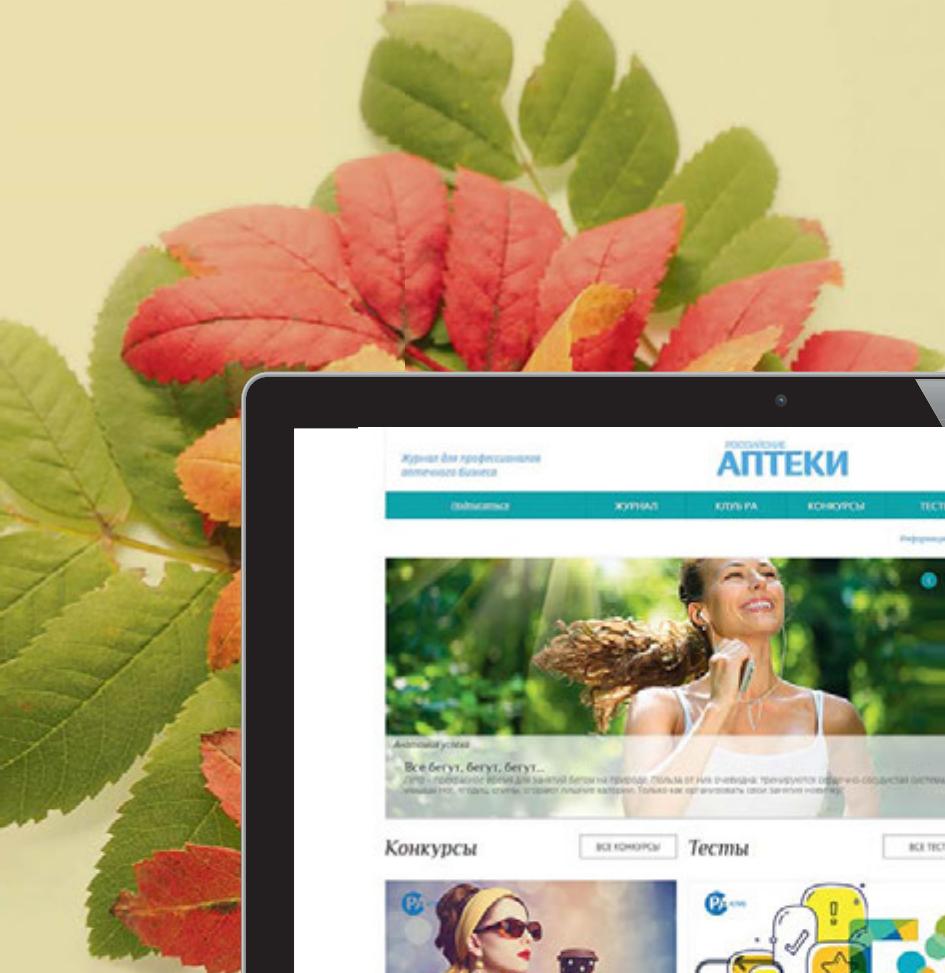
ботулотоксина в период формирования спастичности в небольших дозах дает возможность повлиять на функциональный исход и качество жизни пациентов [17, 24, 28, 29]. Важно отметить, что в группе, получавшей ботулинический нейротоксин для лечения спастичности нижней конечности с раннего восстановительного периода после инсульта, возросло число пациентов, способных к самостоятельному передвижению, без помощи посторонних лиц и дополнительных средств опоры. Полученные нами данные согласуются с показателями функционирования по шкалам Ривермид и Бартель, что говорит об улучшении качества жизни пациентов.

Таким образом, для изменения паттерна спастичности нижней конечности и стереотипа ходьбы необходима комплексная непрерывная реабилитация с включением ботулинического нейротоксина с момента начала формирования спастичности, что позволит предотвратить укорочение мышц и формирование контрактур суставов, улучшить функциональную активность нижней конечности. Это определяет необходимость включения инъекций ботулинического токсина в реабилитационные программы больных с постинсультной спастичностью не только верхней, но и нижней конечности, начиная со второго этапа реабилитации.



ЛИТЕРАТУРА

- Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*, 2013, 80: 13-19. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182762448.
- Гехт А.Б., Бурд Г.С., Селихова М.В., Яшин Ф.К., Беляков В.В. Нарушение мышечного тонуса и его лечение в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии*, 1998, 10: 248-251.
- Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of poststroke spasticity. *Eur J Neurology*, 2012, 19: 21-27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03448.x.
- Turkel C, Bowen B, Liu J, Brin M. Pooled analysis of the safety of botulinum toxin type A in the treatment of post stroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87: 786-792. doi: 10.1016/j.apmr.2006.02.015.
- Brashears A, Gordon M, Elovic E, Kassicieh V, Marciñiak C, Do M, Lee C, Jenkins S. Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Eng J Med*, 2002, 347: 395-400. doi: 10.1056/nejmoa011892.
- Childers M, Brachea A, Jozetzyk P, Reding M, Alexander D, Good D et al. Dose- dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85: 1063-1069. doi: 10.1016/j.apmr.2003.10.015.
- Simpson DM, Patel AT, Alfaro A, Ayyoub Z, Charles D, Dashtipour K et al. OnabotulinumtoxinA Injection for Poststroke Upper-Limb Spasticity: Guidance for Early Injectors From Delphi Panel Process. *PM&R*, 2017, 9: 136-148. doi:10.1016/j.pmrj.2016.06/016.
- Olver J, Esquenazi A, Fung V et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *Eur J Neurology*, 2010, 17(suppl 2): 57-73. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03128.x.
- Falco M, Galluso R, Malvicini A. Functional influence of botulinum neurotoxin type A treatment (xeomin) of multifocal upper and lower limb spasticity on chronic hemiparetic gait. *Neurology International*, 2012, 4: 32-34. doi: 10.4081/ni.2012.e8.
- Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M et al. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin improve gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurology*, 2010, 17(12): 1419-1427. doi: 10.1111/j.1468-1334.2010.03084.x.
- Костенко Е.В., Петрова Л.В. Постинсультная спастичность нижней конечности: комплексная реабилитация пациентов с применением ботулотоксина (онаботулинумтоксина А). *Журнал неврологии и психиатрии*, 2014, 10: 39-48.
- Ryuji Kaji, Yuka Osako, Kazuaki Suyama, Toshio Maeda, Yasuyuki Uechi, Masaru Iwasaki. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo- controlled, trial. *J Neurology* 2010; 257:1330-1337. doi:10.1007/s00415-010-5526-3.
- Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *Stroke*, 1996, 27: 455-460. doi:10.1161/01.str.27.3.455.
- Burbaud P, Wiart L, Dubos JL et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61: 265-269. doi:10.1136/jnnp.61.3.265.
- Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinum toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 1998, 77: 510-515. doi:10.1097/00000260-199811000-00012.
- Richardson D, Sheean G, Werring D et al. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69: 499-506. doi:10.1136/jnnp.69.4.499.
- Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2003; 15: 289-300.
- Stoquart GG, Detrembleur C, Palumbo S, Deltombe T et al. Effect of botulinum toxin injection in the rectus femoris on stiff-knee gait in people with stroke: a prospective observational study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89: 56-61. doi:10.1016/j.apmr.2007.08.131.
- Caty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C, Deltombe T et al. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. *Stroke*, 2008, 39: 2803-2808. doi:10.1161/strokeaha.108.516153.
- Robertson JV, Pradon D, Bensmail D, Fermanian C et al. Relevance of botulinum toxin injections and nerve block of rectus femoris to kinematic and functional parameters of stiff knee gait in hemiplegic adults. *Gait Posture*, 2009, 29: 108-112. doi:10.1016/j.gaitpost.2008.07.005.
- Johnson CA, Burridge JH, Strike PW, Wood DE, Swain ID. The effect of combined use of botulinum toxin electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85: 902-909. doi:10.1016/j.apmr.2003.08.081.
- Ryuji K, Yuka O, Kazuaki S, Toshio M, Yasuyuki U. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*, 2008, 257: 1330-1337. doi:10.1007/s00415-010-5526-3.
- Santamato A, Micello MF, Panza F et al. Safety and efficacy of incobotulinum toxin type A (NT 201-Xeomin) for the treatment of post-stroke lower limb spasticity: a prospective open-label study. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2013, 49(4): 483-489. doi:10.1007/s00702-012-0892-x.
- Wu Tao, Dong Yan, Jian-Hua Li et al. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27: 759-762. doi:10.1589/jpts.27.759.
- Dressler D, Saberi FA, Kollewe K, Schrader C. Safety aspects of incobotulinumtoxinA high-dose therapy. *J Neural Transm*, 2015, 122(2): 327-333. doi:10.1007/s00702-014-1252-9.
- Jorg Wissel, Djamel Bensmail, Joaquim J, Ferreira et al. Safety and efficacy of incobotulinumtoxin A doses up 800 U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology*, 2017, 88: 1-8. doi:10.1212/wnl.0000000000003789.
- Esquenazi A, Alfaro A, Ayyoub Z, Charles D, Dashtipour K et al. OnabotulinumtoxinA for Lower-Limb Spasticity : Guidance from a Delphi Panel Approach. *PM&R*, 2017. doi:10.1016/j.pmrj.2017.02/014.
- Fietzek U, Kossmehl P, Schelosky L, Wissel J. Early botulinum toxin treatment for spastic pes equinovarus – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Neural*, 2014, 21: 1089-1095. doi:10.1111/ene.12381.
- Lindsay C, Simpson J et al. The early use of botulinum toxin in post-stroke spasticity: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2014, 15: 12. doi:10.1186/1745-6215-15-12.
- Bohannon RW, Smith MBO. Inter-rater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther*, 1987, 67: 206-7.
- Pandyan AD, Johnson GR, Price CIM, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*, 1999, 13: 373-83. doi: 10.1191/026921599677595404.
- Ozcanir S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in post-stroke spasticity. *Clin Med Res*, 2007, 5: 132-138. doi:10.3121/cmr.2007.716.
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assesment of handi-cap in stroke patients. *Stroke*, 1988, 19: 604-607. doi: 10.1161/01.str.19.5.604.



«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация для профессионалов аптечного бизнеса



ВСТРЕТИМСЯ НА САЙТЕ ЖУРНАЛА

rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха
 - Листовки покупателю • Подробности • Книги
 - Вступайте в Клуб РА: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы клуба и ежемесячно выигрывайте отличные призы
 - Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**



Присоединяйтесь. С нами интересно!

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В лекции разбираются опубликованные в текущем году новые клинические рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (РА). Новая версия рекомендаций является в полной мере международной, потому что для ее создания была сформирована самая большая в истории разработки рекомендаций EULAR группа экспертов, включавшая представителей не только стран Евросоюза, но и России, а также стран Азии, Северной и Южной Америки. Основными изменениями по сравнению с предыдущей (2013) версией являются: утверждение достижения устойчивой ремиссии как цели лечения; возможность изменения схемы лечения в течение первых 3 мес., допустимость кратковременного применения средних и высоких доз глюкокортикоидов; возможность применения таргетных синтетических (тс) БПВП (тофакинтиб) в качестве препаратов 2-го ряда; преимущество комбинации ГИБП и тс-БПВП с синтетическими (с) БПВП над монотерапией; преимущество тоцилизумаба и тс-БПВП над другими препаратами при необходимости использования в монотерапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, стратегия лечения, клинические рекомендации, генно-инженерные биологические препараты, ингибитор Янус-киназ.

D.E. KARATEEV, MD, E.L. LUCHIKHINA, PhD in medicine

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

MODERN PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

The lecture presents the new EULAR clinical guidelines on the treatment of rheumatoid arthritis (RA) published this year. The new version of the recommendations is fully international, because for its creation, the largest group of experts in the history of the development of the EULAR recommendations was collected, including not only the representatives of the EU countries, but also Russia, Asia, North and South America. The main changes compared to the previous (2013) version are: approval of achieving sustainable remission as treatment goal; the possibility of changing the treatment schedule during the first 3 months, the feasibility of short-term use of medium and high doses of glucocorticoids; the possibility of using targeted synthetic (ts-) DMARDs (tofacitinib) as second-line drugs; the advantage of the combination of biologics and ts-DMARDs with synthetic (s-) DMARDs over monotherapy; the advantage of tocilizumab and ts-DMARDs over other drugs if necessary using in monotherapy.

Keywords: rheumatoid arthritis, treatment strategy, clinical recommendations, biological agents, of Janus kinases inhibitor.

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее часто встречающееся в практике врача и одновременно одно из наиболее сложных для ведения воспалительных ревматических заболеваний. Несмотря на кажущуюся определенность симптоматики с ведущим синдромом – хроническим эрозивным полиартритом периферических суставов, РА на ранней стадии представляет зачастую значительные сложности в плане диагностики [1, 2]. При дальнейшем течении для РА, который представляет собой системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [3], типичны значительный полиморфизм клинических проявлений, а также прогредиентное течение и торpidность к противовоспалительной терапии. Необходимо также учитывать, что хотя успехи современной терапии РА несомненны, заболевание остается хроническим, и лечение больных продолжается на протяжении всей их жизни, требуя существенных экономических затрат, поэтому вопросы выбора и смены медикаментозных препаратов приобретают все большее значение [4].

Базис современной стратегии лечения РА составляют два основных принципа: 1) ранняя активная медикаментозная (иммуносупрессивная) терапия; 2) тщательный контроль ответа на лечение. Первый принцип был обоснован в 1990-х гг. результатами наблюдений над когортами больных с ранним РА, когда было показано, что раннее начало терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ассоциируется с более благоприятными исходами [5]. Российские исследования в рамках программы РАДИКАЛ («Ранний артрит: диагноз, исходы, критерии, активное лечение») [6] подтвердили этот постулат и показали, что задержка назначения БПВП даже на 3–4 мес. отрицательно сказывается на функциональном состоянии больных на протяжении нескольких лет [7]. Второй принцип основывается на результатах исследований начала 2000-х гг., таких как TICORA и TEAR [8, 9], убедительно доказавших эффективность тщательного контроля с использованием заранее определенных целей, которых врач стремится достигнуть, с использованием объективных комплексных методов оценки состояния пациента над так называемой «рутин-

ной практикой», когда осмотр врачом производится по спонтанной посещаемости.

Прогрессу стратегического подхода в лечении больных РА способствовала разработка международных рекомендаций «Treat to Target» (T2T) – «Лечение до достижения цели», впервые опубликованных в 2010 г. [10] и дополненных в 2014 г. [11]. Фактически рекомендации T2T предполагают единую схему ведения пациентов: установление цели лечения (ремиссия или низкая активность заболевания (НАЗ)) в зависимости от характеристики пациента, подбор активной терапии и в дальнейшем регулярная оценка ответа на лечение с проведением коррекции терапии до достижения этой цели (рис. 1). Концепция T2T в лечении РА и в ревматологии в целом нашла широкий положительный отклик как в России [12], так и за рубежом [13]. Российские исследования [14, 15] показали, что применение стратегии, основанной на T2T, позволяет добиться НАЗ или ремиссии более чем у 80% больных с ранним РА. Теоретическая простота стратегии T2T даже привела к появлению такой точки зрения, что при РА не нужна персонаификация терапии, достаточно лишь придерживаться принципов T2T [16].

К сожалению, время показало, что рекомендации T2T достаточно трудно полноценно внедрить в практику. Так, специальное сравнение результатов опроса врачей и оценки ведения пациентов показало, что если согласие ревматологов с ключевыми принципами T2T достигало 83–98%, то частота реального применения этих же принципов составила лишь 54–67%. Причинами являются организационные проблемы и недостаточная информирован-

ность как врачей, так и пациентов. Кроме того, существенную роль в задержке внедрения T2T играет ограниченная доступность дорогостоящих методов высокотехнологичной медицинской помощи с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в странах с недостаточно сильной экономикой, в т. ч. в Евросоюзе [17].

Таким образом, принципы T2T, несомненно, имеют значимость сами по себе, но для успешного применения на практике требуют наполнения более конкретным содержанием, которое представляют клинические рекомендации. Широкий спектр противоревматических препаратов разных групп (рис. 2) вызывает сложности при выборе у конкретного пациента. После назначения первой схемы лечения (которая в подавляющем большинстве случаев состоит из метотрексата и, возможно, низкой дозы глюкокортикоидов), в случае неудачи (отсутствие достижения НАЗ или ремиссии) терапия должна быть пересмотрена, и на этом этапе применяется большое количество вариантов комбинированной терапии или переключение на другие препараты (рис. 3). Клинические рекомендации помогают сделать оптимальный выбор.

Клинические рекомендации в настоящее время являются основным документом, которым руководствуются врачи при принятии терапевтических решений. В настоящее время в России приняты рекомендации по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 2014 г. [19], которые базируются на рекомендациях Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2013 г. [20]. Конечно, за несколько прошедших лет настали определенные изменения. Недавние исследования

Рисунок 1. Алгоритм «лечения до достижения цели» при РА – пересмотр 2014 г. [11]

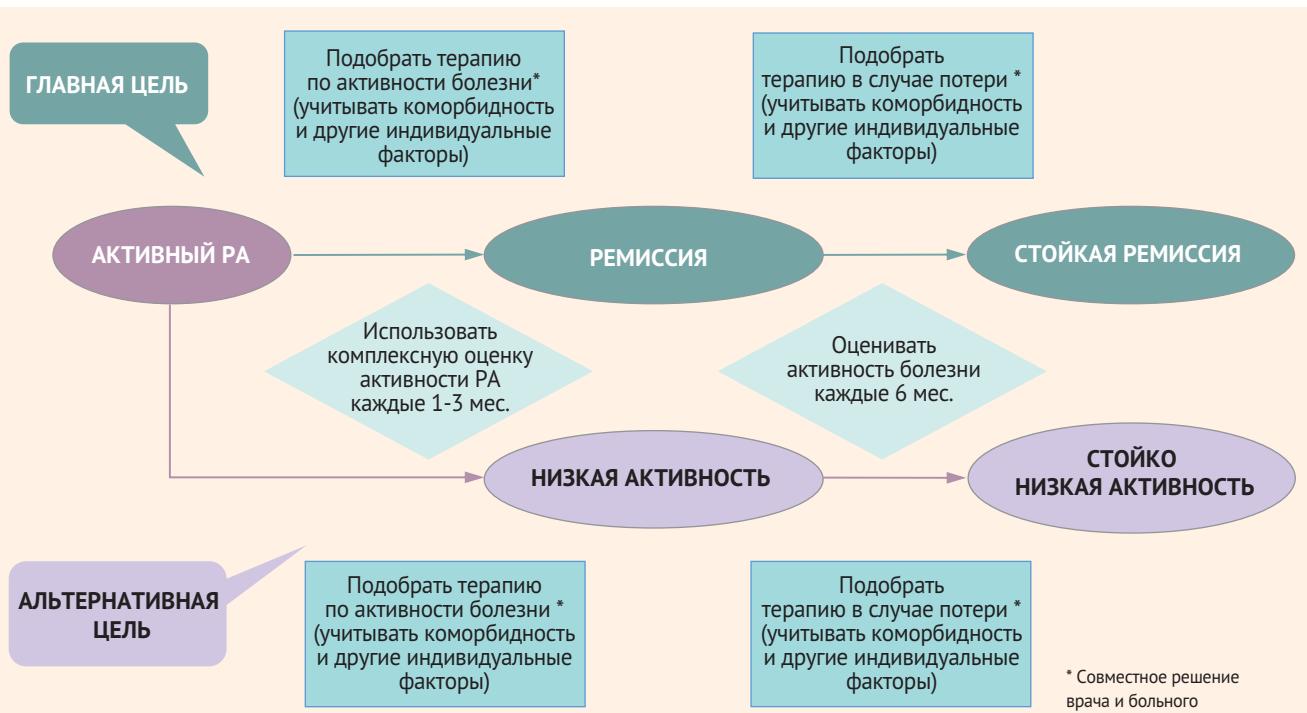
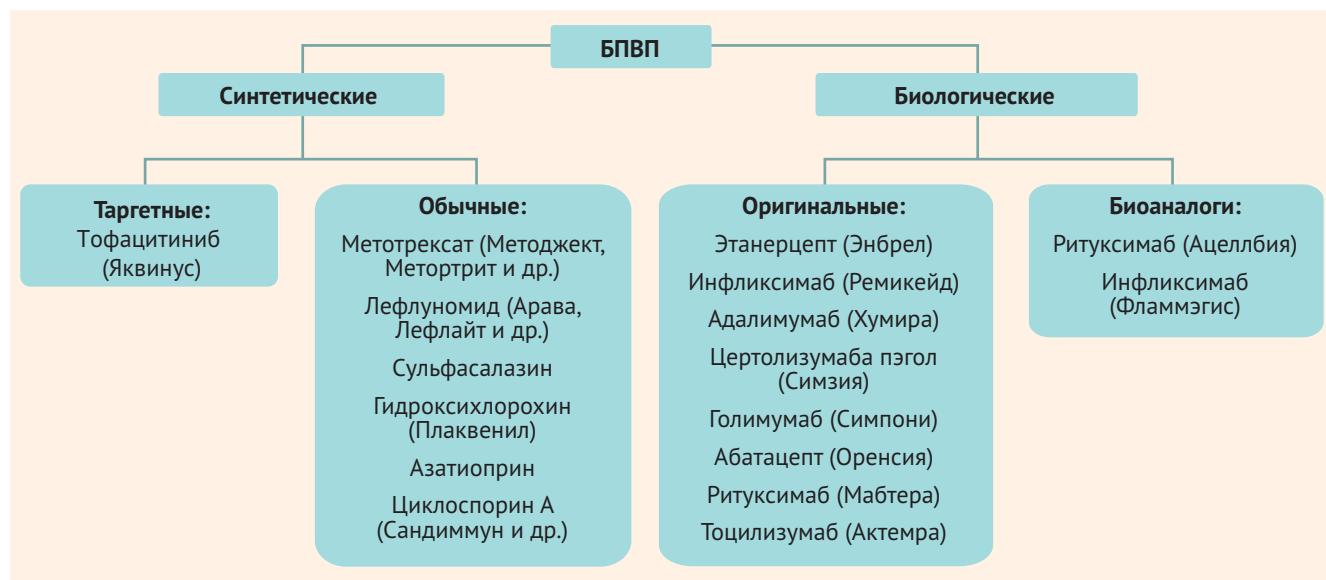


Рисунок 2. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), зарегистрированные для лечения РА в России (классификация по Smolen J. et al., 2014) [22]

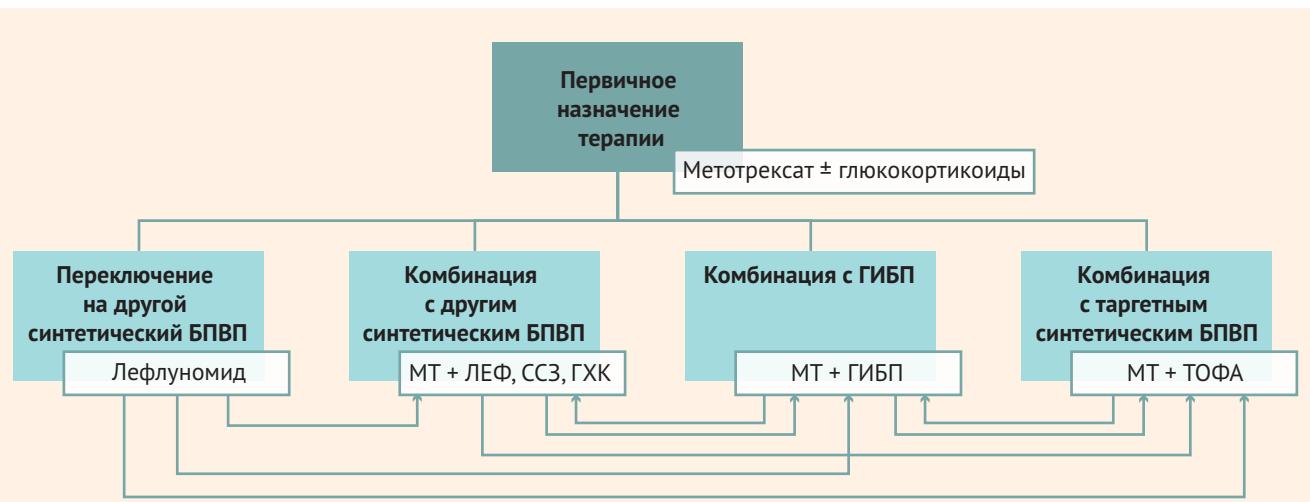


в области РА потребовали уточнения рекомендаций EULAR, в результате была представлена их новая версия [21].

На данный момент рекомендации по лечению РА EULAR пересмотра 2016 г. являются наиболее «свежими» из всех существующих рекомендаций, и при этом единственными поистине международными рекомендациями, поскольку в состав экспертов, работавших над ними, вошли представители разных континентов. На основе своего опыта и результатов 3 систематических обзоров литературы 50 ведущих экспертов, представлявших 14 европейских стран, включая Россию (ДЕК), а также 2 эксперта из Азии, 1 из Австралии, 2 из Латинской Америки и 2 из Северной Америки, разработали 4 основополагающих принципа и 12

рекомендаций. В рекомендациях рассматриваются традиционные синтетические БПВП (с-БПВП), (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин); глюкокортикоиды; биологические БПВП (ГИБП) – ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО) адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, и другие биоаналоги ГИБП (биосимиляры), таргетные синтетические БПВП (тс-БПВП) – ингибиторы Янус-киназ тофацитиниб, барицитиниб. Эти рекомендации предполагают информирование ревматологов, пациентов, национальных ревматологических обществ, должностных лиц больниц, органов социального обеспечения и регулирующих органов о наличии международного консенсуса экспертов в

Рисунок 3. Варианты тактики лечения РА после недостаточного ответа на первую схему лечения



МТ – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, ССЗ – сульфасалазин, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ТОФА – тофацитиниб

области ревматологии в отношении ведения больных РА, направленного на достижение наилучших результатов при существующих методах лечения.

Двенадцать рекомендаций образуют логическую последовательность. Они начинаются с необходимости начать эффективную терапию сразу после постановки диагноза и требования установить цель программы лечения и регулярно контролировать активность заболевания на пути к этой цели, используя стратегию Т2Т. В ходе наблюдения рекомендуется применять различные препараты или их комбинации, выбор которых осуществляется с использованием прогностических факторов. Набор рекомендаций заканчивается предложениями относительно сокращения терапии и даже отмены некоторых препаратов, когда желаемая цель была достигнута и длительно сохранялась.

Ниже представлены рекомендации EULAR 2016 по лечению РА и их характеристика.

Рекомендация 1. Терапию с-БПВП следует начинать, как только будет поставлен диагноз РА

Эта рекомендация оставалась неизменной с 2013 г. и является одним из основных направлений любого подхода к лечению РА. Это подразумевает необходимость установления диагноза как можно раньше, что отражено также в классификационных критериях ACR/EULAR 2010 [2, 23]. Следует иметь в виду, что любой хронический артрит, в т. ч. недифференцированный периферический артрит, требует надлежащего лечения, включая рассмотрение назначения БПВП, что отражено в рекомендациях по ведению больных с ранним артритом [24].

Рекомендация 2. Лечение должно быть направлено на достижение устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента

В этой рекомендации рассматриваются две цели лечения: ремиссия, особенно у ранее нелеченых пациентов, и НАЗ, прежде всего у пациентов, которые оказались резистентны к предшествующей терапии. Любой более высокий уровень активности РА должен рассматриваться как неадекватный контроль над болезнью, что требует изменения схем лечения, если нет противопоказаний. При этом особенно важно достигнуть высокого уровня приверженности больного лечению. Что касается определения ремиссии, EULAR и Американская коллегия ревматологов (ACR) согласовали логические и индексированные определения [25], последние основаны на упрощенном или клиническом индексах активности болезни (SDAI, CDAI) [26].

Важно, чтобы целевое состояние было устойчивым. Термин «устойчивый» («sustained») до сих пор не определен точно, и в разных исследованиях используются разные определения, но ряд экспертов предложили как минимум 6 мес. в качестве минимального периода времени.

Рекомендация 3. Требуется частый мониторинг состояния пациента при наличии активности болезни (каждые 1–3 мес.); если нет улучшения в течение 3 мес. после начала лечения или избранная цель лечения не достигнута к 6 мес., терапия должна быть скорректирована

Эта рекомендация по лечению до достижения цели остается неизменной с 2013 г. EULAR обычно рекомендует использовать комбинированные индексы активности болез-

ни, которые включены в рекомендации ACR/EULAR по определению ремиссии. Изменение терапии при отсутствии улучшения к 3 мес. обосновано тем, что если минимальное изменение не достигнуто, существует только низкая вероятность достижения цели лечения. Наоборот, относительное улучшение с по меньшей мере 50%-ным снижением активности говорит о значительных шансах достичь цель [27, 28].

Рекомендация 4. Метотрексат должен быть частью первой стратегии лечения

По сравнению с 2013 г., когда этот пункт читался: «Метотрексат (МТ) должен быть частью первой стратегии лечения пациентов с активным РА», рекомендация была слегка сокращена. Группа экспертов сочла, что указание на активное заболевание не является необходимым, поскольку рекомендации EULAR в основном касаются пациентов с активным заболеванием. С учетом его эффективности, безопасности (особенно в присутствии фолиевой кислоты), возможности индивидуализации дозы и способа введения, а также относительно низких затрат МТ продолжает оставаться якорем («первым») лекарственным средством для пациентов с РА как в виде монотерапии, а также в сочетании с другими препаратами [29]. Эффективность МТ при раннем РА высока, особенно при использовании подкожной его формы при быстрой эскалации дозы до максимально переносимой (25–30 мг в неделю) [30].

Рекомендация 5. У пациентов с противопоказаниями к МТ (или ранней непереносимостью) лефлуномид или сульфасалазин следует рассматривать как часть (первой) стратегии лечения

Содержание этой рекомендации было сохранено; однако по сравнению с предыдущей версией пункта 5 формулировка «в случаях противопоказаний к МТ» была слегка изменена, поскольку это пациенты, у которых есть противопоказания, а не «случаи». В этих условиях лучшими альтернативами считаются лефлуномид (доза 20 мг/день без «загрузочной» дозы) или сульфасалазин (эскалация до 3 г/день).

Рекомендация 6. Краткосрочный прием глюкокортикоидов (ГК) следует учитывать при инициировании или изменении лечения с-БПВП, при разных режимах приема и путях введения, но доза ГК должна быть редуцирована до отмены так быстро, насколько это клинически обоснованно

Дополнительный эффект ГК в сочетании с с-БПВП хорошо доказан. В предыдущей версии рекомендаций 2013 г. формулировка была другой: «ГК в низкой дозе следует рассматривать как часть первоначальной (в сочетании с одним или несколькими с-БПВП) стратегии на срок до 6 месяцев ...». Нынешняя формулировка представляет собой компромисс, направленный на удовлетворение большинства проблем и предложений, поднятых в ходе обсуждения. Термин «низкая доза» был критически обсужден. Хотя все члены экспертной группы согласились с тем, что высокие дозы ГК не должны использоваться в течение продолжительных периодов времени, недавние клинические испытания показали эффективность краткосрочного назначения ГК, но в дозах > 7,5 мг/день, а именно перорально в начальной дозе 30 мг, в виде однократной вну-

тримышечной инъекции 120 мг метилпреднизолона или в виде одного 250 мг внутривенного «пульса». Таким образом, термин «низкая доза» был удален и заменен «кратковременным», оставив выбор в отношении «схем дозирования и путей введения» (еще одна новая формулировка в этом пункте) для ревматолога и пациента.

Рекомендация 7. Если цель лечения не достигается с помощью первой стратегии с-БПВП, то при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов следует обсудить назначение других с-БПВП

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: серопозитивность по ревматоидному фактору и/или антителам к цитруллинированным пептидам, особенно в высокой концентрации, высокая активность болезни, раннее развитие эрозивного процесса в суставах. Группа экспертов также отметила, что раннюю непереносимость с-БПВП не следует рассматривать как неудачу лечения, которая предполагает немедленное перемещение в следующую фазу алгоритма, но, скорее, требует замены на другой с-БПВП.

Рекомендация 8. Если цель лечения не достигается с помощью первой стратегии с-БПВП, в присутствии неблагоприятных прогностических факторов, то следует рассмотреть добавление ГИБП или тс-БПВП; текущая практика подразумевает назначение ГИБП

Действительно, наиболее часто на практике при отсутствии достаточного ответа на МТ или другие с-БПВП больным назначается комбинированная терапия с ГИБП. По данным Общероссийского регистра ОРЕЛ [31], в нашей стране наиболее часто назначались препараты ритуксимаб и этанерцепт. Эта рекомендация была расширена за счет включения тс-БПВП, а именно ингибитора Янус-киназ тофацитиниба (ТОФА) и других препаратов этой группы, таких как барициниб (на данный момент не имеет регистрации).

ТОФА одобрен во многих странах и достаточно широко применяется в практике. ТОФА продемонстрировал впечатляющую эффективность в монотерапии по сравнению с МТ у больных, ранее не получавших МТ, в исследо-

вании ORAL Start [32], а также у пациентов, недостаточно ответивших на иФНО, в исследовании ORAL Step [33]. В недавно опубликованном исследовании ORAL Strategy [34] ТОФА был одинаково эффективен в комбинации с МТ по сравнению с комбинацией азалимумаба и МТ.

Российский опыт применения ТОФА уже достаточно обширен. В одноцентровом исследовании ТОФА был применен в качестве компонента стратегии терапии по принципам Т2Т [35]. Препарат назначался тяжелым больным, недостаточно ответившим на высокие дозы подкожного МТ и, в ряде случаев, один или несколько ГИБП. Назначение ТОФА привело к достижению НАЗ или ремиссии более чем у 90% больных через 6 мес. от начала лечения (рис. 4). Близкие результаты были получены в многоцентровом исследовании [36]. Оба исследования продемонстрировали, что ТОФА эффективен как у пациентов, не ответивших на терапию с-БПВП, так и у не ответивших на ГИБП, при вполне удовлетворительной безопасности лечения. В многоцентровом исследовании было показано благотворное влияние ТОФА на функцию суставов в повседневной жизни (индекс НАО) и качество жизни (индекс EQ-5D) [37].

Рекомендация 9. ГИБП и тс-БПВП должны комбинироваться с-БПВП; у пациентов, которые не могут использовать с-БПВП в качестве компонента терапии, ингибиторы биологических эффектов интерлейкина-6 и тс-БПВП могут иметь некоторые преимущества по сравнению с другими препаратами

За время, прошедшее с 2013 г., получены дополнительные данные в пользу того, что комбинированная терапия ГИБП и с-БПВП, а также ТОФА и с-БПВП эффективнее тех же препаратов в монотерапии. В то же время показана более высокая эффективность монотерапии тоцилизумабом и ТОФА по сравнению с эффективностью монотерапии МТ [32, 38]. Эффективность же монотерапии другими ГИБП не была клинически выше, чем эффективность монотерапии МТ [39, 40].

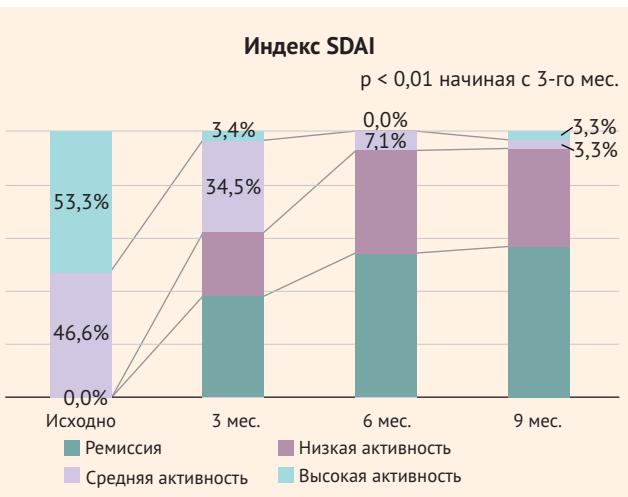
Рекомендация 10. Если терапия ГИБП или тс-БПВП была неудачной, то следует рассмотреть назначение других ГИБП или тс-БПВП; если терапия одним и-ФНО была неудачной, то пациенты могут получить другой и-ФНО или ГИБП с другим механизмом действия

Одним из наиболее существенных новшеств рекомендаций EULAR 2016 г. стало практически полное «уравнивание в правах» тс-БПВП (группа представлена в настоящее время одним препаратом – ТОФА) с ГИБП, что отражено в данной и предыдущей рекомендациях. Это связано в первую очередь с высокой эффективностью и безопасностью ТОФА, который, несмотря на то, что является низкомолекулярным препаратом для приема внутрь, вполне сопоставим с ГИБП по основным клиническим параметрам.

Рекомендация 11. Если пациент находится в постоянной ремиссии после снижения дозы/ отмены ГК, то можно рассмотреть снижение дозы ГИБП, особенно если это лечение сочетается с с-БПВП

Этот пункт не изменился по сравнению с публикацией 2013 г.. Каких-либо дополнительных данных против возможности сначала постепенного снижения дозы ГИБП, а затем отмены, получено не было.

Рисунок 4. Достижение низкой активности и ремиссии на фоне терапии ТОФА (n = 32) [35]





Изменяя жизнь®



Более 5 млн пациенто-лет²



ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Более 15 лет
опыта клинического применения¹

- › Энбрел – проверенный и предсказуемый результат с надежным профилем безопасности³⁻¹⁹
- › Энбрел – не вызывает образования нейтрализующих антител и обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием¹⁹⁻²¹
- › Энбрел – подходит для широкого профиля пациентов¹⁹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Раствор для подкожного введения, Энбрел в виде готового раствора 50 мг/мл (одноразовый шприц или шприц-ручка), используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 10 мг и 25 мг во флаконе. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг и детей следует использовать лиофилизат для приготовления раствора. Этанерцепт является конкретным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибитирует биологическую активность ФНО. Показания к применению: взрослые: активный ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести; активный прогрессирующий спондилит; спондиз; дети: ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет, распространенный олигопатит у детей и подростков с 2-х лет, спондилит артрит у подростков с 12 лет; артрит, ассоциированный с антитами; с 12 лет: спораз у детей с 6 лет. Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы. Сепсис или риск возникновения сепсиса. Активная инфекция, включая хронические или покалывающие инфекции (в т.ч. туберкулез), Беременность и период лактации. Детский возраст до 2-х лет. Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до начала применения Энбрела. Активная инфекция, включая хронические или покалывающие инфекции (в т.ч. туберкулез), Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом. Старт применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии взрослых с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, спондилитическим артритом и споразом рекомендуемая доза составляет 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня, альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза - 50 мг). Подробно по способу применения и дозированию – см. полную информацию в инструкции по применению. Побочное действие. Очень часто ($\geq 1/10$) и часто ($\geq 1/100, < 1/10$): Инфекции, включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи. Алергические реакции. Образование аутантогенов. Зуд. Местные реакции после инъекции. Лихорадка, частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов (см. полную информацию в инструкции по применению). Срок годности: 2 года для формы выпуска - лиофилизат, 3 года для формы выпуска - готовый раствор. Не использовать по истечении срока годности. Условия хранения. Хранить при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °C не более 6 часов. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению

Ссылки:

1. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-410. 2. Pfizer data on file. Patient years. April 2016. 3. Emery P, et al. Lancet. 2008;372:375-82. 4. Kekow J, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69:222-5. 5. Moreland LW, et al. J Rheumatol. 2006;33:854-61. 6. Weinblatt ME, et al. Arth Care Res. 2011;63:373-82. 7. van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2007;56:3928-39. 8. Nam JL, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:1027-36. 9. Smolen J, et al. Lancet. 2013;381:918-29. 10. Iannone F, et al. Rheumatology. 2012;59(6):1179-84. 11. Dougados M, et al. Arth Rheum. 2014;66:2091-102. 12. Song JH, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72:823-13. 13. Davis JC, et al. Arthritis Rheum. 2003;48:3230-6. 14. Calin A, et al. Ann Rheum Dis. 2004;63:1594-600. 15. Sterny W, et al. BMJ. 2010;340:c147. 16. Horneff G, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:1114-22. 17. Tzartos V, et al. J Rheumatol. 2008;35:1031-4. 18. Orltome JP, et al. Expert Rev Dermatol. 2008;3:657-65. 19. Enbrel Summary of Product Characteristics. 20. Scallan B, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301:418-426. 21. Kosmac M, et al. Abstract 2598. American College of Rheumatology meeting, 9-14 Nov 2012. Washington, DC.



ООО «Пfайзер Инновации», Россия, 123112 Москва,
Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
ПП-ЕНБ-РУС-0017, 13.03.2017



Одномоментная отмена ГИБП без предшествовавшего постепенного снижения дозы, практиковавшаяся в некоторых случаях ранее, вряд ли может сейчас быть рекомендована. В обширном международном исследовании этанерцепта (ЭТН) с российским участием [41] пациенты, достигшие НАЗ на 24-й нед., были рандомизированы для получения комбинированной терапии ЭТН и МТ или комбинированной терапии плацебо и МТ в течение 28 нед. Пациенты, включенные в двойной слепой период, имели длительно текущий РА и высокую активность заболевания на исходном уровне (средняя продолжительность 8,1 года, DAS28-СОЭ 6,4). В группах комбинации ЭТН + МТ и МТ + плацебо соответственно 44% против 17% больных сохранили НАЗ и 34% против 13% достигли ремиссии по DAS28-СОЭ на 52-й нед. (р < 0,001). Неблагоприятные события были отмечены у 37% и 43%, серьезные побочные эффекты – в 0% и 4%, серьезные инфекции – в 0% и 2% в этих группах соответственно в период двойного слепого периода. Таким образом, после индукции НАЗ комбинированной терапией ЭТН+МТ у пациентов с давним РА и высокой активностью заболевания на исходном уровне продолжение комбинированной терапии ЭТН+МТ было значительно более эффективным при поддержании НАЗ и ремиссии, чем единовременная отмена ГИБП.

Нами в рамках протокола РЕМАРКА сделана попытка снижения дозы и/или отмены ГИБП в разных режимах [42]. Из 78 пациентов, достигших ремиссии или стойкой НАЗ на

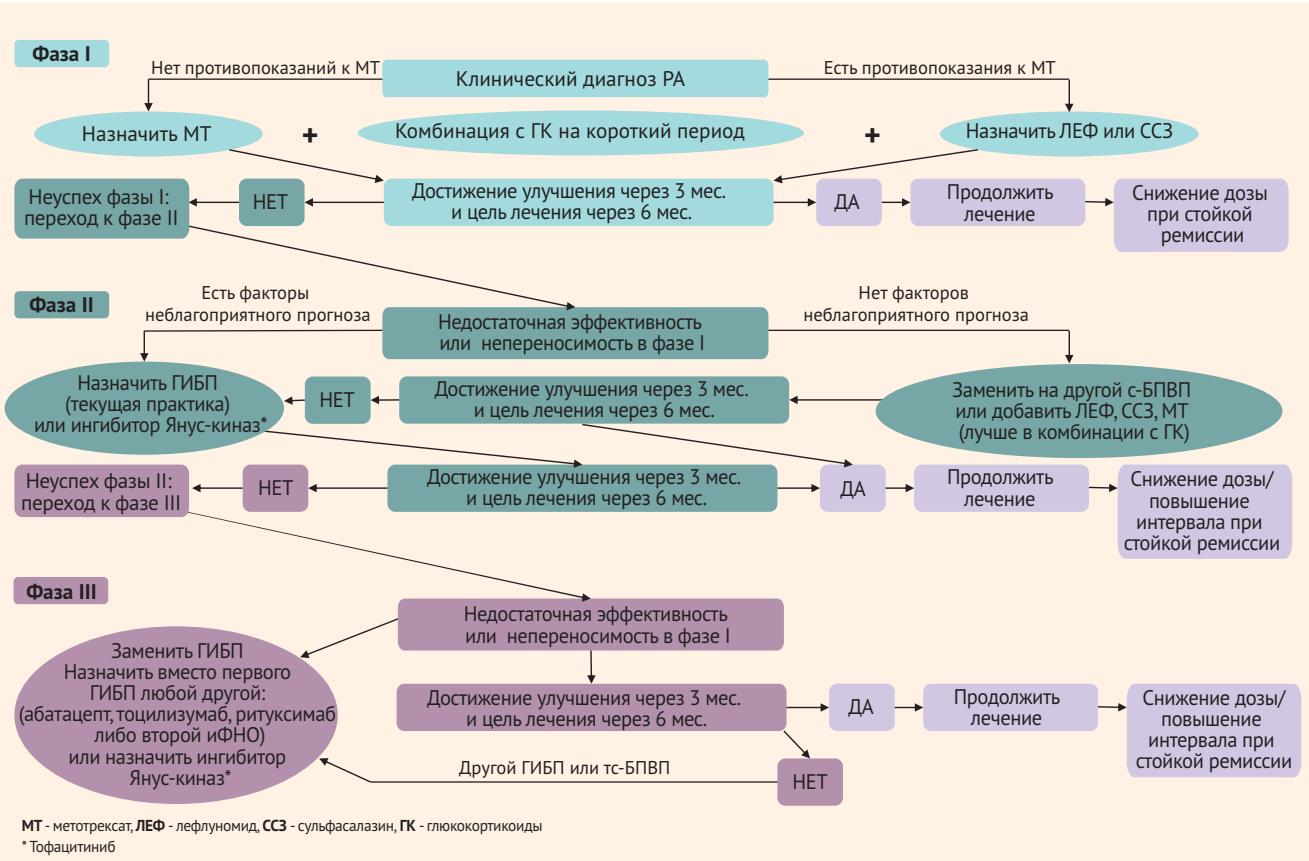
комбинации МТ и ГИБП, у 30 (38,5%) терапия комбинацией ГИБП + с-БПВП была продолжена. У 47 (60,3%) на фоне достижения ремиссии или стойкой НАЗ проведена модификация лечения по одному из двух вариантов: 1) у 21 (26,9%) пациента – снижение дозы ГИБП, в т. ч. вплоть до полной отмены препарата; 2) у 26 (33,3%) пациентов – одномоментная отмена ГИБП. В течение последующих 6 мес. из 47 больных с модификацией терапии у 27 (57,4%) сохранилось достигнутое состояние низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии, у 20 (42,6%) состояние ухудшилось, в т. ч. 6 (12,8%) больных вышли из ремиссии, но остались в состоянии НАЗ, а у 14 (29,8%) наступило обострение (повышение активности РА до уровня умеренной или высокой). Первый вариант модификации достоверно превосходил второй в отношении сохранения НАЗ или ремиссии.

Можно заключить, что с точки зрения максимального сохранения достигнутых результатов лечения оптимальная тактика модификации терапии состоит в снижении дозы путем постепенного увеличения периода между введениями ГИБП, вплоть до отмены, не менее чем через 12 мес. после достижения состояния НАЗ или клинической ремиссии.

Рекомендация 12. Если пациент находится в постоянной ремиссии, то можно рассмотреть снижение дозы с-БПВП вплоть до отмены

В версии 2013 г. соответствующего пункта 13 говорит: «В случае длительной долговременной ремиссии можно было бы осторожно уменьшить дозу с-БПВП вка-

Рисунок 5. Алгоритм ведения больного с РА на основе рекомендаций EULAR-2016



честве общего решения пациента и врача». В ходе дискуссии у экспертов возникли противоречия. Было упомянуто, что здесь снижение дозы означает, прежде всего, именно уменьшение разовой дозы, и полное прекращение использования с-БПВП может быть только в исключительных случаях. Многие ревматологи из группы экспертов высказали мнение, что с-БПВП никогда не следует отменять. В то же время большинство экспертов проголосовало за допустимость попыток достижения безлекарственной ремиссии.

На основе рекомендаций EULAR 2016 создан алгоритм ведения больных РА (рис. 5). В основе алгоритма лежит подразделение этапов лечения на 3 фазы:

- Фаза I – выбор первой схемы лечения.
- Фаза II – тактика ведения больного при неудаче в фазе I (обычно переход на комбинированную терапию).
- Фаза III – тактика ведения больного при неудаче в фазе II (преодоление лекарственной резистентности).

Следует особо подчеркнуть необходимость тщательного мониторинга состояния больного в каждой фазе лечения.

В целом новая версия рекомендаций EULAR 2016 по лечению РА была разработана самой крупной группой экспертов, когда-либо создававшейся для разработки рекомендаций EULAR, как в отношении общего числа членов (50), так и по количеству вовлеченных европейских стран, также это была первая экспертная группа EULAR с широким международным представительством.

Основные изменения суммированы ниже:

- Устойчивая ремиссия как цель.
- Возможность изменения схемы лечения в течение первых 3 мес.
- Допустимость кратковременного применения средних и высоких доз ГК
- Отсутствие упоминания комбинации с-БПВП.
- Применение разных ГИБП в качестве препаратов 2-го ряда.
- Возможность применения тс-БПВП (ТОФА) в качестве препаратов 2-го ряда.
- Преимущество комбинации ГИБП и тс-БПВП (ТОФА) с с-БПВП над монотерапией.
- Преимущество тоцилизумаба и тс-БПВП (ТОФА) над другими препаратами при необходимости использования в монотерапии.
- Применение в качестве препаратов 3-го ряда как ГИБП, так и тс-БПВП.
- Возможность полной отмены с-БПВП.

Можно видеть, что в первую очередь изменения связаны с внедрением нового высокоеффективного класса иммуносупрессивных препаратов – тс-БПВП, представленного сейчас ингибитором Янус-киназ тофасцитинибом. В целом новая версия рекомендаций представляет собой эволюционное развитие предыдущей и должна способствовать оптимальному назначению терапии больным РА при длительном наблюдении и оказании специализированной, в т. ч. высокотехнологичной, медицинской помощи.



Яквинус® – первый пероральный ингибитор ЯК киназы для лечения ревматоидного артрита^{1,2}

МАЛАЯ МОЛЕКУЛА

БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

- Яквинус® – препарат нового класса для терапии РА^{1,2}
- Устойчивая эффективность как в комбинации с БПВП, включая МТ, так и в режиме монотерапии⁴
- Управляемый профиль безопасности¹

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус® (тофасцитиниб)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологическая группа:** иммуномодуляторы. **Фармакокинетика:** Янус-киназы, блокирующие высокую селективность в отношении проктив киназ генома человека. Ингибитор янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофасцитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гаппонингидро-протеинкиназу-1 (ГПК-1), включая ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-21, Крестин-киназы и ингибитор янус-киназы-1, приводя к ослаблению передачи сигнала посредством дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН- γ . **Показания к применению:** Ревматоидный артрит Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом и недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и/или монотерапии (МТ) в течение не менее 3-6 месяцев. Для лечения взрослых с хроническим блазмочным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к Яквинусу или любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции почек (гломеруларная фильтрация менее 30 мл/мин); тяжелое нарушение функции печени (БЮЛ более 2 раз в сутки или концентрация яблочного кетоглутамат-аминотрансферазы (БЮЛ) или яблочного кетоглутамат-аминотрансферазы (БЮЛ) более 3 раз в сутки); ИФН- γ инфекции; клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение яквинуса с биологическими препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и макрофаг-лимфоцитарные цитокины, сорбенты, иммуномодуляторы, иммунодепрессанты, а также иммунодепрессанты, такие как золото, циклоспорин и тармолимус; поскольку яквинус может комбинировать вероятность выраженной иммунопрессии и риска развития инфекций тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит факторов свертывания крови, включая гемофилии и барбитураты (безопасность и эффективность не исследовались); передозировка вскоре после достижения возраста до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались). **Меры предосторожности:** Препарат Яквинус следует применять с осторожностью при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в области тонкой кишки, у лиц, пожилого возраста в состоянии сопротивления, у пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки). Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков патологической или активной туберкулезной инфекции. **Способ применения и дозы:** Внутрь в виде таблеток при приеме пищи. Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими противовоспалительными препаратами (БПВП). Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения блазмочного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10-12 мг в сутки. Подробное дозирование у отдельных категорий пациентов, включая информацию в инструкции по применению. **Побочное действие:** Наиболее частыми побочными явлениями являются диарея, головная боль, головные боли, изофаринит и диарея, блазмочный псориаз. У пациентов с блазмочным псориазом самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с разрешением более чем у 2% пациентов, получавших Яквинус) включали Яквинус и блазмочный псориаз в виде диареи, блазмочного псориаза, блазмочных путей, головные боли, изофаринит и диарею, блазмочный псориаз. У пациентов с блазмочным псориазом наиболее частые нежелательными реакциями в сфере применения тофасцитиниба были диарея, инфекция верхних дыхательных путей, повышенная активность кретинифорфокиназы (КОК), концепция холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и головные боли. Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке, 3 года. **Сроки выпуска:** Таблетки покрыты пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги. **Форма выпуска:** Таблетки покрыты пленочной оболочкой по 5 и 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги. **Условия хранения:** Хранить в сухом месте при температуре не выше 25°C. Хранить в защищенных от детей места. Срок годности: 3 года. **Справочная информация о препарате о препарате по медицинскому применению препарата Яквинус – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утвержденной МЗиСР РФ 08.10.2015 г., др. ул. № 002026-08102015**

Оригинальная упаковка Яквинуса® (тофасцитиниб) представлена в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистерах из алюминиевой фольги. Код производителя: 1. Яквинус®, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, № 002026-08102013, 2. Verbinsi CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331. 3. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526. 4. Lesley J, Scott, Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs. (2013); 73:857-870.

ООО «Фармээр Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел. +7 (495) 287-50-00, Факс: +7 (495) 287 53 00.

ЯКвинус
тофасцитиниб
5 и 10 мг, таблетки

Регистрация
РФ №02026-08102015-072195

ЛИТЕРАТУРА

- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения. *Российские мед. вести*, 2007, 4: 24-27.
- Каратеев Д.Е., Олонин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. *Научно-практическая ревматология*, 2011, 49(1): 10-15. doi:10.14412/1995-4484-2011-861.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 290-331.
- Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. *Современная ревматология*, 2015, 9(1): 84-92. doi:10.14412/1996-7012-2015-1-84-92.
- Nies JAB, Krabben A, Schoones JW et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 861-870. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н., Чемерис Н.А. и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Терапевтический архив*, 2008, 80(5): 8-13.
- Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ. *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(1): 17-23. doi: 10.14412/1995-4484-2015-17-23.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2004 Jul 17-23, 364(9430): 263-269.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*, 2012 Sep, 64(9): 2824-2835. doi: 10.1002/art.34498.
- Smolen J, Aletaha D, Bijnlsma JWJ et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69: 631-637.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2016 Jan, 75(1): 3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? *Rheumatology (Oxford)*, 2015 Mar, 54(3): 381-382. doi: 10.1093/rheumatology/keu156.
- Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendations assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis*, 2011 Nov, 70(11): 1999-2002. doi: 10.1136/ard.2011.154179.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и соавт. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*, 2013, 51(2): 117-125. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и соавт. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 607-614. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
- Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*, 2013 Jan, 72(1): 3-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202361.
- Gvozdenović E, Allaart CF, van der Heijde D, Ferraccioli G, Smolen JS, Huizinga TW, Landewé R. When rheumatologists report that they agree with a guideline, does this mean that they practise the guideline in clinical practice? Results of the International Recommendation Implementation Study (IRIS). *RMD Open*, 2016 Apr 28, 2(1): e000221. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000221.
- Kaló Z, Vokó Z, Östör A, Clifton-Brown E, Vasilescu R, Battersby A, Gibson E. Patient access to reimbursed biological disease-modifying antirheumatic drugs in the European region. *J Mark Access Health Policy*, 2017 Jul 5, 5(1): 1345580. doi: 10.1080/20016689.2017.1345580.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жиляев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организаций «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(5): 477-494. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 2014 Mar, 73(3): 492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma F, Burmester G, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*, 2017 Jun, 76(6): 960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2014 Jan 1, 73(1): 3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1580-8.
- Combe B, Landewe R, Daieri CI, Hua C, Aletaha D et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017 Jun, 76(6): 948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602.
- Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American college of rheumatology/European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 404-413.
- Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Новые подходы к оценке активности ревматоидного артрита: упрощенный индекс активности болезни SDAI (Simplified disease activity index) при раннем артите. *Научно-практическая ревматология*, 2005, 2: 7-10.
- Aletaha D, Funovits J, Keystone EC et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 3226-3235.
- Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA et al. Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R97.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52: 8-26.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(2): 138-144. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(5): 472-484. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF, ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2014 Jun 19, 370(25): 2377-2386. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
- Burmester GR, Blanco R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 2013, 381(9865): 451-460.
- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017 Jul 29, 390(10093): 457-468. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5.
- Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисион А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность терапии тофасцитином у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*, 2016, 10(2): 17-23. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
- Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.Д., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисион А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н. Применение тофасцитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*, 2016, 10(3): 52-61. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
- Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р. и др. Влияние тофасцитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*, 2017, 11(1): 12-18. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18.
- Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 88-96.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363: 675-681.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 26-37.
- Pavelka K, Akkoç N, Al-Maini M, Zerbini CAF, Karateev DE, Nasonov EL, Rahman MU, Pedersen R, Dinh A, Shen Q, Vasilescu R, Kotak S, Mahgoub E, Vlahos B. Maintenance of remission with combination etanercept-DMARD therapy versus DMARDs alone in active rheumatoid arthritis: results of an international treat-to-target study conducted in regions with limited biologic access. *Rheumatol Int*, 2017 Jun 9. doi: 10.1007/s00296-017-3749-7.
- Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В. и др. Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование РЕМАРКА). *Современная ревматология*, 2016, 10(4): 16-20. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-16-20.

ПОДПИСКА • 2018

ВЕДУЩИЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ
МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКОВ



REMEDIUM

ГРУППА КОМПАНИЙ

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РЕМЕДИУМ»

I полугодие 2018 года – **6360 руб.**
Годовая подписка – **12000 руб.**

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РОССИЙСКИЕ АПТЕКИ»

I полугодие 2018 года – **2712 руб.**
Годовая подписка – **4992 руб.**
Один месяц – **452 руб.**

Вы можете оформить подписку на журнал в любом почтовом отделении
России по каталогам:

«Роспечать», индекс **47277**
«Пресса России», индекс **43043**

«Пресса России», индекс **27871**
Официальный каталог ФГУП
«Почта России» – индекс **П5807**

ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у наших партнеров –
альтернативных
подписных агентств

- ООО «Информнаука»
тел. (495) 787-3873,
152-5481
www.informnauka.com
- ООО «Руспресса»
(495) 729-4700,
(495) 651-8219
- ООО АП «Деловая пресса»,
тел. (495) 665-6892
- ЗАО «МК-Периодика»
тел. (495) 672-7089
- ООО «Урал-пресс»
(филиалы
в 52 регионах России)
тел. (495) 789-8636
www.ural-press.ru

Дополнительные возможности для подписки:
на наших сайтах www.remedium.ru, www.rosapteki.ru
на выставках и семинарах
пишите заявку на e-mail: podpiska@remedium.ru

М.С. ЕЛИСЕЕВ, к.м.н., О.В. ЖЕЛЯБИНА

Лаборатория микрокристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ

В статье на конкретном клиническом примере продемонстрированы сложности при выборе симптоматической терапии острого приступа подагры, возникающие в связи с частым сочетанием заболевания с обменными нарушениями и сердечно-сосудистыми болезнями. Представлены особенности применения конкретных препаратов при данной патологии. Рассмотрены возможные варианты действенной терапии, позволяющие минимизировать нежелательные явления, показана эффективность нимесулида при лечении острой боли у пациентов с приступом подагрического артрита.

Ключевые слова: подагра, острый подагрический артрит, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, колхицин, нимесулид.

M.S. ELISEEV, PhD in medicine, O.V. ZHELYABINA

Microcrystalline Arthritis Laboratory of Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow

USE OF NIMESULIDE IN TREATMENT OF GOUT

The article on a specific clinical example illustrates difficulties in the selection of symptomatic therapy of acute attack of gout arising in connection with the common combination of diseases with metabolic disorders and cardiovascular diseases. The peculiarities of the use of certain drugs in this pathology are set forth. Possible options for effective therapy, minimization of adverse events are considered, the efficacy of nimesulide in the treatment of acute pain in patients with gouty arthritis attack is shown.

Keywords: gout, acute gouty arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, colchicine, nimesulide.

Болезни опорно-двигательной системы – одна из актуальных проблем современности. С ними связано существенное сокращение продолжительности жизни, инвалидизация огромного числа людей. Весьма существенные материальные затраты на лечение и реабилитацию таких больных тяжким бременем ложатся на государство и общество. Поэтому повышение эффективности лечения РЗ (ревматические заболевания) является не только медицинской, но и серьезной социальной задачей [1].

В ряду терапевтических подходов, используемых при ведении пациентов с РЗ, важное место занимает эффективное обезболивание. Не вызывает сомнений, что наиболее удачным средством для симптоматической терапии РЗ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При этом основным достоинством, выделяющим НПВП среди других анальгетиков (парацетамол, опиоиды), является сочетание обезболивающего и противовоспалительного эффектов.

Во врачебной практике нередки ситуации, когда адекватное обезболивание – основная задача, которую пациент ставит перед лечащим врачом и которую последний должен решить максимально быстро. Это преимущественно касается острой боли. Наиболее ярким примером может служить подагра, которая характеризуется максимальной интенсивностью болевых ощущений во время приступа (в сравнении с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата).

Острый приступ артрита является основным клиническим проявлением подагры. Он начинается внезапно и характеризуется сильной болью, быстро нарастающей до

нестерпимой (в течение нескольких часов признаки артрита достигают максимальной интенсивности), яркой гиперемией и гипертермией. В половине случаев артрит сопровождается лихорадкой [2].

Главным критерием выбора препарата для купирования острого приступа подагрического артрита является сочетание следующих качеств: быстрого и сильного анальгетического действия, противовоспалительного эффекта, хорошей переносимости и ценовой доступности. Мы приводим описание случая естественного течения подагры и эволюции потребности в симптоматической терапии.

Нимесулид зарекомендовал себя как весьма действенное средство, обеспечивающее купирование артрита даже в тех случаях, когда предшествующая терапия иными НПВП была недостаточно эффективной (чаще всего назначался диклофенак натрия), в том числе и у пациентов с олиго- и полиартритом и при значительной длительности артрита (более трех месяцев)

Пациент А., 46 лет, страдает подагрой с 2007 г., в первые годы болезни при приступах артрита (это были 1-е плюснефаланговые суставы стоп, пястно-фаланговые суставы кистей, коленные, голеностопные суставы) по рекомендации врача применял инъекционные формы диклофенака натрия 75 мг/сут, приступы артрита купировались, как правило, в течение 2–5 дней. Уровень

мочевой кислоты (МК) превышал 500 мкмоль/л. Уратоснижающие препараты назначались, но от их приема пациент воздерживался. С 2011 г. в качестве альтернативы диклофенаку при приступах стал использовать локальные инъекции бетаметазона, так как применение диклофенака стало менее действенным: интенсивность болей существенно не снижалась, а попытки приема колхицина сопровождались диареей. Частота приступов в среднем составляла 3–4 раза в год, но постепенно увеличивалась, стали вовлекаться новые суставы. Примерно с этого времени началось повышение АД до 150/100 мм рт. ст. Тем не менее рекомендуемые терапевтом гипотензивные препараты пациент принимать не стал, так как подъемы АД не сопровождались развитием каких-либо симптомов.

В октябре 2016 г. развился очередной приступ артрита, впервые в виде полиартрита (коленные, голеностопные суставы, суставы стоп) с вовлечением суставов правой кисти, локтевых суставов (бурситы). Последовательно назначались ибuproфен в суточной дозе 2400 мг, диклофенак 150 мг/сут, целеоксиб 600 мг/сут, которые больной принимал непрерывно вплоть до середины января 2017 г. В декабре 2017 г. в правый локтевой сустав вводился бетаметазон 7 мг, однако существенного эффекта от проводимого лечения не отмечалось (был купирован только бурсит указанной локализации), но интенсивность болей и выраженность воспалительных явлений в других суставах оставалась высокой.

В январе 2017 г. было проведено обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в ходе которого, помимо высоких сывороточных уровней МК (616 мкмоль/л) и С-реактивного белка (СРБ) (15 мг/л), впервые у пациента была выявлена гипергликемия (уровень глюкозы натощак 9,1 мкмоль/л) вкупе с высоким уровнем гликированного гемоглобина (6,5%) и инсулина (37,1 мкЕд/мл). Артриты коленных, голеностопных суставов, суставов правой кисти сохранялись и сопровождались выраженными функциональными нарушениями (рис. 1). Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составляла 75 мм, СРБ 19,2 мг/л, СОЭ 36 мм/ч.

В качестве симптоматической терапии был назначен Нимесил® (гранулированная форма нимесулида) по 100 мг 2 раза в сутки. Уже через 24 часа после приема отмечалось снижение интенсивности боли, через неделю приема артрит был купирован, функция суставов правой кисти восстановлена (рис. 2). В дальнейшем была инициирована уратоснижающая терапия (аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим увеличением).

Рисунок 1. 20.01.2017. Пациент А. при поступлении



Рисунок 2. 27.01.2017. Пациент А. через 7 дней приема нимесулида



ОБСУЖДЕНИЕ

Изложенная история болезни весьма поучительна, но, к сожалению, отражает характерную для страдающих подагрой пациентов тенденцию пренебрегать регулярным приемом адекватных доз уратоснижающих препаратов, что практически всегда приводит к хронизации заболевания, формированию тофусов, функциональным нарушениям и инвалидизации [3]. И если решение данной проблемы предполагает использование довольно простого алгоритма титрования дозы аллопуринола до достижения целевого уровня мочевой кислоты, то выбор симптоматической терапии при всей кажущейся простоте не столь однозначен. Рассмотрим возможные варианты.

Согласно различным международным рекомендациям, препаратом выбора может быть колхицин, в том числе благодаря возможности его безопасного применения у пациентов с повышенным АД. Однако подобное лечение не всегда хорошо переносится (как и в нашем случае), кроме того, препарат не обладает прямым анальгетическим действием, и его несвоевременное назначение (не в первые часы после развития приступа артрита) может быть недостаточным для пациента, так как необходимо не только справиться с приступом артрита, но и достигнуть быстрой и эффективной аналгезии [4–6].

Согласно различным международным рекомендациям, препаратом выбора может быть колхицин, в том числе благодаря возможности его безопасного применения у пациентов с повышенным АД. Однако подобное лечение не всегда хорошо переносится (как и в нашем случае), кроме того, препарат не обладает прямым анальгетическим действием, и его несвоевременное назначение (не в первые часы после развития приступа артрита) может быть недостаточным для пациента, так как необходимо не только справиться с приступом артрита, но и достигнуть быстрой и эффективной аналгезии [4–6].

Главным критерием выбора препарата для купирования острого приступа подагрического артрита является сочетание следующих качеств: быстрого и сильного анальгетического действия, противовоспалительного эффекта, хорошей переносимости и ценовой доступности

Неоправданной оказалась и тактика локальных инъекций бетаметазона, приведшая к развитию у пациента А. сахарного диабета (СД) и ставшая неэффективной в случае полиартрита. Противопоказанием к назначению глюкокортикоидов является СД, кроме того, ограничена возможность их использования и при повышенных значениях АД, тем более когда речь идет о назначении высоких доз, что особенно важно, поскольку для купирования приступа артрита при подагре назначают не менее 30–35 мг преднизолона в сутки [4–6]. Эффективность подобной терапии не превышает эффективность НПВП [7]. Очевидно, что данный метод терапии рассматривался исключительно в качестве «терапии отчаяния», учитывая наличие абсолютных противопоказаний к его применению.

Хотя многие сравнительные исследования не показали неоспоримого преимущества неселективных или селективных к циклооксигеназе-2 НПВП друг перед другом при лечении острой боли, есть данные, свидетельствующие, что при подагре использование именно нимесулида может быть оправданным даже при неэффективности предшествующей терапии. Так, нимесулид зарекомендовал себя как весьма действенное средство, обеспечивающее купирование артрита даже в тех случаях, когда предшествующая терапия иными НПВП была недостаточно эффективной (чаще всего назначался диклофенак натрия), в том числе и у пациентов с олиго- и полиартритом и при значительной длительности артрита (более трех месяцев).

Свойством нимесулида, определяющим его назначение при остром артите, является максимально быстрое начало действия. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной, а обезболивающее и противовоспалительное действие нимесулида полностью реализуется всего через 1–3 ч после приема

Двукратное снижение боли наступало у этой, самой тяжелой, группы больных уже спустя 5 дней после замены ранее принимаемого НПВП на нимесулид [8]. В другом сравнительном рандомизированном исследовании эффективности диклофенака натрия (75 мг дважды в

сутки) и нимесулида (100 мг дважды в сутки), назначаемого в форме саше и таблеток, у пациентов с острым подагрическим артритом расхождения имелись как по первым точкам сравнительной оценки (скорости наступления эффекта аналгезии), так и при конечной оценке (полностью артрит купировался чаще при применении обеих форм нимесулида) [9].

Свойством нимесулида, определяющим его назначение при остром артите, является максимально быстрое начало действия. Уже через 30 мин после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной, а обезболивающее и противовоспалительное действие нимесулида полностью реализуется всего через 1–3 ч после приема. Эффективность нимесулида при острой боли, когда воспаление является преобладающим компонентом, может быть объяснена быстрым началом анальгетического действия – через 15 минут после приема [10–12]. Кроме того, нимесулид обладает хорошим профилем безопасности, не уступая, а зачастую превосходя по этому показателю многие другие НПВП. Недавно это было подтверждено членами международной консенсусной группы (Вена, 4 ноября 2014 г.), которые, проанализировав все имеющиеся сообщения и исследования последних лет, посвященные различным аспектам безопасности нимесулида, пришли к выводу, что при правильном использовании нимесулид эффективен в купировании острой боли из-за быстрого начала действия и имеет доказанное положительное соотношение «польза – риск» [13].



ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. академика Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 752.
2. Елисеев М.С Алгоритм диагностики и лечения подагры. РМЖ, 2015, 23 (7): 410-414.
3. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив, 2015, 87(5): 10-15.
4. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. Научно-практическая ревматология, 2014, 52(2): 141-146.
5. Zhag W, Doherty M., Barskova V. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. Ann Rheum Dis, 2006, 65: 1301–1311.
6. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology
- guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1431–46.
7. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet, 2008, 31, 371(9627): 1854-60.
8. Барскова В.Г., Якунина И.А. Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита. Consilium Medicum, 2005, 7(2): 103–106.
9. Кудаева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артите. Тер. арх., 2007, 5: 35–40.
10. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology, 2006, 14(3–4): 120–137.
11. 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. Editors Vein JR, Botting RM, William Harvey Press, 2001: 524–540.
12. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. Consilium Medicum, 2011, 9: 89–95.
13. Kress H, Baltov A, Basiński A, Berghean F, Castellsague J, Codreanu C, Copaciu E, Giamberardino MA, Hakl M, Hrazdira L, Kokavec M, Lejčko J, Nachtnebl L, Stančík R, Švec A, Tóth T, Vlaskovska MV, Woroník J. Acute Pain: A Multifaceted Challenge – The Role of Nimesulide. Curr Med Res Opin, 2016, 32(1): 23–36.
14. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология, 2013, 51, 4: 428-431.

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, ATC, EphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР
базы данных

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Подагра относится к достаточно частым ревматологическим заболеваниям, значимость которых становится все более важной междисциплинарной проблемой.

Известно, что около 2,5% мужчин старше 30 лет и женщин старше 50 лет страдают подагрой. К 80-летнему возрасту заболевание регистрируется уже у 9% мужчин и 6% женщин. Рост заболеваемости, высокая коморбидность, а также низкая комплаентность больных подагрой ставят все новые вопросы при выборе адекватной комплексной терапии.

Несмотря на то, что лечение этого заболевания хорошо известно и широко обсуждается в литературе, стойкой ремиссии подагры удается достичь очень редко. В литературе имеются данные о том, что менее ½ пациентов с подагрой получают уратснижающую терапию, при этом нередко препараты назначаются в дозах, явно недостаточных для получения эффекта [1].

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, фебукостат, аллопуринол, рекомендации EULAR по лечению подагры.

V.I. MAZUROV, RAS academician, MD, Prof., M.S. PETROVA, PhD in medicine, O.V. INAMOVA, PhD in medicine, M.M. MUSEICHUK
Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

GOUTY ARTHRITIS – MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Gout is a fairly common rheumatic disease, the significance of which becomes an increasingly important interdisciplinary problem. It is known that about 2.5% of men over the age of 30 and women over the age of 50 suffer from gout. By the age of 80 y.o. the disease is registered already in 9% of men and 6% women. The increased incidence, high comorbidity, and low compliance of patients with gout put new questions when the adequate complex therapy is sought.

Despite the fact that the treatment of this disease is well known and widely discussed in the literature, it's possible to achieve remission of gout only in very rare cases. In the literature, there is evidence that less than ½ of patients with gout get ordinary therapy, while often drugs are prescribed in doses not sufficient to obtain the effect [1].

Keywords: gout, hyperuricemia, febuxostat, allopurinol, EULAR recommendations for the treatment of gout.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В отличие от большинства млекопитающих, у которых сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) составляет около 2 мг/дл, у представителей отряда приматов, включая человека, этот показатель в норме равен 6–7 мг/дл [2]. Это объясняется отсутствием у приматов фермента уриказы, окисляющей МК до более растворимого соединения аллантонина [2, 3].

В норме, находясь во внеклеточной жидкости, богатой ионами натрия, МК преимущественно существует в виде соли – однозамещенного урата натрия (моноурата натрия (МУН)) [6, 10]. Такая же ее форма преобладает и в плазме крови. При перенасыщении раствора урата в плазме, что может произойти при гиперурикемии (ГУ), формируются кристаллы этой соли, способные провоцировать локальную воспалительную реакцию [11].

В качестве основной причины, ведущей к развитию воспаления при подагре, рассматривается высвобождение кристаллов МУН из внутри- и околосуставных тофусов, где кристаллы обычно окружены и удерживаются кольцом из фибриногена и других белков плазмы.

В результате расщепления С5 (белка альтернативного каскада комплемента), катализируемого обнаженной поверхностью кристаллов, формируется C5b-C9 – мембраноатакующий комплекс (МАК), происходит активация эндотелия и экспрессия главного хемоаттрактанта нейтрофилов IL-8 (CXCL8). Нейтрофильная инфильтрация суставной

сумки и синовиальной жидкости – характерная патогенетическая черта воспаления при подагрическом артите [12]. Фагоцитоз кристаллов МУН нейтрофилами стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, в т.ч. макрофагального хемоаттрактантного белка 1 (МСР-1) [13], вызывая тем самым усиление воспалительной реакции [12].

В качестве основной причины, ведущей к развитию воспаления при подагре, рассматривается высвобождение кристаллов МУН из внутри- и околосуставных тофусов, где кристаллы обычно окружены и удерживаются кольцом из фибриногена и других белков плазмы

Кроме того, синтез некоторых провоспалительных цитокинов индуцируется самими кристаллами в клетках макрофагального ряда, в т.ч. IL-1 и фактора некроза опухоли α (TNF α), которые стимулируют активацию эндотелия, равно как и экспрессию Е-селектинов – молекул клеточной адгезии [12, 14].

В качестве другого механизма развития воспаления при подагре обсуждается фагоцитоз кристаллов МУН макрофагами в результате распознавания кристаллов с помощью toll-like-рецепторов (TLR) – мембранных патоген-распознающих рецепторов – TLR-2 и TLR-4, и последующего MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88) – зависимого сигналинга [12].

Рисунок 1. Распределение обследованных пациентов по клиническому течению заболевания



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным официальной статистики за 2001–2007 гг., распространенность подагры в России составила 310 больных на 100 тыс. населения [16]. В большинстве западных стран частота подагры составляет 200–350 на 100 тыс. человек. Это означает, что данным заболеванием страдают 0,13–0,37% лиц от общего числа в популяции. По сравнению с предыдущими десятилетиями частота и распространенность заболевания увеличились: распространенность заболевания в США оценивается в 3,9%, в Соединенном Королевстве – 2,49%, а частота заболевания – 1,77 на 1000 человеко-лет [10], что выше, чем в предыдущих анализах.

Данные авторов

В октябре 2003 г. на базе клинической ревматологической больницы №25 г. Санкт-Петербурга организован Городской клинический центр подагры, где пациенты с данным диагнозом могут получить амбулаторную консультацию, рекомендации по обследованию и лечению, а при необходимости – госпитализироваться. Нами был проведен однокоментный ретроспективный анализ 414 медицинских карт пациентов, госпитализированных в период с 1 ноября 2015 г. по 1 ноября 2016 г. с диагнозом «подагра», среди них мужчины составили 88,4%, женщины – 11,5%. Большая часть (97,3%) пациентов страдала первичной подагрой. Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 10,7$ года, из них 53,6% – больные трудоспособного возраста. Длительность заболевания составляла в среднем $13,2 \pm 8,9$ года. У значительной части пациентов (37,8%) длительность заболевания превышала 10 лет.

В связи с острой подагрической атакой 5,41% больных госпитализированы в день обращения. Более половины пациентов (64,86%) госпитализированы с обострением хронического подагрического артрита. У 29,73% выявлены признаки продвинутой стадии заболевания с формированием тофусов (рис. 1). Рецидивирующее течение заболевания потребовало повторных госпитализаций у 6,76% пациентов. Длительность госпитализации составила в среднем $14,94 \pm 3,73$ койко-дня. Анализ длительности временной нетрудоспособности показал, что у

пациентов с подагрой моложе 65 лет данный показатель составил 28,1 дня в год, а эпизоды острого подагрического воспаления приводят к потере в среднем 27,1 дня в год. Полученные данные подтверждают высокую социальную значимость этого заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Началом заболевания традиционно считают первый приступ острого подагрического артрита, хотя нередко до его развития длительное время может наблюдаться гиперурикемия. Более чем у половины пациентов первым клиническим проявлением является моноартрит 1-го плюснефалангового сустава, со временем этот сустав поражается практически у всех больных, нередко в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы кистей, коленные и локтевые суставы. Длительность острой подагрической атаки может составлять 2–10 дней, иногда для исчезновения всех симптомов требуется 2–3 нед. Повторные приступы возникают через несколько месяцев, у большинства пациентов повторный приступ развивается в течение первого года, но иногда межприступный период продолжается несколько лет. В первые годы заболевания поражение суставов протекает по типу острого артрита с полным обратным развитием и восстановлением функции суставов. Постепенно подагрические атаки учащаются, боли сохраняются и в межприступный период, происходит формирование тофусов (наиболее часто – в области ушных раковин, локтевых суставов, пальцев кистей, стоп).

По данным официальной статистики за 2001–2007 гг., распространенность подагры в России составила 310 больных на 100 тыс. населения

В 2014 г. Dalbet и Stamp предложили современную систему стадирования:

1. Гиперурикемия без доказательств отложения кристаллов МУН или симптомов подагры.
 2. Гиперурикемия с доказанным депонированием кристаллов МУН при поляризационной микроскопии или использовании методик визуализации (ультразвуковое исследование (УЗИ), двухэнергетическая компьютерная томография (DECT)) без проявлений подагры.
 3. Отложение кристаллов МУН и предшествующий или текущий приступ острого подагрического артрита.
 4. Продвинутая стадия подагры с формированием тофусов.
- Предложенная классификация фокусирует внимание на патоморфологической основе заболевания – нарушении обмена, гиперурикемии и формировании кристаллов МУН, а также обеспечивает рациональную основу для выявления и лечения бессимптомных форм болезни (бессимптомная гиперурикемия) [16].

Развитие подагрической атаки обычно возникает у больных с концентрацией уратов в сыворотке крови более 0,41 ммоль/л, при этом риск развития заболевания

возрастает с увеличением концентрации уратов в крови. Однако лишь у 22% больных с высоким уровнем мочевой кислоты (выше 0,400 ммоль/л) развиваются симптомы подагры. Таким образом, гиперурикемия – обязательное, но недостаточное состояние для развития подагры. Для манифестации заболевания необходимы воздействие факторов, способствующих формированию кристаллов МУН (рН и температура внутренних сред организма и пр.), а также развитие ответа на отложение кристаллов в суставах и тканях.

ДИАГНОСТИКА

Классический вариант острой подагрической атаки с поражением первого плюснефалангового сустава позволяет с большой вероятностью заподозрить у пациента подагру. В общеклинических лабораторных исследований возможно выявить повышение СОЭ, острофазовых белков. Уровень МК во время обострения суставного синдрома может не превышать нормальных значений и повышаться к 10–14 дню после стихания артрита. Важнейшим критерием для диагностики подагры является обнаружение кристаллов МУН. «Золотым стандартом» является поляризационная микроскопия синовиальной жидкости или содержимого образований, подозрительных на тофусы. Диагностическое значение имеет обнаружение игольчатых кристаллов МУН, расположенных вне- или внутриклеточно и обладающих двойным лучепреломлением (окрашиваются в желтый цвет при расположении параллельно оси красного луча). Также существуют современные неинвазивные инструментальные методики для визуализации кристаллов МУН. К ним относятся УЗИ [17] и DECT [18, 19].

Более чем у половины пациентов первым клиническим проявлением являетсяmonoартрит 1-го плюснефалангового сустава, со временем этот сустав поражается практически у всех больных, нередко в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы кистей, коленные и локтевые суставы

Традиционно используемая лучевая методика исследования – рентгенография суставов не является методом ранней диагностики и способна выявить специфические признаки заболевания лишь в поздней стадии (симптом «пробойника»).

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении подагры важное место занимает образование пациентов, необходимо обозначить важность диеты, снижения массы тела, нормализации образа жизни. Существуют исследования, доказывающие, что нормализация массы тела (достигнутая диетой или хирургически) эффективна в снижении уровня МК. Кроме того, регулярная физическая активность может снижать уровень смерт-

ности, связанный с гиперурикемией [23]. Доказана связь между избыточным потреблением мяса и алкоголя и увеличением риска возникновения подагрической атаки [21]. Также доказана связь между употреблением молочных продуктов и снижением уровня уратов (особенно кисломолочной продукции, низкокалорийных йогуртов). Изменение образа жизни, соблюдение диеты рассматриваются как профилактику кардиоваскулярных осложнений, нередко сопутствующих подагре [22].

Важнейшим критерием для диагностики подагры является обнаружение кристаллов МУН. «Золотым стандартом» является поляризационная микроскопия синовиальной жидкости или содержимого образований, подозрительных на тофусы

В 2016 г. представлены обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры [1]. Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры с использованием стратегии T2T («Treat to Target»). Данные подходы уже используются в лечении других ревматологических заболеваний, при подагре они также актуальны, т. к. здесь легко можно определить мишень, а исходы заболевания зависят от стойкого снижения уровня МК до целевых значений. В данной концепции учитываются не только целевые оптимумы лечения, но и рекомендации для профилактики атак и мониторирование коморбидности. Главный принцип рекомендаций – снижение уровня МК должно поддерживаться противовоспалительной стратегией с учетом коморбидности. Многочисленные дискуссии о лечении бессимптомной гиперурикемии подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований совместно с кардиологами и нефрологами [23–25].

Концепция T2T основывается на оценке тяжести течения заболевания, а также на оценке активности. Для пациентов, страдающих подагрическим артритом, термин «тяжесть течения» отражает различные параметры, такие как частота атак, количество пораженных суставов, распространенность и величина тофусов, а также наличие коморбидности.

Следует выделить два направления при лечении пациента с подагрой: купирование острой подагрической атаки и коррекция гиперурикемии.

Для успешного купирования острого суставного синдрома основополагающим принципом является как можно более раннее начало лечения – концепция «pill in the pocket». Это утверждение еще раз обращает внимание на актуальность образовательной работы – необходимо научить пациента оказывать себе помощь уже при начальных признаках обострения. Для купирования острой подагрической атаки рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГКС) и колхицин. При тяжелых обострениях, а также наличии противопоказаний к традиционным противовоспалительным препаратам следует рассмотреть применение блокаторов интерлейкина 1 (ИЛ-1, канакинумаб, рилона-

цепт) – провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в развитии подагрического артрита (рис. 2).

Эффективная коррекция гиперурикемии у пациента с подагрой является залогом успешного лечения. В настоящее время рекомендовано начинать уратснижающую терапию (УСТ) после первого острого артрита, также УСТ показана всем пациентам с рецидивирующими артритами (длительность заболевания более 2 лет, тофусы, уратная артропатия и/или МКБ). Инициировать УСТ рекомендовано как можно раньше у пациентов с дебютом в возрасте до 40 лет, высоким уровнем МК (> 8 мг/дл; 480 мкмоль/л) и/или сопутствующими заболеваниями (хроническая болезнь почек (ХБП), гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)). Терапия должна проводиться препаратами в эффективной дозе под контролем уровня МК, необходимо поддерживать целевое значение МК – ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Более низкий уровень МК – ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) рекомендован для пациентов с тяжелым течением подагры (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) для ускоренного растворения кристаллов МК и разрешения подагры. Значительное снижение уровня МК (ниже 3 мг/дл (180 мкмоль/л) на длительный период не рекомендовано.

Препаратом выбора при отсутствии у пациента признаков значимого поражения почек является аллопуринол – ингибитор ксантинооксидазы (КО), нарушающий превращение гипоксантина в ксантин и далее в МК.

Препарат назначается в малой дозе – 50–100 мг/сут с постепенным повышением на 100 мг каждые 2–4 нед. до достижения целевых значений МК. По данным многочисленных исследований, на фоне регулярного приема 300 мг/сут аллопуринола у 30–50% пациентов с нормальной почечной функцией не удавалось достичь целевого уровня МК [27, 28]. Лечение аллопуринолом в дозе 600–800 мг/сут эффективно в 75–80% случаев [1].

В случаях, когда целевое значение МК не может быть достигнуто максимально переносимой дозой аллопуринола, а также при наличии противопоказаний к аллопуринолу или его непереносимости препаратом выбора является фебуксостат – непуриновый (не влияющий на другие пути пуринового и пиридинового обмена) ингибитор КО. Фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птериновому центру, единому у всех пуринов, но, в отличие от аллопуринола, ингибирующего лишь редуцированную форму фермента, фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КО – редуцированной и оксицированной, что обеспечивает более выраженное снижение уровня МК. Кроме того, имеются данные, что у пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности [20, 29].

Кроме того, в качестве УСТ возможно назначение урикоурического препарата (бензбромарон, пробеницид) в варианте монотерапии – при непереносимости аллопуринола или в комбинации с аллопуринолом или фебуксостатом.

Рисунок 2. Алгоритм лечения острой подагрической атаки [1]

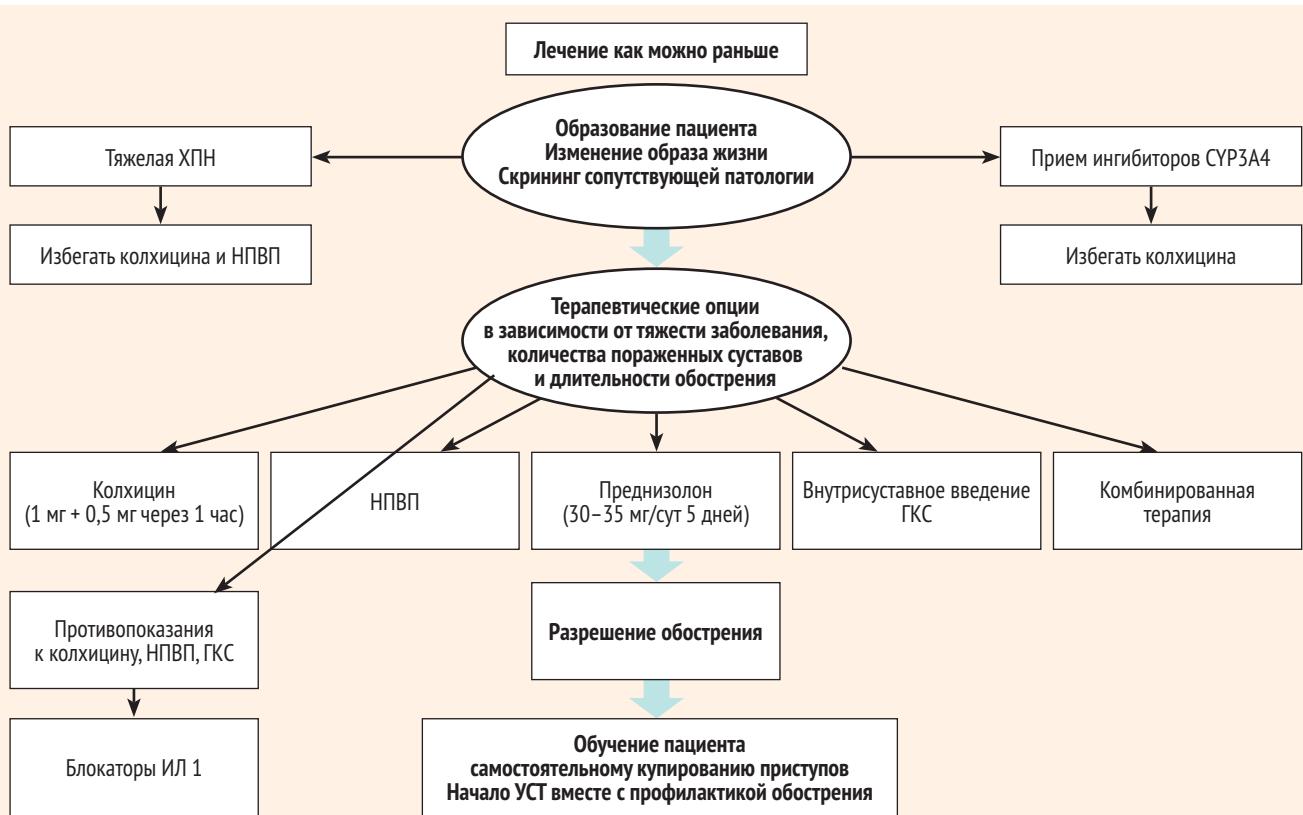
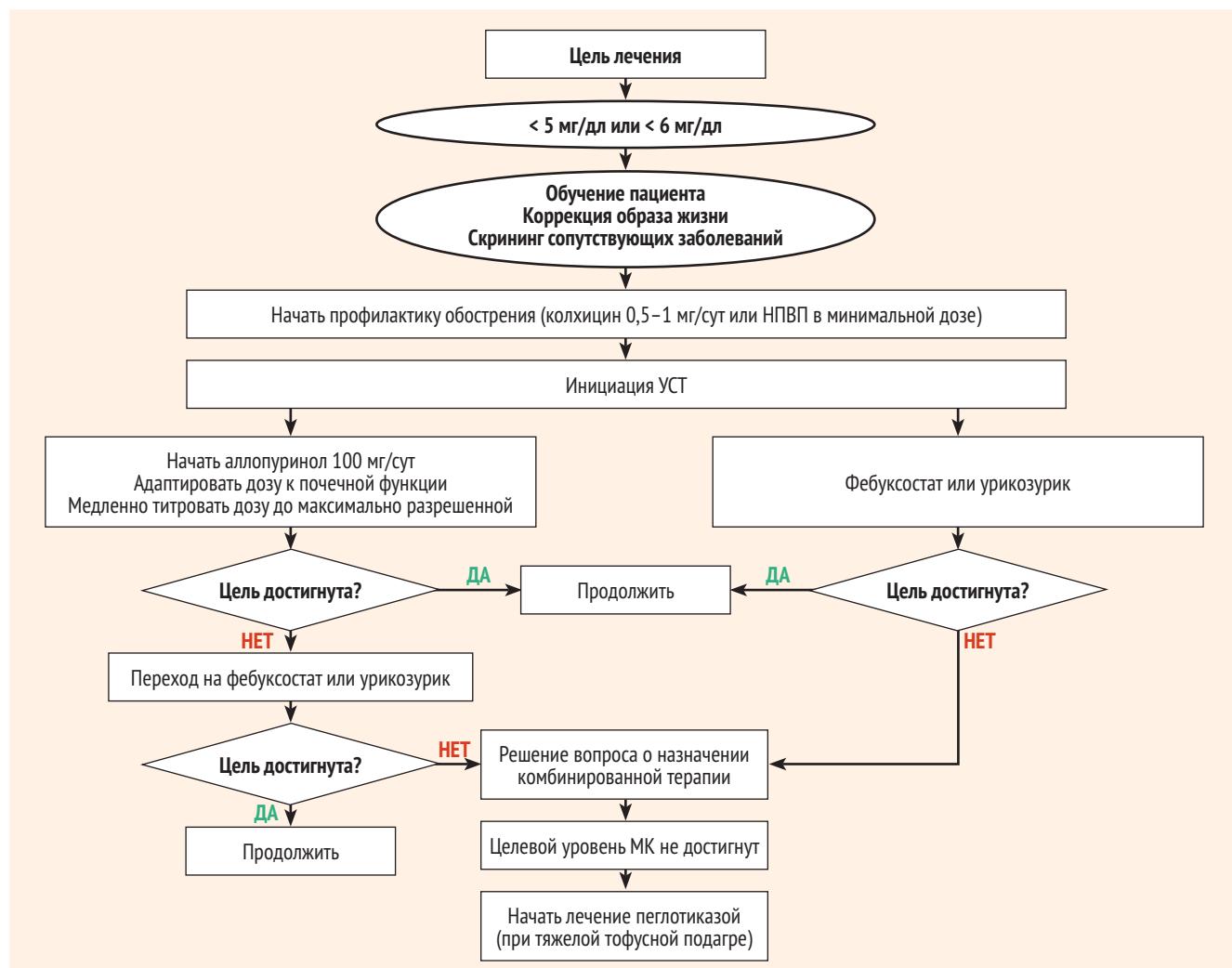


Рисунок 3. Алгоритм лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой [1]



Во время инициации УСТ высок риск обострений подагрического артрита, в связи с чем рекомендовано проведение профилактической противовоспалительной терапии. Согласно обновленным рекомендациям EULAR, профилактика рекомендована в течение 6 мес. После начала УСТ рекомендован прием колхицина 0,5–1 мг/сут (доза должна быть уменьшена у пациентов с почечной недостаточностью). При непереносимости колхицина или наличии противопоказаний следует начать профилактику низкими дозами НПВП [1].

Пациентам с тяжелым течением подагрического артрита, у которых целевое значение МК не может быть достигнуто с помощью доступных медикаментов в максимальных дозировках (включая комбинации), показана пеглотиказа – рекомбинантная уриказа, расщепляющая МК в хорошо растворимый аллантоин (рис. 3).

Данные авторов

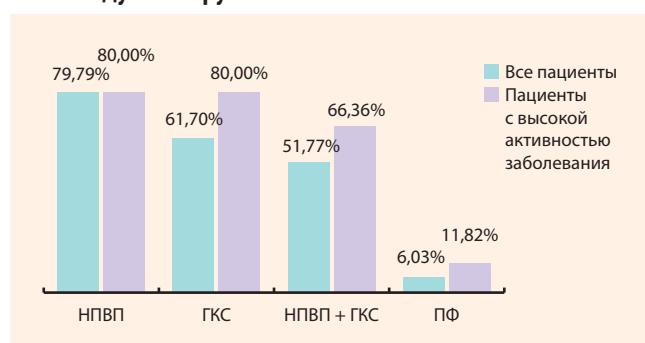
На базе Городского клинического центра подагры для лечения пациентов с острой подагрической атакой и обострением подагрического артрита использовались НПВП,

ГКС. Кроме того, у больных с выраженным обострением, недостаточным ответом на стандартную терапию, признаками поражения почек были использованы методы экстракорпоральной гемокоррекции: плазмаферез (ПФ) и плазмообмен аутоплазмой.

Для купирования суставного синдрома у 79,69% были использованы НПВП, у 61,70% – ГКС, у 51,77% пациентов потребовалось применение обеих групп препаратов. 6,03% больных проведена эfferентная терапия – ПФ и плазмообмен аутоплазмой (все они получали ГКС парентерально). В группе с высокой активностью заболевания (162 человека – 150 мужчин и 12 женщин) экстракорпоральная гемокоррекция использована в 11,82% случаев. ГКС получали 80,00% пациентов, НПВП – также 80,00%. Обе группы препаратов применялись у 66,36% исследуемых (рис. 4). Небольшая часть пациентов с учетом сопутствующей патологии получала только анальгетики (7,45% в общей группе и 7,27% среди пациентов с высокой активностью заболевания).

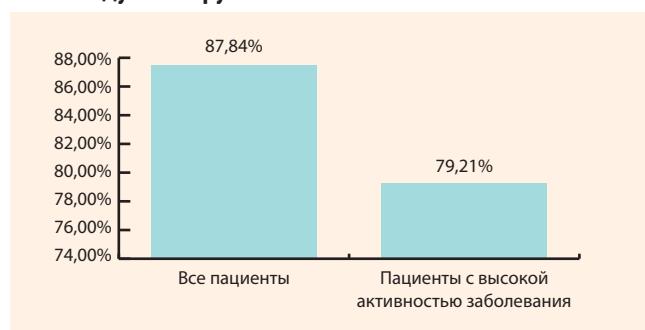
Для коррекции гиперурикемии после стихания острой подагрической атаки 87,84% пациентов получали аллопу-

Рисунок 4. Распределение проводимой терапии в исследуемых группах



ринол в средней дозе $113 \pm 55,1$ мг/сут. Такая невысокая доза аллопуринола может быть объяснена тем, что пациентам была начата УСТ с низких доз препарата – 50–100 мг/сут, даны подробные рекомендации по повышению дозы аллопуринола и контролю уровня МК после выписки из стационара. В группе пациентов с высокой активностью заболевания начать УСТ удалось лишь в 79,21% случаев (рис. 5).

Рисунок 5. Доля пациентов, получающих аллопуринол в исследуемых группах



АССОЦИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Каждый пациент с подагрой должен быть регулярно обследован на предмет выявления ассоциированных заболеваний и факторов кардиоваскулярного риска, включая почечную недостаточность, ИБС, ХСН, цереброваскулярные заболевания, облитерирующий атеросклероз, ожирение, гиперлипидемию, гипертензию, диабет.

Гиперурикемия и подагра ассоциированы с развитием ХБП. В Великобритании популяционное исследование показало, что распространенность ХБП (>2 ст.) среди пациентов с уровнем МК > 10 мг/дл (584,9 мкмоль/л) и подагрой составляла 86% и 53% [25]. ХБП представляется одним из главных факторов риска развития подагры, в свою очередь и подагра может вызывать ХБП. Поэтому мониторирование функции почек (скорость клубочковой фильтрации) должно осуществляться так же часто, как и определение уровня МК [1].

В 1998 г. были опубликованы результаты крупного исследования Rathmann et al., целью которого было установление связи между гиперурикемией и компонентами синдрома инсулинерезистентности, или метаболического синдрома (МС). В исследование были включены 4053 человека – представители европеоидной и негроидной рас в возрасте от 18 до 30 лет. Ассоциация гиперурикемии с повышением индекса массы тела, уровнем инсулина и триглицеридов натощак, а также со снижением уровней холестерина липопротеидов высокой плотности наблюдалась у всех исследуемых и сохранялась после корректировки результатов по возрасту, уровню образования и физической активности, по критериям курения, приема алкоголя, оральных контрацептивных средств, уровню креатинина. После корректировки по компонентам МС сохранялась независимая ассоциация повышенных уровней триглицеридов с гиперурикемией у мужчин обеих рас [20].

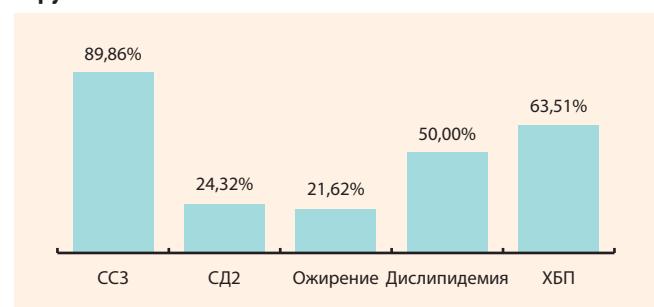
Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры с использованием стратегии T2T («Treat to Target»). Данные подходы уже используются в лечении других ревматологических заболеваний, при подагре они также актуальны, т. к. здесь легко можно определить мишень, а исходы заболевания зависят от стойкого снижения уровня МК до целевых значений

Данные авторов

При анализе сопутствующей патологии у пациентов Городского клинического центра подагры заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 89,86% больных. Гипертонической болезнью (ГБ) страдают 59,46%, ГБ и ИБС – 22,97%, перенесли инфаркт миокарда (ИМ) 7,43% пациентов. В группе пациентов с длительностью заболевания более 10 лет поражения сердечно-сосудистой системы отмечены в 92,59% случаев: ГБ – в 55,56%, сочетание ГБ и ИБС – в 25,93%, перенесли ИМ 11,11% (рис. 6).

Сахарным диабетом страдают 24,32%, у 21,62% диагностировано ожирение, гиперхолестеринемия выявлена у 50% пациентов. Признаки ХБП отмечены у 63,51%.

Рисунок 6. Сопутствующие заболевания в исследуемой группе



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подагра – наиболее частое воспалительное заболевание у мужчин и у женщин в постменопаузе. Оно имеет высокую социальную значимость, поражая пациентов трудоспособного возраста и требуя госпитализации для купирования суставного синдрома. Нередко выявляются тяжелые сопутствующие заболевания системы кровообращения, почек, нарушения липидного обмена, течение которых усугубляется на фоне гиперурикемии. Несмотря на накопленные в настоящее время знания о патофизиологических основах болезни, методах диагностики и терапии, многие пациенты не получают достаточ-

но эффективного лечения. Нельзя переоценить значение образовательной работы с больными – организации школ пациентов, проведения структурированного обучения. Высокая коморбидность, развитие подагрической нефропатии, негативных явлений на фоне противоподагрической терапии значительно ограничивают возможности медикаментозной терапии, требуют более тщательного выбора препаратов, проведения мониторинга безопасности. Также остаются нерешенными вопросы о необходимости УСТ у лиц с выявленной бессимптомной гиперурикемией, необходимо выделение пациентов группы риска по манифестации подагры на фоне бессимптомной гиперурикемии.



ЛИТЕРАТУРА

- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76: 29-42.
- Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout. New insights into pathogenesis and treatment. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 2007, 65(3): 215-221.
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine*. 2005, 143: 499-516.
- Sanderson IR, He Y. Nucleotide uptake and metabolism by intestinal epithelial cells. *The Journal of Nutrition*, 1994 January, 124: 124S-160S.
- Sonoda T, Tatibana M. Metabolic fate of pyrimidines and purines in dietary nucleic acids ingested by mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1978, 521: 55-66.
- Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Research and Therapy*, 2006, 8(Suppl 1): S4.
- Sorensen LB. Degradation of uric acid in man. *Metabolism*, 1959, 8: 687-703.
- Rudolph FB. The biochemistry and physiology of nucleotides. *The Journal of Nutrition*, 1994 January, 124: 124S-160S.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilkir WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*, 2005 Feb, 64(2): 267-72.
- Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 324: 1-17.
- So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10: 221.
- Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Evil humors take their toll as innate immunity makes gouty joints TREM-ble. *Arthritis & Rheumatism*, 2006 Feb, 54(2): 383-386.
- Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, Kondo H, Kitasato H. Induction of Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis & Rheumatism*, 2006 Feb, 54(2): 455-462.
- Martignon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunological Reviews*, 2010, 233: 218-232.
- Заболеваемость населения России (в 2000-2006 гг.). Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития РФ (за 2001-2007 гг.).
- Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1598-600. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205304.
- Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. Crystal clear-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36(3): 197-202.
- Nicolaou S, Yong-Hing C, Galea-Soler S, Hou D, Louis L, Munk P. Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting. *Am J Roentgenol*, 2010, 194: 1072-1078.
- Choi H, Burns L, Shojania K, Koenig N, Reid G, Abufayyah M et al. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1466-1471.
- Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Annals Epidemiol*, 1998, 8: 250-261. doi: 10.1016/S1047-2797(97)00204-4.
- Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L et al. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. *J Rheumatol*, 2014, 92(Suppl): 26-32. doi:10.3899/jrheum.140459.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23: 192-202. doi:10.1097/BOR.0b013e3283438e13.
- Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23: 156-160. doi:10.1097/BOR.0b013e3283432d35.
- Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology*, 2007, 58: 450-457. doi:10.1177/0003319707303444.
- Jalal DI, Chonchol M, Chen W et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61: 134-146. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.021.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomized study. *Ann Rheum Dis*, 2011 Jul, 70(7): 1264-1271.
- Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15: 435-442. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x.
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65: 543-549. doi:10.1053/j.ajkd.2014.11.016.
- Saag KG, Whelton A, Becker MA et al. Impact of febuxostat on renal function in gout subjects with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol*, 2016. [Epub ahead of print 19 Feb 2016]. doi:10.1002/art.39654. doi:10.1002/art.39654.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

М.С. ПЕТРОВА, к.м.н., В.И. МАЗУРОВ, акад. РАН, д.м.н., профессор, О.В. ИНАМОВА, к.м.н.
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, городская клиническая ревматологическая больница №25 Санкт-Петербурга

ФЕБУКСОСТАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОДАГРОЙ

Фебуксостат – непуриновый, селективный ингибитор изоформ ксантиноксидоредуктазы, он является альтернативой ограниченному числу лекарственных препаратов для снижения уровня уратов, применяемых в последние десятилетия. Ингибиция ксантиноксидоредуктазы фебуксостатом более мощно и эффективно, чем аллопуринолом, что подтверждается более частым достижением целевого уровня уратов в сыворотке крови, особенно у пациентов с высокой концентрацией уратов. В отличие от аллопуринола фармакокинетические свойства фебуксостата не зависят в значительной степени от почечного клиренса, что важно для пациентов с хроническими заболеваниями почек. В нескольких исследованиях проводится дальнейшая оценка безопасности фебуксостата для сердечно-сосудистой системы и его возможного позитивного воздействия на функции почек. Важно и то, что пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы препарата.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, фебуксостат, аллопуринол, хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания.

M.S. PETROVA, PhD in medicine, V.I. MAZUROV, RAS academician, MD, Prof., O.V. INAMOVA, PhD in medicine
Mechnikov North-Western State Medical University, clinical rheumatological hospital No.25 Saint Petersburg

FEBUXOSTAT FOR TREATMENT OF CHRONIC HYPERURICEMIA IN GOUT PATIENTS

Febuxostat, a selective inhibitor of isoforms xanthinoxidoreductase, it is an alternative to a limited number of medications to reduce urates levels applied in recent decades. Inhibition of xanthinoxidoreductase by febuxostat more is more powerful and effective than by allopurinol, as evidenced by more frequent achievement of target urate level in the blood serum, especially in patients with high urates concentration. Unlike allopurinol pharmacokinetic properties febuxostat do not depend to a large extent on renal clearance, which is important for patients with chronic renal disease. A few studies conducted further evaluation of the febuxostat safety for the cardiovascular system and its potential positive impact on renal function. It is also important that elderly patients didn't require correction doses of the drug.

Keywords: gout, hyperuricemia, febuxostat, allopurinol, chronic renal disease, cardiovascular disease.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – заболевание, которое связано с отложением кристаллов мочевой кислоты в суставах и околосуставных тканях, клиническими проявлениями его являются приступы острого артрита, рецидивирующие артриты, упорное хроническое воспаление низких градаций, формирование тофусов, а также кристаллизация солей мочевой кислоты в интерстициальной ткани почек. Подагра является достаточно частой причиной воспалительных артритов у мужчин [1, 2], хотя нередко она встречается и у женщин в постменопаузальном периоде [3]. Общий показатель распространенности в мире составляет 0,08% [4]. По сравнению с предыдущими десятилетиями ее частота увеличилась [5, 8]. Так, например, в США она составляет 3,9% [6], в Великобритании –

2,49% [7, 9]. В возрасте 75 лет и старше подагра выявляется у 7% мужчин [10], среди населения Новой Зеландии в той же возрастной группе этот показатель достигает 30% [11]. К причинам увеличения частоты гиперурикемии среди населения разных стран мира относятся увеличение потребления продуктов, богатых пуринами, безалкогольных напитков с фруктозой, а также увеличение потребления алкоголя [12]. Кроме того, глобальное распространение ожирения также способствует «эпидемии» гиперурикемии [6, 7, 9].

Следует отметить, что подагра связана со значительными экономическими затратами [13, 14]. Так, длительность временной нетрудоспособности у пациентов с подагрой моложе 65 лет составляет 25,1 дня в год, а эпизоды острой подагры приводят к потере в среднем 17,1 дня трудоспособности в год [15].

В 2016 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) по лечению подагры [16]. Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры, основанные на стратегии T2T (Treat to Target – лечение до достижения цели). Главный принцип, заложенный в рекомендациях, связан со снижением уровня мочевой кислоты на фоне противовоспалительной терапии с учетом коморбидности.

При этом комиссия экспертов считает, что достижение целевых уровней мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови можно оптимизировать путем обучения пациентов, организации доступных консультаций врачей, с увеличением частоты визитов к специалисту до тех пор, пока не будут достигнуты нужные результаты. В рекомендациях подчеркивается важность совместного принятия решений врачом и пациентом для оптимизации лечения подагры.

При наличии осложнений этого заболевания или высоком их риске, например при почечной недостаточности, рекомендовано оценивать функцию почек каждые 3–6 мес., особенно при наличии сахарного диабета или артериальной гипертензии.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основная цель лечения подагры заключается в стойком снижении концентрации МК в сыворотке до целевого уровня, по меньшей мере ниже 6 мг/дл (0,36 ммол/л), а для пациентов с тяжелой подагрой – до 5 мг/дл (или 0,30 ммол/л) [17–20]. Имеются три фармакологических подхода к лечению гиперурикемии, которые включают применение ингибиторов ксантинооксидазы, группы препаратов, способствующих выведению МК, а также использование уриказы [21].

Уратснижающие препараты влияют на продукцию МК посредством воздействия на ксантинооксидазу,ющую в расщеплении пуринов (оксидации гипоксантина до ксантина, а ксантина – до МК) (рис. 1). В дополнение к контролю гиперурикемии ингибиование ксантинооксидазы (КО) может также уменьшить количество свободных радикалов, которые генерируются при метаболизме МК [17].

Среди ингибиторов КО в качестве препаратов первой линии в рекомендациях рассматривается аллопуринол [21]. Однако его использование является ограниченным – главным образом вследствие оценки безопасности, особенно в случае пациентов с почечной недостаточностью, у которых не удается достичь целевого уровня МК в сыворотке крови [22]. Противопоказаниями к применению аллопуринола служат выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией) [22].

Кроме этого, применение аллопуринола ассоциируется с такими побочными эффектами, как аллергические реакции (зуд, кожные высыпания, отек Квинке, синдром Стивена – Джонсона, васкулит), диспептическими явлениями, острой почечной недостаточностью, агранулоцитозом. У ряда пациентов аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе [23]. Взаимодействие аллопуринола

с другими лекарственными средствами способно приводить к супрессии костного мозга (при сочетанном приеме с циклофосфамидом), увеличению частоты кожной аллергической реакции (при сочетанном приеме с ампициллином). В лечении пациентов с подагрой также используются пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон, однако применение этих препаратов ограничено из-за развития подагрической нефропатии, а также риска гепатотоксичности [24, 25]. Все сказанное выше способствовало разработке и внедрению новых, более эффективных и безопасных вариантов уратснижающей терапии.

Уратснижающие препараты влияют на продукцию мочевой кислоты посредством воздействия на ксантинооксидазу, участвующую в расщеплении пуринов. В дополнение к контролю гиперурикемии ингибиование ксантинооксидазы может уменьшать количество свободных радикалов, которые генерируются при метаболизме МК

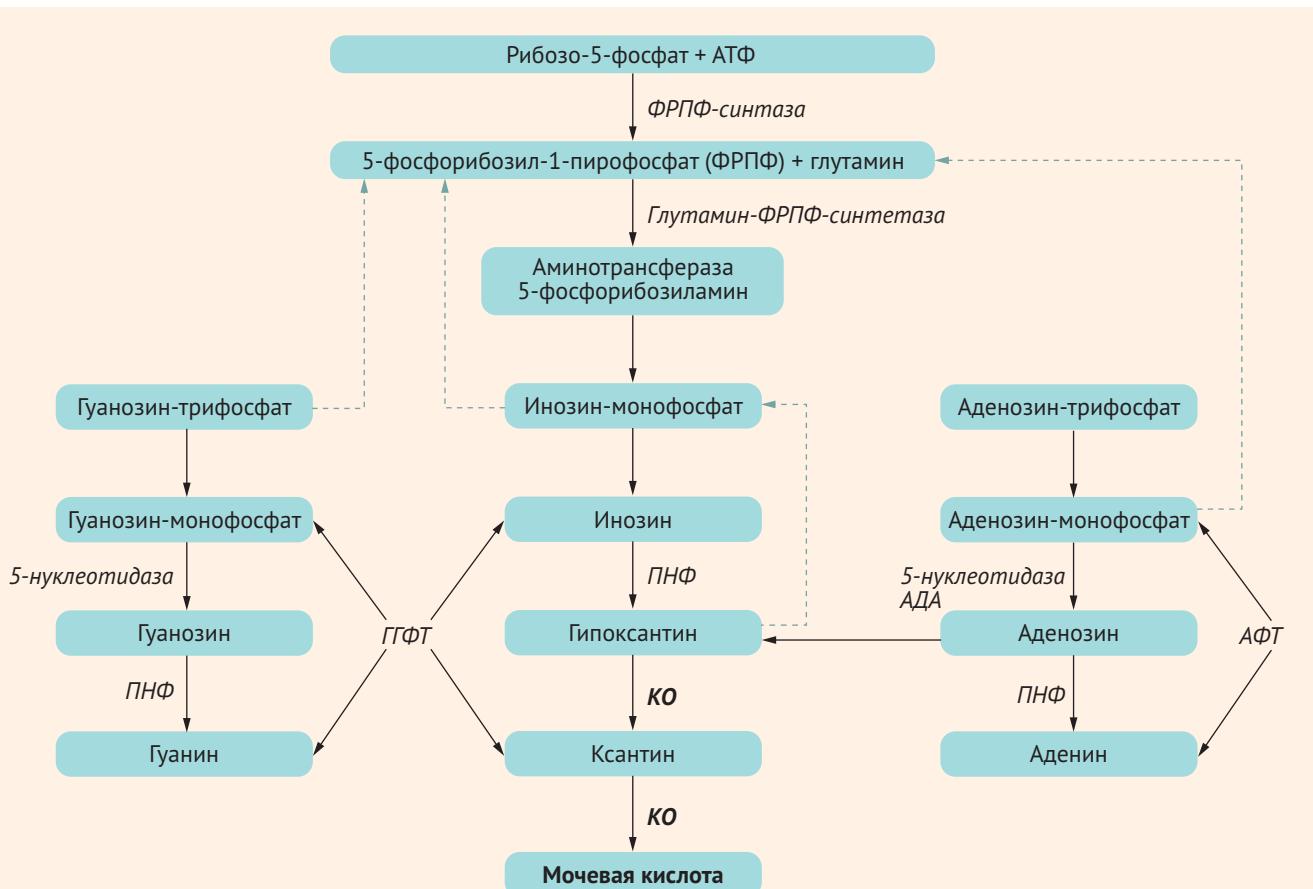
В последние годы в клиническую практику вошли лезинурад и веринурад, способствующие ингибиции почечного URAT1 транспортера [19, 26], а также фебуксостат (2-(3-циано-4-изобутиоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота), являющийся непуриновым селективным ингибитором КО. Последний разрешен Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения подагры в 2008 г. [30]. Дозы, утвержденные для использования в странах Европейского союза, составляют от 80 до 120 мг/сут. В 2015 г. EMA были опубликованы данные о применении фебуксостата в дозе 120 мг/сут для предотвращения развития синдрома распада опухолей [34]. FDA утвердило применение фебуксостата в 2009 г. в дозах от 40 до 80 мг 1 р/сут [31, 33]. В Японии фебуксостат был утвержден в 2011 г. Агентством фармацевтических препаратов и медицинских приборов (PMDA) [32] в дозах от 10 до 60 мг/сут. FDA санкционировало использование фебуксостата «для лечения хронической гиперурикемии у пациентов с подагрой» [33], не указывая клинические характеристики подагры и не конкретизируя показания для препарата.

Согласно рекомендациям EMA, фебуксостат может использоваться «для лечения хронической гиперурикемии, когда имеют место отложения кристаллов, выявленные методами визуализации» [34]. В Австралии показанием для назначения фебуксостата является подагра [35], в то время как в Японии фебуксостат показан не только для лечения подагры, но и для коррекции бессимптомной гиперурикемии, которая является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также одной из причин хронической почечной недостаточности [36, 37].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Ксантинооксидаза (КО) – фермент, который катализирует преобразование ксантина и гипоксантина в МК

Рисунок 1. Метаболизм пуриновых нуклеотидов (Choi Hyon K., 2005)



ГГФТ – гипоксантин-гуанин-fosфорибозилтрансфераза; **АФТ** – аденин-фосфорибозилтрасфераза; **АТФ** – аденоzinтрифосфат; **ФРПФ** – фосфорибозилпирофосфат; **ПНФ** – пурин-нуклеотид-фосфорилаза; **АДА** – аденоzin-диаминаза; **КО** – ксантинооксидаза

[27–29]. Фебуксостат проявляет мощное ингибиование обеих форм КО-окисленной и восстановленной [38], в отличие от аллопуринола (и его активного метаболита – оксипуринола), который ингибирует лишь восстановленную форму КО. Кроме того, препарат не оказывает негативного воздействия на другие ферментные пути, которые являются частью пуринового и пиримидинового метаболизма, даже при его высоких концентрациях [38].

Для характеристики взаимодействия фебуксостата с энзимом-мишенью были проведены исследования, в которых было показано, что фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птериновому центру, единому у всех пуринов [39, 40].

Однако имеется ряд различий в характере этого взаимодействия.

1. При подавлении КО аллопуринол связывается только с одной из форм фермента, при этом две различные изоформы могут обмениваться ионами молибдена («пинг-понг»-механизм) и, превращаясь из одной формы в другую, снижать эффективность аллопуринала [39]. Фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КО.

- 2. Формирование кристаллической связи с энзимом.** Аллопуринол является ингибитором действия энзима, лишь временно снижая его активность. Фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, обеспечивая стойкое подавление активности фермента [40].
 - 3. Возможность реактивации энзима.** КО, ингибиранная аллопуринолом, может быстро реактивироваться под действием спонтанной реоксидации молибденового центра ($t_{1/2} = 300$ мин при 25°C). Фебуксостат, напротив, не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов, вследствие чего формируются стабильные связи и реактивации энзима не происходит [39].
 - 4. Высокая селективность.** В отличие от аллопуринола фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиrimидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантинооксидазы [41].
Можно полагать, что фебуксостат позволяет получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации препарата в плазме по сравнению с аллопуринолом [38–43].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В исследовании II фазы показано, что фармакокинетика и фармакодинамика фебуксостата не отличались у пациентов с гиперурикемией и/или подагрой от тех же показателей у здоровых пациентов [44].

При ежедневном приеме фебуксостата в дозе 80 мг/сут в течение 7 дней, как показало исследование, ни возраст, ни пол значимо не влияли на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность препарата у здоровых лиц, что предполагает отсутствие необходимости коррекции дозы в зависимости от возраста и пола [51].

В проведенных исследованиях установлено, что после перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью (84%) абсорбируется. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации наступает через 1 ч. Период полувыведения составляет 5–8 ч [41–43]. При повторных назначениях этот период может удлиняться [44]. Специальные исследования показали, что фебуксостат можно принимать совместно с пищей и антацидами без существенного изменения показателей фармакокинетики [41].

Метаболизируется фебуксостат преимущественно в печени за счет связи с глюкуронилтрансферазой [46]. Примерно 25–45% препарата экскретируется с мочой в конъюгированном виде, и только 1–6% выводится в неизмененном виде [38, 41, 42, 44]. Именно поэтому на фармакокинетические свойства фебуксостата нарушение функции почек оказывает минимальное влияние [48]. У большинства пациентов наличие умеренной и даже тяжелой почечной недостаточности не отразилось на способности фебуксостата снижать уровень МК [49]. Назначение же аллопуринола требует осторожного подхода с обязательным титрованием, начиная с малых доз, особенно при наличии почечной недостаточности [48, 49].

У пациентов с патологией печени также не требуется коррекции дозы фебуксостата. Так, у небольшой когорты больных с поражением печени различной степени тяжести (класс А и В по Чайлду – Пью), принимавших по 80 мг фебуксостата в течение 7 дней, изменения фармакокинетических параметров препарата или его метаболитов выявить не удалось [50].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фебуксостат тесно связывается с альбумином плазмы и метаболизируется глюкуронилтрансферазой печени и системой цитохромов Р450 (в меньшей степени).

Исследования, посвященные взаимодействию фебуксостата с индометацином и напроксеном, которые обычно применяются для купирования эпизодов острого артрита при подагре, показали, что взаимодействие препаратов не считается клинически значимым, хотя на фоне приема напроксена отмечалось увеличение концентрации фебуксостата в плазме [45]. Изучение влияния фебуксостата на ферменты цитохрома Р450 (CYP) свидетельствует о том, что препарат не оказывает значимого влияния на активность ферментных систем CYP [46].

Взаимодействие с диуретиками до настоящего времени широко не изучалось, однако назначение одновременно 80 мг фебуксостата и 50 мг гидрохлортиазида в сутки в течение 7 дней не влияло на фармакокинетику фебуксостата, хотя и приводило к недостоверному повышению сывороточного уровня МК [47].

Таким образом, в настоящее время не получено данных о значимом влиянии фебуксостата на активность CYP, а также о его взаимодействии с такими медикаментами, как нестероидные противовоспалительные препараты, тиазиды, варфарин, колхицин. Прием фебуксостата не рекомендован при лечении пациентов азатиоприном или меркаптопурином [52].

В отличие от аллопуринола фебуксостат не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантинооксидазы. Фебуксостат позволяет получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации препарата в плазме по сравнению с аллопуринолом

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценке эффективности и безопасности фебуксостата посвящены 48 исследований, включая завершенные и текущие [53]. При этом в Международной платформе клинических исследований (ВОЗ) зарегистрировано 96 исследований, из которых 40 связаны с гиперурикемией и подагрой [54].

В исследование I фазы (с плацебо-контролем), где применялся многодозовый эскалационный режим, были включены 142 здоровых добровольца [57]. Доза фебуксостата повышалась от 10 до 240 мг в течение 2 нед, при этом снижение концентрации МК составило от 27 до 76% в зависимости от дозы препарата. Однако на больших дозах разница в снижении была незначимой. Нежелательные явления не были тяжелыми и возникали в основном при применении высоких доз.

Основные характеристики как ключевых исследований для регистрации, так и долгосрочных исследований фебуксостата [55–62] представлены в таблицах 1 и 2. Материалы II и III фаз этих исследований были опубликованы в период с 2005 по 2010 г. Во всех представленных исследованиях фебуксостат отвечал требованиям терапии Т2Т (концентрация мочевой кислоты < 6 мг/дл).

Эффект низких доз фебуксостата оценивался в нескольких исследованиях, где препарат сравнивался с плацебо или аллопуринолом. Так, в двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы, проведенное в Японии, было включено 256 пациентов с гиперурикемией (включая подагру), которые в течение 8 нед. принимали ежедневно 40 мг фебуксостата или 100 мг аллопуринола [63]. Снижение МК было более выраженным в группе больных, принимавших фебуксостат. Достижение целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) отмечалось у 82%

Таблица 1. Исследования фазы III и открытые долгосрочные расширенные исследования

Исследование	Препарат	Дизайн исследования	Пациенты	Продолжительность	Критерии включения	Основные конечные точки
FACT Беккер, 2005 NCT00102440	Фебуксостат 80 или 120 мг	Фаза III	760	52 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с уровнем sUA*** < 6 мг/дл (за последние 3 анализа)
	Аллопуринол 300 мг					
Беккер, 2005	Фебуксостат 40, 80 или 120 мг	Фаза II	153	4 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с уровнем sUA*** < 6 мг/дл (за последние 3 анализа)
NCT00174967	Плацебо					
APEX	Фебуксостат 80, 120 и 240 мг	Фаза III	1072	28 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с sUA уровня < 6 мг/дл (за последние 3 теста)
Шумахер, 2008 NCT00174915	Плацебо и аллопуринол 300 мг /100 мг					
CONFIRMS Беккер, 2010	Фебуксостат 40 и 80 мг	Фаза III	2269	6 мес.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с sUA уровня < 6 мг/дл (за Последний визит)
NCT00430248	Аллопуринол 300/200 мг					
Долгосрочные исследования						
FOCUS Шумахер, 2009 NCT00174941	Фебуксостат 40, 80, 120 мг	Фаза II	116	До 5 лет	Пациенты, которые завершили фазу II TMX-00-004	% пациентов с сокращением и поддержанием sUA < 6 мг/дл
EXCEL Беккер, 2009 NCT00175019	Фебуксостат 80 и 120 мг	Фаза III	1086	До 40 мес.	Пациенты, которые закончили исследования APEX и FACT	% пациентов с уровнем sUA < 6 мг/дл
	Аллопуринол 300					

принимавших фебуксостат и у 69% получавших аллопуринол. Обращает на себя внимание тот факт, что только в этом исследовании при столь низких дозах отмечался такой высокий процент достижения целевого уровня МК, что, возможно, связано с этническими особенностями.

Закономерно, что атаки острого артрита возникали чаще при применении высоких доз фебуксостата, что согласуется с аналогичными данными по применению других антигиперурикемических препаратов (аллопуринол или бензбромарон).

Клинические исследования фазы III, как слепые, так и открытые (в сравнении с плацебо и аллопуринолом), показали, что фебуксостат, как правило, безопасен в исследованных дозах. Прием фебуксостата связан с изначальным ожидаемым увеличением числа эпизодов острого воспаления, что подтверждает быстрое и эффективное снижение уровня МК в сыворотке крови [64].

БЕЗОПАСНОСТЬ

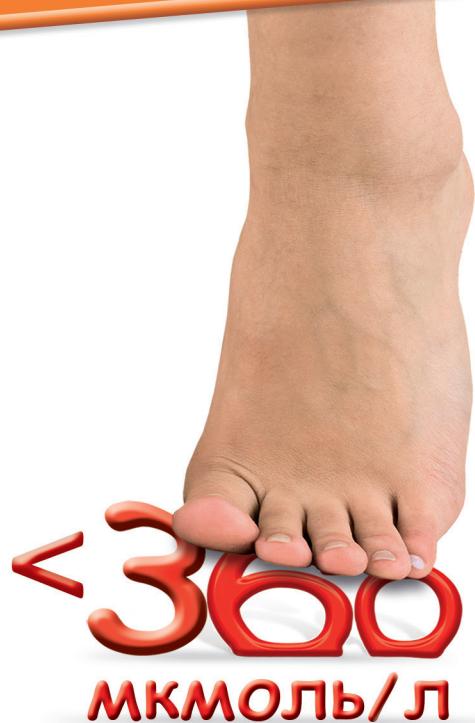
Проведенные клинические исследования показали, что фебуксостат в целом хорошо переносился [55, 56] и проявил

себя как более эффективный, чем аллопуринол, препарат для снижения уровня МК в крови до целевого показателя [65, 66]. Наиболее частыми нежелательными явлениями при его приеме были инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (в исследованиях APEX, CONFIRMS, FOCYS и EXCEL), по результатам исследования FACT наиболее распространными нежелательными явлениями были нарушения функции печени, и именно они чаще всего приводили к прекращению терапии [55–62]. Другие нежелательные явления – тошнота, рвота, артриты отмечались более чем у 1% пациентов, получавших фебуксостат.

При длительном применении фебуксостата у 5,5% пациентов отмечалось повышение концентрации тиреотропного гормона (>5,5 мкМЕ/мл), в связи с чем пациентам с нарушением функции щитовидной железы фебуксостат следует назначать с осторожностью [67].

В исследованиях APEX и FACT (в отличие от исследования CONFIRMS) в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола отмечалось увеличение количества сердечно-сосудистых событий, определенных в соответствии с системой, разработанной группой по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (ГСААТ) и включаю-

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

- Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.

2. Richez, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]

3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.

4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибиования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптуорином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие:** наибольше часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой - головная боль; приступы подагры*; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016. RU_ADE-01-2017. Одобрено 04.2017.

Таблица 2. Эффективность фебуксостата (SUA < 6 мг/дл) по сравнению с аллопуринолом в базовых слепых исследованиях

Исследования	Фебуксостат 40 мг/сут		Фебуксостат 80 мг/сут		Фебуксостат 120 мг/сут		Аллопуринол 300 мг/сут	
	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит [‡]
APEX Шумахер, 2008 (28 нед.)			48% * (n = 262)	72% +,* (n = 253)	65% +,# (n = 269)	79% +,* (n = 265)	22% (n = 268)	39% (n = 263)
FACT Беккер, 2005 (52 нед.)			53% * (n = 255)	74% * (n = 249)	62% * (n = 250)	80% (n = 242)'	21% (n = 251)	36% (n = 242)
CONFIRMS Беккер, 2010 (6 мес.)		45% (n = 757)		67% (n = 756)				42% (n = 755)
Сводные результаты		45% (n = 757)	51% * (n = 517)	70% * (n = 1258)	63% (n = 519)	79% (n = 507)	22% (n = 519)	40% (n = 1260)

Примечание. Для проведения анализа участники, принимавшие 100 мг/сут (n = 10) или 300 мг/сут (n = 509), были определены в отдельные группы.

* p < 0,05 в сравнении с аллопуринолом.

+ p ≤ 0,05 в сравнении с плацебо = не протестированы.

‡ p < 0,05 в сравнении с фебуксостатом 40 мг.

p < 0,05 в сравнении с фебуксостатом 80 мг.

и p < 0,05 в сравнении с фебуксостатом 120 мг.

Адаптация из исследований APEX (Шумахер, 2008), FACT (Беккер, 2005) и CONFIRMS (Беккер, 2010).

щей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт без летального исхода.

Фебуксостат не рекомендуется применять у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. В настоящее время проводится оценка безопасности с точки зрения рисков для сердечно-сосудистой системы в рамках ускоренного исследования (исследование фебуксостата в сравнении с аллопуринолом – ISRCTN72443728), которое началось в 2011 г. по рекомендации EMA [68].

В США исследование CARES оценивало профиль безопасности фебуксостата и аллопуринола для сердечно-сосудистой системы у пациентов с подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Основная задача состояла в том, чтобы сравнить частоту возникновения таких состояний, как смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и нестабильная стенокардия с экстренной реваскуляризацией при приеме аллопуринола и фебуксостата в течение 5 лет [69].

Фебуксостат является эффективным альтернативным ингибитором КО после аллопуринола. Его эффективность в снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови доказана и для пациентов с тяжелой течением подагры, у которых целевые уровни МК должны изначально рассматриваться как терапевтическая стратегия для быстрого и полного устранения отложения кристаллов

На сегодняшний день ни одно из этих исследований (пока они полностью не завершены) не сообщило о наличии каких-либо значимых различий между группами в отношении сердечно-сосудистых катастроф.

ФЕБУКСОСТАТ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Последние исследования показали, что гиперурикемия может оказывать негативное действие на почечные клубочки, приводя к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Кроме того, повышение сывороточного уровня МК ассоциировано с нарушением функции почек и развитием артериальной гипертензии, что является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [74]. О значении повышенного уровня МК свидетельствуют данные о снижении системного артериального давления и гломерулярной гипертензии после лечения фебуксостатом, полученные на животных моделях с индуцированной гиперурикемией [70].

Исследование FOCUS [71] показало, что стабилизация или увеличение расчетной СКФ находятся в обратно пропорциональной зависимости от сывороточного уровня МК. Уменьшение уровня МК на 1 мг/дл вызывало увеличение расчетной СКФ на 1 мл/мин. У пациентов с наиболее выраженным снижением уровня МК можно ожидать уменьшения проявлений почечной недостаточности или даже стабилизации функции почек. Также было подтверждено, что фебуксостат сравнительно эффективен и хорошо переносится пациентами с подагрой и умеренным или выраженным снижением функции почек.

Недавно опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования, включавшего 93 пациента с тяжелой почечной недостаточностью (хроническая болезнь почек 3–4 стадии, клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и бессимптомной гиперурикемией. Во время 6-месячного наблюдения у пациентов, получавших фебуксостат, отмечено замедление снижения СКФ [72].

Эффективность и безопасность фебуксостата были оценены у реципиентов трансплантации почки с посттрансплантационной гиперурикемией (51 пациент),

было установлено, что лечение фебуксостатом ведет к понижению уровня МК без серьезных побочных эффектов, что является одним из факторов длительного функционирования трансплантата [73].

Следует отметить, что фебуксостат является эффективным альтернативным ингибитором КО после аллопуринола. Его эффективность в снижении уровня МК в сыворотке крови доказана и для пациентов с тяжелым течением подагры, у которых целевые уровни МК должны изначально рассматриваться как терапевтическая стратегия для быстрого и полного устранения отложения кристаллов.

В связи с этим фебуксостат нередко назначается совместно с веринурадом или лезинурадом (утверждены FDA и EMA) и архалофернатом (RDEA3170). Эти комбинации направлены на снижение и достижение целевого уровня МК. Особое внимание уделяется тому факту, что фебуксостат, не являясь пуриновым комплексом, не выводится почками через транспортер URAT1 и поэтому не показывает фармакокинетического взаимодействия с препаратами, выводящими МК, которые ингибируют URAT1, в отличие от оксипуринола, являющегося активным метаболитом аллопуринола.

Чрезвычайно важными являются исследования FAST и CARES, которые позволяют оценить влияние фебуксостата

на течение сердечно-сосудистых заболеваний. В целом эти результаты позволяют определить стратегию лечения у коморбидных пациентов с подагрой. Исследования, проводимые у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью и трансплантацией, откроют возможность безопасного режима их лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Фармакокинетика и фармакодинамика фебуксостата существенно отличаются от аналогичных характеристик аллопуринола.
- Эффективность фебуксостата в дозах более 40 мг/сут выше, чем у аллопуринола в дозах, не превышающих 300 мг/сут.
- Нет необходимости в коррекции дозы фебуксостата в зависимости от СКФ у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени.

В настоящее время продолжаются клинические исследования, направленные на оценку эффективности терапии фебуксостатом в сочетании с ингибиторами реабсорбции уратов в почках у пациентов с тяжелой подагрой, которые не достигают целевых уровней МК при использовании монотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Smith EUR, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010, 24: 811-827.
2. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*, 2015 Jul 7. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. [Epub ahead of print].
3. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1305-1309.
4. Smith E, Hoy D, Cross M et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014 Aug, 73(8): 1470-1476.
5. Vos T, Barber RM, Bell B et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015 Jun 7. pii: S0140-6736(15)60692-4.
6. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*, 2011, Oct, 63(10): 3136-3141.
7. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. National Arthritis Data Wo Arthritis Rheum. 2008 Jan, 58(1): 26-35. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
8. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: nation-wide population study. *Ann Rheum Dis*, 2015 Apr, 74(4): 661-667.
9. Mikuls TR, Farrar JT, Bilkir WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*, 2005 Feb, 64(2): 267-272.
10. Fravel MA, Ernst ME. Management of gout in the older adult. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011 Oct, 9(5): 271-285.
11. Winnard D, Wright C, Taylor WJ et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology*, 2012, 51: 901-909.
12. Doherty M, Jansen TL, Nuki G et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*, 2012 Nov, 71(11): 1765-1770.
13. Singh JA, Hodges JS, Toscano JP et al. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum*, 2007, 57: 822-829.
14. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*, 2015 Jan, 32(1): 31-41.
15. Edwards NL, Sundy JS, Forsythe A et al. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ*, 2011, 14(1): 10-15.
16. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76: 29-42.
17. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*, 2014 Nov, 10(11): 654-661.
18. Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*, 2014 May, 10(5): 271-283.
19. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCRIST). *Ann Rheum Dis*, 2006 Oct, 65(10): 1312-1324.
20. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012 Oct, 64(10): 1447-1461.
21. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*, 2010 Jan 23, 375(9711): 318-328.
22. Beara-Lasic L, Pillinger MH, Goldfarb DS. Advances in the management of gout: critical appraisal of febuxostat in the control of hyperuricemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2010, 3: 1-10.
23. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Oct 14, 10: CD006077.
24. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Nov 14, 11: CD010457.
25. Castrejon I, Toledo E, Rosario MP et al. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2015 Jul, 35(7): 1127-1137.
26. Diaz-Torne C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015 Mar, 27(2): 164-169.

27. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Schlesinger N. Febuxostat, a novel drug for the treatment of hyperuricemia of gout. *Future Rheumatol*, 2008, 10, 3(5): 421-427.
28. Okamoto K, Eger BT, Nishino T et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1848-1855.
29. The vision of Febuxostat. Teijin Pharma Limited. Project stories Vol. 01. Japan, 2013. Available at: <http://www.teijin-pharma.com/project/story01.html> [Last accessed 23 August 2015].
30. Adenuric. European Medicines Agency. Human medicines. Authorisation details. United Kingdom, 2015. [Last accessed 19 August 2015].
31. Uloric. U. S. Food and Drug Administration. Drug approval package. United States, 2009. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm [Last accessed 19 August 2015].
32. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency annual report FY 2010. Japan, 2011: 147.
33. Uloric. Full prescribing information. U. S. Food and Drug Administration. United States, 2012: 2.
34. Perez-Ruiz F, Punzi L. Hyperuricemia and tissue monourate deposits: prospective therapeutic considerations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015 May, 19(9): 1549-1552.
35. Adenuric. Public Summary Document. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australia, 2015. Page 1.
36. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Digest of Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: second edition. *Gout and Nucleic Acid Metabolism*, 2010, 34(1): 109-144.
37. Zyloprim. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. United States, 2015 [Last accessed 19 August 2015].
38. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*, 2005 Mar 4, 76(16): 1835-1847.
39. Okamoto K, Eger BT, Nishino T et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem*, 2003 Jan 17, 278(3): 1848-1855.
40. Osada Y, Tsuchimoto M, Fukushima H et al. Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEI-6720, in rodents. *Eur J Pharmacol*, 1993 Sep 14, 241(2-3): 183-188.
41. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(8): 821-841.
42. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT et al. Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2008 Mar, 65(3): 355-363.
43. Zhang M, Di X, Xu L et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat under fasting conditions in healthy individuals. *Exp Ther Med*, 2014 Feb, 7(2): 393-396.
44. Komoriya K, Hoshida S, Takeda K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2004 Oct, 23(8-9): 1119-1122.
45. Khosravan R, Wu JT, Joseph-Ridge N et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol*, 2006 Aug, 46(8): 855-866.
46. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S et al. *In vitro* drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*, 2008 May, 38(5): 496-510.
47. Grabowski B, Khosravan R, Wu JT et al. Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Br J Clin Pharmacol*, 2010 Jul, 70(1): 57-64.
48. Hoshida S, Takahashi Y, Ishikawa T et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2004 Oct, 23(8-9): 1117-1118.
49. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther*, 2005 Jan-Feb, 12(1): 22-34.
50. Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*, 2006 Jan, 46(1): 88-102.
51. Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*, 2008 Sep, 48(9): 1014-1024. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
52. Doré M, Frenette AJ, Mansour AM et al. Febuxostat as a novel option to optimize thiopurines' metabolism in patients with inadequate metabolite levels. *Ann Pharmacother*, 2014 May, 48(5): 648-651.
53. Febuxostat. ClinicalTrials.gov. United States, 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=febuxostat&pg=1> [Last accessed 23 August 2015].
54. Febuxostat. International Clinical Trials Registry Platform. World Health organization, 2015. Available at: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx> [Last accessed 25 August 2015].
55. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Nov 14, 11: CD008653.
56. Gray CL, Walters-Smith NE. Febuxostat for treatment of chronic gout. *Am J Health Syst Pharm*, 2011 Mar 1, 68(5): 389-398.
57. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450-2461.
58. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 916-923.
59. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, 2008, 59: 1540-1548. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
60. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res*, 2010, 12: R63.
61. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy study. *Rheumatology*, 2009, 48: 188-194.
62. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*, 2009, 36: 1273-1282.
63. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in japan: late phase 2 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S35-43.
64. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S44-49.
65. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S13-18.
66. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. Placebo-controlled, double-blind study of the nonpurine-selective xanthine oxidase inhibitor Febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S19-26.
67. Perez-Ruiz F, Chinchilla S, Atxotegi J et al. *Rheumatology International*, 2015, 35(11): 1857-1861.
68. MacDonald TM, Ford I, Nuki G et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*, 2014 Jul 10, 4(7): e005354.
69. White WB, Chohan S, Dabholkar A et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J*, 2012 Jul, 164(1): 14-20.
70. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 2008 Apr, 23(4): 1179-1185.
71. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L et al. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jan, 17(1): 7-13.
72. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016
73. Sofue T, Inui M, Hara T et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug Des Deliv Ther*, 2014 Feb 17, 8: 245-253.
74. Richeffe P, Frazier A, Bardin T. Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015 Mar, 27(2): 170-174.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фармсубстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»



позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

➤ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»



содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР
базы данных

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НПВП В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФОКУС НА НИМЕСУЛИД

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным компонентом фармакотерапии хронической ревматической боли и относятся к наиболее часто назначаемым медикаментам. Мишеню для НПВП служит циклооксигеназа (ЦОГ) – ключевой фермент синтеза простагландинов (ПГ), опосредующих развитие воспалительного процесса. Применение НПВП связано с угрозой повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ее защита осуществляется с участием ПГ, синтез которых контролируется прежде всего ЦОГ1, в меньшей степени – ЦОГ2, индуцирующей воспалительный процесс. Поэтому одной из наиболее эффективных мер, направленных на профилактику нарушений со стороны ЖКТ, стало создание препаратов, которые избирательно подавляют активность ЦОГ2. К числу таких препаратов относится, в частности, нимесулид (НМ, Нимесан, ООО «Шрея Лайф Саенсиз»). Помимо синтеза ПГ, опосредованного ЦОГ2, НМ подавляет и ряд других механизмов, участвующих в развитии воспалительного процесса. Способность НМ воздействовать одновременно на многие звенья воспалительного процесса позволяет с успехом использовать его при различных заболеваниях, связанных с воспалением. НМ было посвящено более 200 клинических испытаний, в которые было включено более 90 тыс. пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, сопровождавшимися болевым синдромом. В этих работах было показано, что НМ позволяет существенно уменьшать боль, не уступая при этом по эффективности ни одному из НПВП, как селективных, так и неселективных. При этом щадящее действие НМ на ЦОГ1 позволяет сохранить достаточную концентрацию простаноидов, обеспечивающих физиологическую защиту слизистой оболочки, и снизить частоту НР со стороны ЖКТ.

Ключевые слова: нимесулид, циклооксигеназа, остеоартроз, ревматоидный артрит, боль в нижней части спины.

Y.A. OLYUNIN, MD, N.Y. NIKISHINA, PhD in medicine

Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology

POSSIBILITIES TO USE NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN CLINICAL PRACTICE: FOCUS ON NIMESULIDE

Currently, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a major component of pharmacotherapy of chronic rheumatic pain and are the most commonly prescribed drugs. The cyclooxygenase (COX) – a key enzyme in the synthesis of prostaglandins (PG) mediating the inflammation development – is the target for NSAIDs. The use of NSAIDs is associated with risk of mucosal damage of the gastrointestinal tract (GIT). Its protection is carried out with the participation of PG, the synthesis of which is controlled primarily by COX1, to a lesser extent – by COX2, inducing an inflammatory process. Therefore, one of the most effective measures to prevent disorders of the gastrointestinal tract, was the development of drugs that selectively inhibit the activity of COX2. Such drugs include, in particular, nimesulide (NM Nimesin, Shreya Life Senses). In addition to synthesis of PG-mediated COX2, NM inhibits a number of other mechanisms involved in the development of the inflammatory process. The ability of the NM to act simultaneously on many parts of the inflammatory process allows successfully using it in various inflammation-associated disease. NM was covered in over 200 clinical trials that included more than 90 thousand patients with acute and chronic diseases accompanied by pain syndrome. These authors demonstrated that NM can significantly reduce pain, being not inferior by effectiveness than any of the NSAIDs both: selective and non-selective. At the same the sparing effect of NM on COX1 allows maintaining sufficient concentration of prostanooids, providing physiological protection of the mucosa and reducing the frequency of adverse reactions from the GIT.

Keywords: nimesulide, cyclooxygenase, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, pain in the lower back.

Скелетно-мышечная боль является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Заболевания, сопровождающиеся хроническими болями, широко распространены в популяции. Стойкие боли могут приводить к резкому ограничению функциональных возможностей пациента и способствовать сокращению продолжительности его жизни [1]. Они являются ведущим проявлением целого ряда болезней и обуславливают необходимость проведения длительной анальгетической терапии.

На сегодняшний день НПВП являются основным компонентом фармакотерапии хронической ревматической боли и относятся к наиболее часто назначаемым медикаментам. Мишеню для НПВП служит циклооксигеназа (ЦОГ) – ключевой фермент синтеза простагландинов (ПГ), опосредующих развитие воспалительного процесса. Синтез ПГ запускается с участием фосфолипазы А2, которая отщепляет арахидоновую кислоту от мембранных фосфолипидов. ЦОГ, которая существует в двух изоформах (ЦОГ1 и ЦОГ2), интегрирована в липидный слой мем-

бранны и контролирует образование лабильного промежуточного ПГН2 из арахидоновой кислоты.

Как минимум 8 изомераз простаноидов, кодируемыми различными генами, контролируют трансформацию ПГН2 в 5 отдельных простаноидов. Соответственно, подавление активности ЦОГ приводит к замедлению различных биохимических процессов. Такое воздействие позволяет получить благоприятный результат за счет торможения патогенетических механизмов. Однако оно имеет и негативные последствия, поскольку приводит к уменьшению выработки соединений, участвующих в поддержании нормальных метаболических процессов, а также играющих роль цитопротектора для эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и опосредующих активацию тромбоцитов.

Поэтому применение НПВП связано с угрозой повреждения слизистой оболочки ЖКТ. Ее защита осуществляется с участием ПГ, синтез которых контролируется прежде всего ЦОГ1, в меньшей степени – ЦОГ2. НПВП также способны индуцировать кровотечение за счет подавления активности ЦОГ1 тромбоцитов и снижения выработки тромбоцитарного тромбоксана А2. Данный феномен может играть и позитивную роль. Он обуславливает терапевтический эффект низких доз аспирина, которые назначаются для профилактики кардиоваскулярной патологии. Но при этом ЖК-кровотечение является наиболее частым осложнением такой терапии.

Большинство тканей в норме не экспрессируют ЦОГ2 и начинают ее вырабатывать в ответ на воспалительные стимулы. Появление ЦОГ2 сопровождается повышением уровня ПГ, поддерживающих развитие воспалительного процесса. ПГ, и в первую очередь ПГЕ2, вызывают характерные для воспаления сосудистые изменения: вазодилатацию, повышение проницаемости капилляров, выход жидкости из сосудистого русла и накопление ее в тканях, хемотаксис лейкоцитов, дифференцировку иммунных клеток и накопление их в очаге поражения [2]. ПГЕ2 и простациклин (ПГ12), которые вырабатываются при локальном воспалении, усиливают передачу болевого сигнала периферическими и центральными нейронами. ПГЕ2, образующийся в венулах мозга, при системном воспалении проникает через гематоэнцефалический барьер и воздействует на нейроны медиального преоптического ядра, индуцируя лихорадку [3].

ПГ, которые вырабатываются при участии ЦОГ2, вызывают и другие центральные реакции на воспаление, включая сонливость и анорексию. Кроме того, содержащаяся в мозговой ткани ЦОГ2 может модулировать аффективный компонент боли [4]. В последнее время накапливаются данные, указывающие на участие воспалительного процесса в формировании аффективных расстройств, а продукты, которые синтезируются с участием ЦОГ2, могут играть роль в формировании тревоги и депрессии [5]. С наличием таких механизмов может быть связан благоприятный эффект, который был зафиксирован при назначении противовоспалительной терапии пациентам с психическими нарушениями [6].

Сниженный уровень ЦОГ2 в клетках, участвующих в развитии воспаления, НПВП обеспечивают снижение актив-

ности воспалительного процесса, которое сопровождается уменьшением боли и нормализацией температуры тела. Терапевтический эффект НПВП может быть также отчасти обусловлен их воздействием на метаболизм эндоканнабиоидов. ЦОГ2 способна окислять эндоканнабиоиды N-арахидонилэтаноламин (АЭА) и 2-арахидонилглицерол (2АГ), которые оказывают анальгетический, противовоспалительный и, возможно, анксиолитический эффект за счет связывания с рецепторами каннабиоидов и прямого взаимодействия с ионными каналами, участвующими в восприятии боли [7]. Окисление под влиянием ЦОГ2 является одним из метаболических процессов, которые блокируют биологическую активность АЭА и 2АГ, а простаноиды, образующиеся в результате деградации этих соединений, могут действовать как провоспалительные медиаторы. Снижение уровня ЦОГ2 способствует сохранению анальгетической активности эндоканнабиоидов за счет замедления их деградации. Оно также ведет к уменьшению концентрации провоспалительных простамидов.

Хотя поначалу ЦОГ2 рассматривалась лишь с точки зрения ее участия в развитии воспаления, она также обеспечивает выработку ПГ, поддерживающих нормальные физиологические процессы. Некоторые органы, включая сосуды, почки и мозг, экспрессируют ЦОГ2 в норме при отсутствии воспаления. Хотя ЦОГ1 и ЦОГ2 катализируют одни и те же ферментативные процессы, ЦОГ2 имеет более низкий порог активации и требует значительно меньшей концентрации арахидоновой кислоты для начала реакции [8]. Поэтому даже низкая базальная концентрация ЦОГ2, которая определяется в сосудах, достаточна для обеспечения эффективного синтеза ПГ.

Опосредованный ЦОГ2 синтез простациклина (ПГ12) является важным компонентом антитромботической защиты сосудистой стенки. Контролируемая ЦОГ2 выработка ПГ12 и ПГЕ2 имеет большое значение для регуляции почечной перфузии и артериального давления [9]. Снижение содержания этих факторов может стать причиной развития кардиоваскулярных нарушений, которые возникают при использовании селективных ЦОГ2 ингибиторов. ЦОГ2 также может играть роль в зависящей от обучения синаптической пластичности мозга [10]. Однако влияние НПВП на эту мозговую функцию пока не изучено.

С учетом многогранного характера процессов, контролируемых ЦОГ, ингибиторы этого фермента, которые назначаются для уменьшения боли, могут оказывать существенное влияние на многие функции организма. Если это побочное действие не будет компенсировано другими механизмами, которые не зависят от ЦОГ, оно может стать причиной развития неблагоприятных реакций (НР). Дополнительная нагрузка на эти механизмы, обусловленная заболеванием (например, сопутствующая артериальная гипертензия), факторами внешней среды (например, избыточное потребление соли) и генетическими особенностями, также может способствовать возникновению НР, например повышению артериального давления.

Хотя НПВП различаются между собой по химическому составу, фармакокинетике и фармакодинамике, они обладают сходным терапевтическим действием и имеют общий профиль НР. Одной из наиболее значимых проблем, ограничивающих возможности применения НПВП, является их нежелательное действие на ЖКТ. Необходимо также помнить о кардиоваскулярной токсичности, возможности аллергических реакций, НР со стороны почек и печени. На сегодняшний день риск НР является ключевым фактором, определяющим выбор НПВП в каждом конкретном случае [11]. Так, побочное действие НПВП на ЖКТ связано в первую очередь с подавлением активности ЦОГ1, обладающей гастропротективными свойствами.

Поэтому одной из наиболее эффективных мер, направленных на профилактику нарушений со стороны ЖКТ, стало создание препаратов, которые избирательно подавляют активность ЦОГ2. Наибольшей избирательностью по отношению к ЦОГ2 обладают селективные ЦОГ2 ингибиторы, или коксибы. Использование таких препаратов в клинической практике позволяет существенно уменьшить риск осложнений со стороны ЖКТ, связанный с проведением анальгетической терапии. Поэтому появление коксибов было воспринято с большим энтузиазмом. Однако вскоре появились сообщения о повышении частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших коксибы, и это стало причиной значительного снижения интереса к данному классу препаратов. Позднее было показано, что повышение риска НР со стороны сердечно-сосудистой системы свойственно всем НПВП, как селективным, так и неселективным. В настоящее время считается, что степень такого риска может быть связана с особенностями каждого конкретного препарата [11]. Однако вопрос о кардиоваскулярной токсичности коксибов окончательно пока не решен [12].

Эксперты выделяют также НПВП с умеренно выраженной селективностью по отношению к ЦОГ2. Эти медикаменты существенно подавляют активность обоих изоферментов ЦОГ, но в большей степени воздействуют на

ЦОГ2, что обеспечивает их щадящее воздействие на ЖКТ. К числу таких препаратов относится, в частности, нимесулид (НМ, Нимесан, ООО «Шрея Лайф Саенсиз»). Он разработан незадолго до того, как был обнаружен фермент ЦОГ и доказана ключевая роль ПГ в развитии воспаления и формировании болевых ощущений. Исходной предпосылкой для создания НМ послужило предположение, что свободные радикалы могут играть заметную роль в развитии воспалительного процесса, и устранение этих соединений будет способствовать снижению активности воспаления.

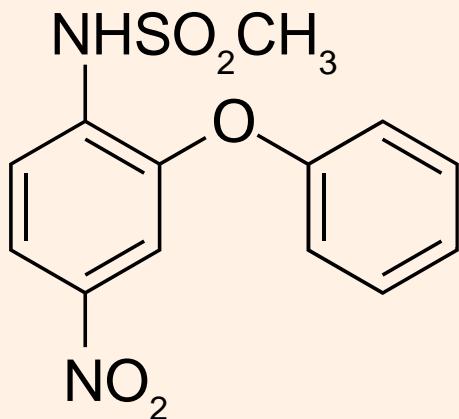
После серии неудачных экспериментов со фторсодержащими сульфонанилидами G. Moore *et al.* изменили структуру молекулы, внедрив в нее 4-нитрогруппу, чтобы обеспечить элиминацию кислородных радикалов (*рис. 1*). Полученный в итоге 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид показал оптимальные терапевтические свойства при сопоставлении с другими НПВП. Химическое название препарата стало основой его международного непатентованного названия: 4-НИТРО-2-ФЕНОКСИМЕТАН-СУЛЬФОНАНИЛИД, т. е. нимесулид. По химической структуре он относится к сульфонанилидам и является единственным представителем этой группы среди НПВП. Молекула НМ была лицензирована в 1980 г., а в 1985 г. препарат был впервые разрешен для клинического применения.

НМ быстро всасывается из ЖКТ. Его концентрация в плазме достигает максимума через 1–3 ч после приема, что обеспечивает быстрый обезболивающий эффект при различных заболеваниях. Все формы НМ для приема внутрь имеют эквивалентную и высокую биодоступность. Препарат также хорошо абсорбируется при его использовании в свечах и в виде геля [13]. НМ метаболизируется в печени с участием цитохрома Р450, в основном до 4-гидроксиметаболита (4-ОН-НМЕ), который имеет сходные с НМ фармакологические свойства, хотя и менее эффективен. Как и другие НПВП, НМ прочно связывается с белками плазмы. После приема НМ быстро проникает в синовиальную жидкость, что обеспечивает его высокую эффективность при болях, обусловленных заболеванием суставов.

Период полувыведения НМ колеблется в пределах от 2 до 5 ч для исходного препарата и от 3 до 9 ч для его основного метаболита 4-ОН-НМЕ. Это позволяет принимать НМ внутрь в дозе 100 мг дважды в день без накопления в организме. Скорость элиминации препарата не зависит от возраста и пола. Она также не уменьшается при наличии умеренно выраженного нарушения функции почек. НМ противопоказан при поражении печени. Не было выявлено существенного взаимодействия НМ с другими медикаментами, включая циметидин, варфарин, сахароснижающие средства, антациды, дигоксин, фуросемид, теофиллин.

В эксперименте было показано, что НМ способен подавлять различные патогенетические механизмы заболеваний опорно-двигательного аппарата [14]. Его терапевтический эффект обусловлен прежде всего воздействием на ЦОГ2, что приводит к снижению выработки ПГ,

Рисунок 1. Структурная формула нимесулида



особенно ПГЕ2. НМ принадлежит к числу препаратов, которые подавляют ЦОГ2 в 5–50 раз сильнее, чем ЦОГ1. Щадящее действие НМ на ЦОГ1 позволяет сохранить достаточную концентрацию простаноидов, обеспечивающих физиологическую защиту слизистой оболочки, и снизить частоту НР со стороны ЖКТ. Помимо синтеза ПГ, опосредованного ЦОГ2, НМ подавляет ряд других механизмов, участвующих в развитии воспалительного процесса.

НМ эффективно снижает высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. Он уменьшает содержание гидроксильных и супероксидных радикалов, а также выработку провоспалительных факторов полиморфно-ядерными лейкоцитами. НМ снижает активность фосфодиэстеразы IV, что ведет к повышению уровня внутриклеточного циклического аденоцимофосфата, который, в свою очередь, может подавлять выработку гистамина, лейкотриенов, провоспалительных цитокинов и высвобождение ферментов лейкоцитами. Под влиянием НМ уменьшается выработка фактора активации тромбоцитов. Препарат снижает уровень металлопротеиназ, которые вызывают деструкцию протеогликанов, коллагена и других компонентов суставного хряща. Он подавляет процессы апоптоза хондроцитов и других клеток соединительной ткани при остеоартрозе (OA). НМ уменьшает активность синтетазы оксида азота, снижая тем самым выработку оксида азота и пероксинитрита, ключевых медиаторов деструктивного и воспалительного процесса при артите. НМ также способен активировать глюкокортикоидные рецепторы, усиливая эффект эндогенных глюкокортикоидов.

Способность НМ воздействовать одновременно на многие звенья воспалительного процесса позволяет с успехом использовать его при различных заболеваниях, связанных с воспалением. НМ было посвящено более 200 клинических испытаний, в которых участвовало более 90 тыс. пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, сопровождавшимися болевым синдромом [15]. В этих работах было показано, что НМ позволяет существенно уменьшать боль, не уступая при этом по эффективности ни одному из НПВП, как селективным, так и неселективным. При назначении НМ внутрь по 100 мг дважды в день он эффективно подавлял хроническую боль у пациентов с OA, а также острую боль и боль при дисменорее.

На сегодняшний день OA является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов, поэтому НМ наиболее часто применяется для лечения таких пациентов. Воспаление играет большую роль в патогенезе OA. Развитие данного заболевания сопровождается увеличением синтеза ПГ, что во многом определяет формирование характерной для OA хронической боли. Снижая выработку ПГ за счет подавления активности ЦОГ2, НМ блокирует один из ключевых механизмов возникновения боли, что обеспечивает значительное клиническое улучшение.

НМ также может уменьшать боли, связанные с OA, за счет воздействия на механизм центральной сенситиза-

ции, которая связана с нарушением обработки болевых импульсов в задних рогах спинного мозга, подкорковых и корковых зонах головного мозга. При этом рецептивные зоны нейронов задних рогов расширяются, и области восприятия боли распространяются за пределы участка тканевого повреждения [16]. Воздействие медиаторов воспаления на ноцицепторы приводит к высвобождению из первичных афферентных нейронов проноцицептивных трансмиттеров, включая субстанцию Р, пептид, связанный с геном кальцитонина, динорфин, нейрокинин А, нейротрофины, мозговой нейротропный фактор, глутамат, окись азота и простагландины [17].

Диффузия таких медиаторов в спинной мозг способствует расширению зоны восприятия боли. Происходит снижение порога активации заднего рога и соседних нейронов. Одновременно повышается активность механизмов передачи болевых импульсов. Центральная сенситизация обычно бывает обратимой, однако хронические воспалительные заболевания могут индуцировать перестройку ноцицептивной системы, которая сопровождается стойкими изменениями ее реактивности. Эти механизмы способствуют трансформации острой боли в хроническую. Продукты, которые синтезируются с участием ЦОГ, принимают активное участие в формировании центральной сенситизации. На пресинаптическом уровне ПГЕ2 облегчает высвобождение нейротрансмиттера глутамата и нейропептидов, включая субстанцию Р и пептид, связанный с геном кальцитонина [18]. На постсинаптическом уровне ПГЕ2 сенсибилизирует нейроны заднего рога. По некоторым данным, простациклин и ПГД2 также могут способствовать развитию центральной сенситизации [19].

Кроме того, в некоторых работах было показано, что НМ может подавлять механизмы, определяющие прогрессирование дегенерации суставного хряща, лежащей в основе развития OA. D.H. Manicourt et al. оценивали динамику маркеров деградации суставного хряща в моче и сыворотке больных OA, получавших НМ в течение 28 дней [20]. На фоне проводимой терапии отмечались достоверное снижение уровня ММП3 и гиалуроновой кислоты в сыворотке, а также уменьшение содержания С-терминального телопептида коллагена II типа в моче. Сходные результаты получили W.C. Kullrich et al., которые назначали НМ при OA тазобедренных суставов [21]. Пациенты получали препарат по 100 мг дважды в день в течение 3 нед. За время наблюдения отмечалось достоверное снижение маркеров деградации суставного хряща (ММП3, ММП8 и олигомерного матриксного протеина хряща) в сыворотке, сопровождавшееся значительным уменьшением боли. Имеются также сообщения о способности НМ увеличивать синтез компонентов хрящевого матрикса и подавлять апоптоз хондроцитов, что также может благоприятно влиять на состояние хрящевой ткани больных OA [22].

В клинических испытаниях НМ обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение функционального статуса больных OA. Так, W. Kriegel et al. в двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и перено-

симость НМ и напроксена в лечении больных ОА коленных и тазобедренных суставов. 183 пациента получали НМ, 187 – напроксен [23]. После 6 и 12 мес. наблюдения оба препарата обеспечивали достоверное уменьшение боли. Существенных различий по эффективности между ними не отмечалось, но НМ реже вызывал НР со стороны ЖКТ. В. Omololu *et al.* сравнили результаты применения НМ и диклофенака у больных ОА коленных и тазобедренных суставов [24]. Авторы отмечают, что НМ обеспечивал более выраженный анальгетический эффект и реже, чем диклофенак, вызывал НР. J.A. Herrera *et al.* назначали больным ОА коленных суставов НМ или рофеококсиб. При этом НМ давал более быстрый обезболивающий эффект [25]. Кроме того, после 2, 3 и 30 дней лечения НМ обеспечивал более выраженное уменьшение боли. Через 30 дней после начала терапии динамика качества жизни у больных, получавших НМ, была более благоприятной.

НМ продемонстрировал хорошие результаты и в лечении воспалительных заболеваний суставов. Р.М. Балабанова и соавт. в течение 12 нед. наблюдали 52 больных ревматоидным артритом (РА), принимавших НМ [26]. На фоне данной терапии значительное улучшение отмечалось у 11 и улучшение – у 33 пациентов. Н.М. Марусенко и соавт. у 40 больных РА сравнивали эффективность и переносимость НМ и диклофенака [27]. При использовании НМ авторы наблюдали хороший эффект в 85%, при назначении диклофенака – в 55% случаев. НР были зафиксированы у 15% больных, получавших НМ, и у 45% пациентов, принимавших диклофенак. А.Е. Каратеев и соавт. в течение 4 нед. наблюдали 268 больных ранним РА, которые получали НМ в дозе 200 или 400 мг/сут или диклофенак по 100 или 200 мг/сут [28]. Эффективность обоих НПВП существенно не различалась. Они обеспечивали сопоставимую динамику боли и утренней скованности. В то же время язвы и множественные эрозии слизистой оболочки ЖКТ у пациентов, получавших диклофенак, встречались значительно чаще. Л.В. Сизова и соавт. наблюдали 80 больных РА, которые были разделены на две группы. У 40 пациентов проводилось лечение НМ в дозе 200 мг/сут, 40 других больных получали диклофенак по 200 мг/сут в течение 4 нед. [29]. На фоне лечения отмечалось существенное уменьшение артритов. Эффективность обоих препаратов была сопоставима. НР зафиксированы у 8 пациентов, получавших НМ, и у 11, принимавших диклофенак.

Возможность быстрого получения анальгетического эффекта при назначении НМ может представлять особый интерес для больных подагрическим артритом. Ф.М. Кудаева и соавт. в открытом рандомизированном исследовании наблюдали 90 пациентов с подагрическим артритом. 60 из них получали НМ по 100 мг два раза в день, 30 – диклофенак по 75 мг дважды в день [30]. У 6 больных существенное уменьшение боли было зафиксировано уже через 20 мин после приема НМ. Через 40 мин уменьшение боли отмечалось у 16, а через 1 ч – у 35 пациентов, тогда как через 1 ч после приема диклофенака боль уменьшилась у 4 больных. Семидневный прием НПВП купировал приступ артрита у 35 пациентов, при-

нимавших НМ, и у 4 больных, принимавших диклофенак. В.Г. Баркова и соавт. изучали эффективность НМ у 56 больных подагрическим артритом. Длительность лечения варьировалась в диапазоне от 2 нед. до 1 мес. Применение НМ позволяло существенно уменьшить выраженность артритов даже у тех пациентов, которые ранее получали без достаточного эффекта другие НПВП. НР были зафиксированы у 4 больных этой группы [31].

Медиаторы воспаления участвуют в формировании болевых ощущений при разных заболеваниях, включая те, которые по своей природе не относятся к числу воспалительных. Так, воспалительный процесс может играть роль в развитии клинической симптоматики, обусловленной грыжей диска с компрессией нервного корешка. В этом случае нейропатическая боль, ассоциированная с механическим сдавлением нервных структур образовавшимся грыжевым выпячиванием, часто сочетается с болью, которая индуцируется или усиливается сопутствующим воспалением [32]. У таких пациентов декомпрессия нерва может оказаться неэффективной, а противовоспалительная терапия способна уменьшить боль даже при сохраняющейся компрессии [33].

Центральная сенситизация может способствовать формированию хронической боли в нижней части спины. В эксперименте подавление активности нейрональной ЦОГ2 уменьшало центральную гиперчувствительность, индуцированную воспалительной болью. В клинической практике НПВП могут подавлять центральную сенситизацию опосредованно, за счет снижения активности периферического воспалительного процесса, который индуцирует центральную сенситизацию, а также непосредственно за счет подавления контролируемых ЦОГ ее механизмов в головном и спинном мозге, поскольку все НПВП проникают через гематоэнцефалический барьер.

Т. Pohjolainen *et al.* в течение 10 дней проводили лечение 104 пациентов с острой болью в нижней части спины [34]. Больные получали НМ по 100 мг 2 раза в день или ибuproфен по 600 мг 3 раза в день. В обеих группах на фоне проводимой терапии наблюдались достоверное уменьшение боли и улучшение функционального статуса больных. Значительно повышалась способность пациентов выполнять повседневные действия. После 10 дней лечения НМ обеспечивал достоверно более благоприятную динамику данных показателей, чем ибuproфен. НМ также более эффективно увеличивал подвижность позвоночника. Динамика интенсивности боли и скованности в обеих группах была сопоставима. НР наблюдались у 7 больных, получавших НМ (13%) и у 11 пациентов, принимавших ибuproфен (21%).

К.В. Illic *et al.* назначали НМ по 100 мг 2 раза в день в течение 20 дней 60 больным с болями в нижней части спины и ОА [35]. На фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение боли в нижней части спины и боли, связанной с ОА. Наблюдалась также существенная положительная динамика по результатам теста Ласега. После 20 дней лечения было зафиксировано достоверное уменьшение спазма паравертебральных мышц. За время наблюдения НМ не отменялся из-за НР. L.M. Konstantinovic

et al. использовали НМ для лечения 546 больных с острой болью в нижней части спины, связанной с радикулопатией [36]. Больные получали НМ по 200 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с физиолечением. Оба варианта терапии обеспечивали существенное уменьшение боли и улучшение функции позвоночника. Р.К. Шихкеримов анализировал результаты 10-дневного применения НМ у 54 пациентов с болями в нижней части спины [37]. НМ в дозе 200 мг/сут позволял купировать болевой синдром и существенно увеличить подвижность позвоночника.

НМ может быть использован и в лечении первичной дисменореи, поскольку ее развитие связано с изменением синтеза ПГ. В клинических испытаниях НМ получали более 1000 женщин с первичной дисменореей [15]. В этих работах было продемонстрировано выраженное анальгетическое действие НМ, который превосходил по эффективности плацебо и другие НПВП, включая диклофенак и напроксен. Обезболивающее действие НМ у этих пациенток было связано с его способностью модифицировать ключевые факторы возникновения боли при данном заболевании, включая внутриматочное давление и синтез ПГF2 α [38]. При этом НМ действовал значительно быстрее, чем другие НПВП. Отчетливое уменьшение боли отмечалось уже в течение первых 30 мин после приема НМ [39].

При изучении переносимости НМ было установлено, что пациенты, как правило, хорошо переносили данный препарат. По характеру возможных НР он не имел существенных отличий от других НПВП. Наиболее часто он вызывал НР со стороны ЖКТ. При этом серьезные НР, включая язвы, перфорацию и кровотечение, на фоне лечения НМ возникали значительно реже, чем при использовании других НПВП [40, 41]. Благоприятный профиль безопасности НМ определяется совокупностью его фармакологических и физико-химических свойств. В отличие от других НПВП, имеющих кислую реакцию, рРа НМ близка к нейтральной. Щадящему действию на слизистую оболочку ЖКТ способствуют также сохранение активности ЦОГ1, которая подавляется лишь в небольшой степени, контроль высвобождения гистамина и его действия на выработку кислоты, снижение уровня реактивных кислородных радикалов, которые вырабатываются при воспалении слизистой оболочки, индуцированном *Helicobacter pylori*.

А.Е. Каратеев и соавт. наблюдали 322 больных, которые в течение длительного времени (не менее 12 мес.) принимали НМ [42]. Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были выявлены у 13% больных. В большинстве случаев они не сопровождались четкой клинической симптоматикой. Авторы отмечают, что частота эндоскопических язв при использовании НМ была значительно ниже, чем при назначении других НПВП. Так, при обследовании 4931 пациента, регулярно принимавшего неселективные НПВП, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки были обнаружены в 18% случаев. J.R. Laporte et al. анализировали опыт

НИМЕСАН® 5 : 0 БОЛЬ



**ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР
ПРИ ВОСПАЛЕНИИ
И БОЛИ**



НИМЕСАН®

Нимесулид таблетки 100 мг №20

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риску, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией
обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»:
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25

 **SHREYA®**
LIFE SCIENCES
www.shreylife.com

* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз
** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347
от 03.04.2013

РЕКЛАМА
Подробную информацию смотрите в инструкции
к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов
здравоохранения

работы клиник Испании и Италии в многоцентровом исследовании [43]. В базу данных исследования была включена информация, которая охватывала 10 734 897 пациенто-лет. В этих стационарах было зафиксировано 2813 случаев ЖК-кровотечений. В контрольную группу вошли 7193 пациента без кровотечений. Общая частота ЖК-кровотечений для жителей старше 18 лет составила 401,4 на 1 млн. НМ вызывал кровотечения в ЖКТ значительно реже, чем кеторолак, декскетопрофен, мелоксикам и рофеококсиб.

В настоящее время, несмотря на успехи, достигнутые в лечении целого ряда хронических заболеваний, число больных, предъявляющих жалобы на стойкие скелетно-мышечные боли, постоянно растет, что обуславливает растущую потребность в анальгетиках. В большинстве случаев развитие стойкого болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата опосредовано действием воспалительных механизмов. Поэтому важную роль в лечении таких пациентов играют противовоспалительные средства, и особое место среди них занимают НПВП. Их число в аптечной сети довольно велико, что указывает на отсутствие единственного препарата, который был бы оптимальным для всех пациентов.

С 2013 г. в России зарегистрирован препарат Нимесан (ООО «Шрея Лайф Саенсиз», Индия). Доказанная эффективность и безопасность в сочетании с удобством формы (таблетки Нимесана имеют уникальную треугольную форму, риску, легко делятся) и доступностью цены позволяют рекомендовать НМ (Нимесан) к широкому клиническому применению в РФ.

Выбор НПВП в каждом конкретном случае может определяться индивидуальной восприимчивостью и риском возникновения побочных реакций. Возможности эффективного применения НПВП в значительной мере ограничиваются их нежелательным действием на ЖКТ. Вероятность возникновения осложнений со стороны ЖКТ существенно снижается при использовании НПВП, обладающих избирательностью по отношению к ЦОГ2, в частности НМ (Нимесана). Высокая биодоступность и комплексное действие на несколько ключевых механизмов воспаления позволяют получать при его применении быстрый и мощный анальгетический эффект. При этом НР со стороны ЖКТ возникают значительно реже, чем при использовании неселективных НПВП. Сочетание высокой эффективности с хорошей переносимостью определяет возможность широкого использования НМ (Нимесана) в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, в т. ч. у пожилых пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Zhu K, Devine A, Dick IM, Prince RL. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007 Aug 15, 32(18): 2012-2018.
- Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S & Sugimoto Y. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica et biophysica acta*, 2015, 1851: 414-421.
- Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, Saper CB. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nat Neurosci*, 2007 Sep, 10(9): 1131-1133.
- Singh AK, Zajdel J, Mirrakshian E, Almoosawi N, Frisch I, Klawonn AM, Jaarola M, Fritz M, Engblom D. Prostaglandin-mediated inhibition of serotonin signaling controls the affective component of inflammatory pain. *J Clin Invest*, 2017 Apr 3, 127(4): 1370-1374. doi: 10.1172/JCI90678.
- O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, Hughes BM, McCrohan A, Kelleher C, O'Farrelly C, Malone KM. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 2013 Apr, 30(4): 307-314. doi: 10.1002/da.22087
- Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, Oliveira J, Le Guen E, Marlinge E, Tamouza R, Leboyer M. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatrica Scand*, 2014 Mar, 129(3): 163-179. doi: 10.1111/acps.12211.
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*, 2015 May, 36(5): 277-296. doi: 10.1016/j.tips.2015.02.008.
- Dong L, Zou H, Yuan C, Hong YH, Kuklev DV, Smith WL. Different Fatty Acids Compete with Arachidonic Acid for Binding to the Allosteric or Catalytic Subunits of Cyclooxygenases to Regulate Prostanoid Synthesis. *The Journal of biological chemistry*, 2016, 291: 4069-4078.
- Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, Breyer RM, Redha R, Morrow JD, Breyer MD. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest*, 2002 Jul, 110(1): 61-69.
- Hewett SJ, Bell SC, Hewett JA. Contributions of cyclooxygenase-2 to neuroplasticity and neuropathology of the central nervous system. *Pharmacology & therapeutics*, 2006, 112: 335-357.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, (1): 4-23.
- Олонин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском. *Научно-практическая ревматология*, 2017, 55(3): 321-323.
- Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharmacokinet*, 1998 Oct, 35(4): 247-274.
- Bennett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother*, 2000 Jan, 1(2): 277-286.
- Bianchi M, Ehrlich GE, Faccinetti F et al. Clinical applications of nimesulide in pain, arthritic conditions and fever. In: Rainford KD, editor. *Nimesulide. Actions and uses*. Basel: Birkhäuser, 2005: 245-313.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 2009, 10: 895-926.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, 139: 267-284.
- Nicol GD, Klingberg DK, Vasko MR. Prostaglandin E2 increases calcium conductance and stimulates release of substance P in avian sensory neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 1992, 12: 1917-1927.
- Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 2013, 104-105: 58-66.
- Mancourt DH, Bevilacqua M, Righini V, Famaey JP, Devogelaer P. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metal-

- loproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drugs R D*, 2005, 6(5): 261-271.
21. Kultich WC, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl*, 2002 Jul, (128): 24-29.
22. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*, 2002 Jun, 26(3): 139-142.
23. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, Lehnhardt K, Macciocchi A, Moresino C, Pawlowski C. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*, 2001 Oct, 55(8): 510-514.
24. Omololu B, Alonge TO, Ogundade SO, Aduroja OO. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints. *West Afr J Med*, 2005 Apr-Jun, 24(2): 128-133.
25. Herrera JA, González M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Am J Ther*, 2003 Nov-Dec, 10(6): 468-472.
26. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артите. *Фармакета*, 2004, 7: 55-58.
27. Марусенко И.М., Везикова Н.Н., Игнатьев В.К. Разумный выбор НПВП при сочетанной патологии: заболеваниях суставов и гипертонической болезни. *Лечящий врач*, 2004, 02.
28. Карапеев А.Е., Карапеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ*, 2006, 16: 24-29.
29. Сизова Л.В., Багирова Г.Г., Чернышева Т.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности диклофенака и нимесулида у больных ранним ревматоидным артритом. *Клиническая медицина*, 2009, 10: 62-66.
30. Кудаева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артите. *Терапевтический архив*, 2007, 5: 35-40.
31. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесулида при подагрическом артите. *Терапевтический архив*, 2003, 5: 60-64.
32. Sacerdote P et al. Cytokine modulation is necessary for efficacious treatment of experimental neuropathic pain. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on Neuro Immune Pharmacology*, 2013, 8: 202-211.
33. Peul WC et al. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *The New England journal of medicine*, 2007, 356: 2245-2256.
34. 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 (Phila Pa 1976)*, 2000 Jun 15, 25(12): 1579-1585.
35. Illic KV, Seifik-Bukilica M, Jankovic S, Vujsasinovic-Stupar N. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis. *Reumatismo*, 2009 Jan-Mar, 61(1): 27-33.
36. Konstantinovic LM, Kanjuh ZM, Milovanovic AN, Cutovic MR, Djurovic AG, Savic VG, Dragin AS, Milovanovic ND. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg*, 2010 Aug, 28(4): 553-560. doi: 10.1089/pho.2009.2576.
37. Шиххеримов Р.К. Применение нимесулида в терапии острой боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(5): 28-32. doi: 10.17116/jneuro20161165128-32.
38. Pulkkinen MO. Is there a rationale for the use of nimesulide in the treatment of dysmenorrhea? *Drugs Today*, 2001, 37(Suppl B): 31-38.
39. Facchinetto F, Piccinini F, Sgarbi L et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind study versus diclofenac. *Drugs Today*, 2001, 37(Suppl B): 39-45.
40. Bjarnason I, Bissoli F, Conforti A et al. Adverse reactions and their mechanisms from nimesulide. In: Rainsford KD, editor. *Nimesulide. Actions and uses*. Basel: Birkhäuser, 2005: 315-415.
41. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastro-intestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut*, 2001, 48: 339-346.
42. Карапеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ*, 2009, 17, 21: 1466-1471.
43. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*, 2004, 27(6): 411-420.

Амбулаторная хирургия

СТАЦИОНАРНО ЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличает
четкая практическая
направленность и
наглядность в описании
новых (рациональных)
методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.asurgery.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Статья посвящена возможностям применения современных нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Представлен обзор исследований клинической эффективности и безопасности мелоксикама у пациентов ревматологического профиля.

Ключевые слова: остеоартроз, ревматоидный артрит, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам.

L.N. DENISOV, MD, Nasonova Research Institute of Reumatology, Moscow

REASONABLE THERAPY OF PAIN SYNDROMES OF DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

The article concentrates on the possibilities of using modern non-steroidal anti-inflammatory drugs to treat diseases of the musculoskeletal system. It presents the review of studies of clinical efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatologic profile.

Keywords: *osteoarthritis, rheumatoid arthritis, pain syndrome, non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam.*

В связи с широкой распространенностью болезней костно-мышечной системы проблема их ранней диагностики и разработка рациональных методов лечения является чрезвычайно актуальной.

На поликлиническом приеме от 40 до 70% пациентов обращаются с жалобами на боль, причем наиболее распространенной является боль в спине. В зависимости от причин возникновения болей в спине их разделяют на специфические и неспецифические, последние составляют 90% случаев [1]. Источниками болевой импульсации при болях в спине являются:

- Мышцы, связки, фасции.
 - Нервы, спинномозговые ганглии.
 - Фасеточные суставы.
 - Межпозвонковые диски, твердая мозговая оболочка.
- Первичная боль в спине связана с дегенеративными изменениями позвоночных структур и возможной обусловленной соматической или онкологической патологией. Потенциально опасными причинами болей в спине являются и ревматические заболевания:
- Остеоартроз.
 - Анкилозирующий спондилит.
 - Ревматоидный артрит.
 - Ревматическая полимиалгия.

Остеоартроз (OA) занимает лидирующее место среди всех заболеваний данной группы и как наиболее частая причина временной нетрудоспособности и инвалидности.

В среднем OA страдают 10% всего населения и почти половина всех пациентов в мире старше 50 лет.

Ревматоидный артрит (RA) – аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом с полиартрикулярным поражением и вовлечением внутренних органов. У больных RA отмечается ранняя инвалидизация и

уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией.

При всех вышеуказанных заболеваниях основным клиническим симптомом является боль. Факторами, повышающими риск у пациентов с хронической болью, являются длительная стимуляция симпатоадреналовой системы, приводящая к повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и склонности к тромбозам, ограничение активности, депрессия, нарушение сна, прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), способных вызывать потенциально жизнеугрожающие осложнения.

Эффективная симптоматическая терапия не только уменьшает выраженность боли и улучшает качество жизни, но и способствует увеличению продолжительности жизни пациентов. Поэтому искомой целью терапии болевого синдрома при различных заболеваниях является минимизация боли и улучшение качества жизни пациентов.

Однако добиться контроля над хронической болью непросто. Это обусловлено тем, что хроническая боль носит сложный, многокомпонентный механизм. При заболеваниях опорно-двигательного аппарата развитие боли связано с локальным воспалением, стойким напряжением мышц, повреждением связочного аппарата, нарушением биомеханики, дисфункцией ноцицептивной системы. В связи с этим только комплексный подход, основанный на комбинированном применении лекарств с различными фармакологическими эффектами и лекарственными формами (инъекции, таблетки, средства для локального применения), является перспективным.

Из фармацевтических методов лечения боли наиболее широко и эффективно применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые однозначно превосходят по эффективности анальгетики, такие как

парацетамол, а также и опиоиды, т. к. те и другие не обладают противовоспалительным действием. НПВП сочетают в себе анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее воздействие на основные симптомы, вызванные заболеваниями опорно-двигательного аппарата [2].

Основной фармацевтический эффект НПВП тесно связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2), который образуется клетками «воспалительного ответа» и отвечает за активный синтез простагландинов (ПГ), важнейших медиаторов боли. НПВП разделяются на две основные группы в зависимости от селективности по отношению к ЦОГ-2: неселективные (н-НПВП) и высоко-селективные – т. н. коксибы. Благодаря селективности отсутствует подавление другого фермента – ЦОГ-1, наличие которого необходимо для поддержания защитных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Блокада ЦОГ-1 приводит к повышенному риску развития угрожающей жизни патологии ЖКТ – т. н. НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии.

Препараты с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 занимают среднее положение между н-НПВП и коксибами, обладают меньшим риском осложнений со стороны ЖКТ, но также не приводят к нарастанию частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), поэтому могут рекомендоваться многим пациентам.

Более двадцати лет назад на фармацевтическом рынке появился умеренно селективный ЦОГ-2-ингибитор – мелоксикам, однако до настоящего времени он широко применяется во всех странах мира и остается весьма востребованным лекарственным средством среди группы НПВП. По своей эффективности мелоксикам не уступает другим НПВП при лечении болей в спине, люмбосакральной радикулопатии и наиболее распространенных ревматических заболеваний – ОА, РА, анкилозирующем спондилите (АС) и др. Мелоксикам отличает хорошая переносимость, значительно меньшее число осложнений со стороны ЖКТ в сравнении с н-НПВП. Это подтверждают результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований.

Проведение рандомизированного сравнительного исследования по изучению эффективности в/венного введения мелоксикама в одной группе и диклофенака в другой с последующим переходом на таблетированную форму показало, что инъекционное введение мелоксикама приводит к более быстрому анальгетическому эффекту (через 30 мин) по сравнению с диклофенаком (через 60 мин). Снижение болевого синдрома, связанного с двигательной активностью, было значительно через 30 мин после введения первой дозы мелоксикама, чем у диклофенака. По оценке врача ($p < 0,02$) и пациента ($p < 0,01$), по общей глобальной шкале мелоксикам был более эффективен [3].

Также имеется успешный опыт применения мелоксикама при острой люмбалгии в различных лекарственных формах – в/м и перорально, что приводило к стойкому анальгетическому эффекту [4].

Аналогичные данные приводит Borghi B, Aurin L, White PF, et al. Также показан длительно продолжающийся эффект мелоксикама, вводимого периартикулярно у больных с болями в нижней части спины и ишиасе [5].

Об эффективности мелоксикама при синдроме болей в нижней части спины приводят данные и отечественные авторы [6].

Проведение клинических исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность двух лекарственных форм мелоксикама у 346 пациентов РА, подтвердило достоверное лечебное действие инъекционной формы при анализе таких параметров, как время наступления анальгетического действия, степень уменьшения продолжительности утренней скованности и общая оценка результатов терапии [7].

При сопоставлении мелоксикама и пироксикама, примененных в течение 7 дней в/м 95 больным РА и 116 пациентам с ОА, в обеих группах установлено достоверное превосходство мелоксикама при анализе эффективности. На фоне терапии мелоксикама повышения креатинфосфокиназы (КФК) не было выявлено. Уровень КФК в плазме является индикатором повреждения скелетных мышц и отражает местную переносимость препаратов, вводимых внутримышечно [8].

В Институте ревматологии впервые была оценена т.н. «ступенчатая терапия» мелоксикама у больных ОА и РА. Назначение мелоксикама проводилось в два этапа: 15 мг (1,5 мл) в/м в течение 3 дней, затем 15 мг однократно регос в течение 20 дней. Обязательными критериями включения являлись наличие обострения болевого синдрома и его интенсивность не менее 5 баллов (по 10-балльной шкале). Аналгетический и противовоспалительный эффекты проявлялись очень быстро, уже в первый день в/м введения мелоксикама, что приводило к улучшению функциональной активности больных. Боль в покое, боль при движении после завершения терапии снизилась с $6,13 \pm 0,22$ и $6,66 \pm 0,26$ до $1,36 \pm 0,15$ и $1,4 \pm 0,18$ ($p < 0,0001$) соответственно. Функциональная активность с $5,16 \pm 0,26$ до $1,36 \pm 0,22$ ($p < 0,001$), признаки воспаления (синовит) с $4,4 \pm 0,24$ до $0,8 \pm 0,14$ ($p < 0,001$). По завершении полного курса «ступенчатой терапии» 89,9% больных оценили эффект лечения мелоксикама как «очень хороший» и «хороший», 10,1% – как «удовлетворительный».

При сопоставлении эффективности и переносимости мелоксикама и предшествующей терапии НПВП 57% пациентов оценили лечение мелоксикамом как более эффективное, а 74% больных – как более безопасное [9].

В открытом рандомизированном 18-месячном проспективном параллельном исследовании участвовали 80 пациентов с ОА коленных суставов. Пациенты были разделены на 4 группы: I – ежедневный прием ацетаминофена 2 г/сут; II – глюкозамин сульфат (ГС) по стандартной схеме; III – хондроитин сульфат (ХС) – по стандартной схеме; IV – мелоксикам ежедневно 15 мг/сут. Уже к 4-й неделе лечения симптоматическое улучшение отмечалось во всех группах, однако эффект был достигнут на фоне приема мелоксикама, который обеспечивал отчетливое улучшение у всех больных. Суммарная эффективность мелоксикама по критериям OMERACT-OARSI и динамика индексов WOMAC и LESQUENE также была максимальной. В группе ацетаминофена, ГС и ХС не ответили на терапию 20, 10 и 15% больных соответственно [10].

Мелоксикам отличает хорошая переносимость, значительно меньшее число осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в сравнении с н-НПВП. Это подтверждают результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований.

В исследовании MELISSA на популяции в 9 323 пациента мелоксикам в дозе 7,5 мг сравнивался с диклофенаком в дозе 100 мг/сут. Общее число побочных эффектов со стороны ЖКТ было достоверно меньше на мелоксикаме – 13,3%, чем на диклофенаке – 18,7%. Число эпизодов отмены препарата из-за побочных явлений у больных, принимавших мелоксикам, было в 2 раза меньше: 3%, диклофенак – 6,1% ($p < 0,001$) [11].

Убедительное преимущество мелоксикама в сравнении с пироксикамом в дозе 20 мг было показано в исследовании SELECT на 8 656 пациентах. Серьезные ЖКТ-осложнения в группе мелоксикама возникли у 7, в группе пироксикама у 16 ($p < 0,05$). Также чаще отмечались эпизоды отмены терапии из-за диспепсии у больных на пироксикаме – 15,4% по сравнению с мелоксикамом – 10,3% ($p < 0,001$) [12].

Большой интерес представляет работа отечественных авторов, которые провели ретроспективный анализ развития язв желудка или двенадцатиперстной кишки у пациентов, находившихся в 2002–2005 гг. на стационарном лечении в клинике Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. В исследуемые группы включались пациенты, которым была проведена эзофагогастродуоденоскопия по разным причинам. 425 получали мелоксикам и 2 428 – диклофенак. Язвы возникали реже на фоне приема мелоксикама, включая лиц, которые имели язвенный анамнез [13].

А.Е. Каратеев и соавт. опубликовали результаты исследования по влиянию мелоксикама и диклофенака на состояние тонкой кишки у 15 больных АС, которые принимали НПВП в высоких дозах в течение длительного периода времени. Известно, что пациенты АС имеют повышенный риск развития патологии тонкой кишки, т. к. доказана взаимосвязь между хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и развитием серонегативных спондилитов. Изменения слизистой оболочки тонкой кишки – признаки воспаления, геморрагии, эрозии и язвы встречались с одинаковой частотой на фоне приема обоих препаратов. Тогда как среднее число эрозий было достоверно меньше у получавших мелоксикам по сравнению с диклофенаком: $6,2 \pm 4,7$ и $9,4 \pm 7,3$ соответственно [14].

В ряде научных исследований также было показано, что риск развития осложнений со стороны ССС на мелоксикаме значительно ниже, чем на диклофенаке, эторикоксибе и особенно на нимесулиде, но несколько больше у пациентов, принимающих напроксен [15, 16].

Мелоксикам также не обладает негативным взаимодействием с низкими дозами аспирина и не снижает его антитромбоцитарного эффекта. У пациентов, получающих препарат в комбинации с аспирином, риск развития инфаркта миокарда был значительно ниже в сравнении с пациентами, принимавшими только мелоксикам [17].

Достоинствами мелоксикама являются практически отсутствие гепатотоксического осложнения и редкое раз-

вление аллергических реакций, что подтверждается данными американских коллег [18, 19].

На основании результатов многочисленных клинических исследований по изучению эффективности и переносимости мелоксикама при различных нозологических формах подтвержден его высокий терапевтический потенциал и широкое применение в реальной клинической практике.

Одним из относительно новых и высококачественных генериков мелоксикама является Амелотекс, который представлен в четырех формах: инъекционная, суппозитории ректальные, таблетированная и гель для местного применения, которые широко назначаются пациентам с патологией опорно-двигательного аппарата.

В.А. Широков и соавт. провели сравнительное изучение эффективности Амелотекса и оригинального мелоксикама в инъекционной форме при миофасциальном болевом синдроме. Вводились инъекции в т.н. «триггерные точки» в течение 3 дней по 15 мг (1,5 мл) с дополнительным переводом на пероральный прием в дозе 15 мг в течение 20 дней. Согласно полученным данным, Амелотекс не уступал оригинальному препарату по выраженности обезболивающего действия и скорости его наступления [20].

В открытое рандомизированное исследование Амелотекса были включены 20 пациентов с пирофосфатной артропатией (ПФА). У 11 пациентов диагностировали ОА с кристаллами пирофосфатов (ПФК), у 5 – острый артрит и у 4 – хронический. Больных с бессимптомной формой заболевания в исследование не включали. Амелотекс назначали в дозе 15 мг (1,5 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 5 дней, затем внутрь в дозе 7,5 мг 1 раз в день в течение 20 дней. Определялся уровень боли по шкале ВАШ и функциональный индекс WOMAC.

На момент завершения исследования эффективность препарата оценивали как хорошую – 12 баллов, удовлетворительную – 6. За время применения препарата ни у одного больного не отмечено усиления боли в суставах. У всех 5 мужчин с ПФА острый приступ артрита был купирован в течение 10 дней, причем у 4 из них уже в первые 5 дней терапии.

У всех 11 больных с ПФА с ОА с наличием ПФК уменьшилась выраженность боли по ВАШ при движении и в покое ($p < 0,01$), снизился суммарный индекс WOMAC ($p < 0,001$). Самостоятельной отмены препарата из-за нежелательных реакций не зарегистрировано [21].

М.С. Елисеев, С.А. Владимиров также в открытом рандомизированном исследовании показали эффективность Амелотекса у 48 больных ОА с хроническим болевым синдромом. Препарат назначали в дозе 15 мг (1,54 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 5 дней, затем в дозе 7,5 мг 1 раз в день в течение 20 дней.

Динамика боли оценивалась по шкале ВАШ, использовались индексы функциональной активности (опросники WOMAC и Lequesne в баллах), функциональный индекс HAQ.

Во всех случаях отмечалось уменьшение выраженности боли по ВАШ при движении ($p < 0,0001$), в покое ($p < 0,0001$) снижение индекса WOMAC ($p < 0,0001$) и индекса LEQUESNE в баллах ($p < 0,0001$).

Одновременно уменьшилось среднее значение функционального индекса HAQ ($p < 0,0001$). Положительная динамика снижения перечисленных показателей наблюдалась после курса в/м введения препарата и сохранялась в дальнейшем при переходе на прием низкой дозы препарата внутрь. Переносимость Амелотекса после окончания исследования была хорошей у 32 больных, удовлетворительной у 8, неудовлетворительная у 1. Показатели функции почек, печени, гемодинамики, гемоглобина существенно не менялись ни в одном случае. Отмечалось стойкое снижение СОЭ после в/м курса терапии и сохранялось по завершении исследования [22].

Высокая противоболевая эффективность комбинированной терапии Амелотексом и Комплигамом В (в ампулах по 1,5 и 2 мл соответственно) показана при симптоматическом лечении болевого синдрома при радикулопатии и дорсалгии. Представлена схема терапии при шейной или поясничной радикулопатии – Амелотекс – ежедневно при выраженному болевому синдрому в/м по 15 мг/сут – 5 дней, далее с 6 по 15 день – в таблетках по 15 мг/сут. Комплигам В – внутримышечно по 2,0 мг/сутки в течение 15 дней. При такой схеме достигается быстрое снятие болевого синдрома и улучшение состояния больного [23, 24].

Несмотря на широкое применение НПВП в инъекционной и таблетированной форме в терапии боли при различных заболеваниях, интерес к применению локальных остается до настоящего времени высоким. Это подтверждается уникальной работой Massey N и соавт., которые проанализировали 47 рандомизированных клинических исследований с участием 3 455 больных, получавших НПВП в виде мази, геля, спрея и плацебо по поводу купирования острой боли при мышечно-скелетной патологии. В большинстве случаев лечение оказалось эффективным при незначительно выраженных побочных действиях в виде местных кожных реакций [25].

На фоне применения локальных форм НПВП удается уменьшить дозу принимаемых перорально препаратов, тем самым снизить частоту развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ и ССС [26].

В последние годы в практике ревматологов и неврологов успешно используется так называемая трансдермальная терапевтическая система с 54%-ным лидокаином как средство периферической алгезии при болях в нижней части спины, ОА и других состояниях. Метод относительно безопасен, местные нежелательные явления отмечены в 5–15% случаев [27].

Особый интерес вызвали лечебные пластыри, созданные на основе нанотехнологий, в частности Нанопласт форте, содержащий магнитный слой из редкоземельных металлов и нанопорошок – продуцтор длинноволнового инфракрасного излучения, обладающий аналгезирующим и миорелаксирующим действием. Частота достижения 50%-ного уменьшения боли (индекс WOMAC, раздел А) была выше в группе активного Нанопласт форме, чем в группе плацебо (35,2 и 16,7 соответственно, $p < 0,013$). Суммарный показатель боли по индексу WOMAC в основной группе также уменьшился статистически значимо: с 235,1 до 146,4 мм. По общей оценке эффективности пла-

стыря в основной группе у 82% пациентов отмечалось значительное улучшение. На фоне применения плацебо в 52% случаев эффекта от лечения не было [28].

Несмотря на использование метода трансдермальной локальной терапии, до настоящего времени наиболее широкое применение в клинической практике остается за лекарственными формами, в состав которых входят различные НПВП: диклофенак, ибuproфен, пироксикам, кетопрофен (в концентрации от 0,5 до 5%), и сравнительно недавно – мелоксикам в концентрации от 1 до 3%.

В таблице представлены препараты, используемые для местного применения в медицинской практике.

Публикации по сравнительной оценке анальгетического и противовоспалительного действия геля мелоксикама и гелей диклофенака и пироксикама на животных моделях и у человека показали, что мелоксикам, обладая крупными размерами молекул, был устойчив в биологических средах, обладает более глубоким проникновением в подлежащие ткани и может задерживаться в мягких тканях на долгий срок, обеспечивая длительный эффект, чему способствует более продолжительный период полувыведения [29, 30].

Аналогичные данные получены Национальным университетом им. В.Н. Каразина.

Изучена специфическая фармакологическая (противовоспалительная и анальгетическая активность препарата Амелотекс гель для наружного применения 1%, ЗАО «ФармФирма «СОТЕКС», Россия). В качестве препаратов сравнения использовали Вольтарен Эмульгель для наружного применения 1% («Новартис Консьюмер Хэлс СА», Швейцария) и Нимулид гель для наружного применения 1% («Панацея Биотек Лтд», Индия), зарегистрированные в России.

Двукратное накожное нанесение сравниваемых препаратов в суммарной дозе 200 мг геля/стопу крысам с каррагениновым воспалением стопы достоверно уменьшало отек и повышало порог болевой чувствительности воспаленной стопы крыс. Противовоспалительный эффект препарата Амелотекс гель 1% к 1 ч составил 30,5%, 3 ч – 22,3%, 5 ч – 15,8%. Эффекты препаратов Вольтарен Эмульгель 1% и Нимулид гель 1% развивались

Таблица. Перечень препаратов, используемых для локального применения в клинической практике

Название препарата	Активное вещество	Лекарственная форма
Диприлиф	Ментол 3% ибuprofen 5%	Гель
Финалгель	Пироксикам 0,5%	Гель
Фастум	Кетопрофен 2,5%	Гель
Вольтарен	Диклофенак 1%	Эмульгель
Долгит	Ибuproфен 4%	Крем, гель
Диклоран плюс	Диклофенак 1%. Метилсалцилат 10%, ментол 5%	Гель
Нимулид	Нимесулид 1%	Гель
Амелотекс	Мелоксикам 1%	Гель

медленнее и составляли соответственно 1 ч – 14,2% и 0%, к 3 ч – 38,6% и 28,5%, к 5 ч – 36,0% и 25,4%.

Анальгетический эффект препарата Амелотекс гель 1% к 3 ч составил 55,3%, снижаясь к 5 ч до 12,5%. Обезболивающее действие препаратов Вольтарен Эмульгель 1% и Нимулид гель 1% развивалось медленнее и составило к 3 ч 11,5% и 30,1%, к 5 ч – 19,8% и 32,3%. Суммарный анальгетический эффект препарата Амелотекс гель 1% (150,8) в 3,1 раза превышал эффект препарата Вольтарен Эмульгель 1% (438,6) и в 1,4 раза – препарата Нимулид гель 1% (107,6).

Аналогичные данные были получены при 9-дневном нанесении крысам с травматическим воспалением стопы в дозе 200 мг геля/стопу/сутки. Также выявлено противовоспалительное действие и достоверное снижение отека стопы уже на 2-е сутки.

Полученные результаты свидетельствовали, что противовоспалительная и анальгетическая активность препарата Амелотекс гель 1% для наружного применения в целом соответствовала активности препарата Вольтарен Эмульгель 1% для наружного применения и была выше, чем у Нимулид геля 1% для наружного применения. Отмечена более выраженная анальгетическая активность Амелотекс геля относительно обоих препаратов сравнения.

Сравнительную эффективность различных методик, включая локальные формы Амелотекс геля в комплекс-

ном лечении больных ОА коленных суставов, изучили ревматологи Новосибирского государственного медицинского университета.

В исследование были включены 40 больных в возрасте 45–59 лет с ОА коленных суставов, распределенных на 3 группы. В первую включены пациенты, которым лечебный комплекс был дополнен ультрафонографом с гелем Амелотекс, во второй группе проводились плацебо-процедуры ультразвуковой терапии; в третьей группе применялись аппликации геля на наиболее пораженные суставы. Локальное применение геля Амелотекс оказывало выраженное болеутоляющее действие в сочетании с улучшением двигательной активности (по индексу WOMAC) и пре-восходило по эффективности плацебо-группы. Особый эффект оказалось применение геля с ультрафонографом, где отмечено достоверное болеутоляющее действие ($p = 0,014$), улучшение функции пораженных суставов ($p < 0,05$) и психоэмоционального состояния ($p = 0,002$).

Таким образом, полученные результаты по изучению клинической эффективности и безопасности Амелотекса при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, а также наличие препарата в различных лекарственных формах (инъекции, суппозитории ректальные, таблетки, гель) позволяют существенно расширить возможность анальгетической терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Кукушкин М.Л. Алгоритм диагностики и лечения боли в спине. *РМЖ*, 2014, 6: 1-6.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г., Мороз Е.В., Тюрин В.П., Насонов Е.Л. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М.: ООО ИМА-ПРЕСС, 2013, 134 с.
- Colberg K, Hettich M, Sigmond R, et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbar pain. *Curr Med Res Opin*, 1996, 13: 363-377.
- Dreiser R, Le Pako J, Velicitat P, Lieu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomized, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001, 50(Suppl 1): 17-23.
- Borghi B, Aurin L, White PF, et al. Long-lasting beneficial effects of periradiculular injection of meloxicam for treating chronic low back pain and sciatica. *Minerva Anestesiol*, 2013, 79(4): 370-8.
- Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., и соавт. Опыт применения Мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP). *Тер. архив*, 1999, 11: 50-52.
- Combe B, Velicitat P, Garson N, et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*, 2001, 50(1): 10-16.
- Ghозлан Р, Benhard M, Velicitat P, et al. Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam: a comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Brit J Rheumat* 1996, 35(1): 51-5.
- Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Рубцов О.В. Новые возможности применения Мовалиса при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*, 2003, 4: 68-70.
- Цветкова Е.С., Ионинченок Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия артроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при артрозе коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*, 2015, (53) 1: 63-8.
- Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumat*, 1998, 37: 1142-7.
- Dequecker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibitory Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumat*, 1998, 37: 946-951.
- Каратеев А.Е. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*, 2006, 16: 28-33.
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тер. архив*, 2003, 5: 74-8.
- Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual non-steroidal antiinflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2013, 22: 559-570.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the rise of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*, 2006, 27(14): 1657-1663.
- Singh G, Graham D, Wang H, et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(Suppl II): 61(OPOO24 abst).
- Laine L, Goldkind L, Curtis S, et al. How common is diclofenac – associated injury. Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am. J. Gastrointestinal*, 2009, 104(2): 356-362.
- Ward K, Archambault R, Mersfelder T. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(3): 206-213.
- Широков В.А., Потатурко А.В., Гончаренко И.М. Безопасность и эффективность введения препарата Амелотекс® в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 47(5): 32-6.
- Елисеев М.С., Владимиров С.А. Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных пирофосфатной артрапатией. *Современная ревматология*, 2011, 3: 34-6.
- Елисеев М.С., Владимиров С.А. Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных гонартрозом. *Современная ревматология*, 2011, 2: 31-4.
- Гутянский О.Г. Применение препаратов Амелотекс и Комплигам В в поликлинической практике у больных с болевым синдромом в области спины. *РМЖ*, 2010, 18(8): 483-7.
- Гутянский О.Г. Клинические рекомендации по ведению пациентов с болевым синдромом в нижней части спины. *РМЖ*, 2013, 9: 417-421.
- Massey T, Derry S, Moore R, McQuay H. Topical NSAID for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2010, 6: CD007402.
- Денисов Л.Н. Современные подходы к локальной терапии ревматических заболеваний. *РМЖ. Неврология/ревматология*, 2013, 2: 32-5.
- Ананьева Л.П., Панасюк Е.Ю., Денисов Л.Н., Кузин А.В. Боли в нижней части спины в практике ревматологии, локальная терапия Версатисом. *Справочник поликлинического врача*, 2007, (9): 43-6.
- Цветкова Е.С., Денисов Л.Н. Новое направление локального лечения остеоартроза коленных суставов. *Клиницист*, 2014, 2: 50-4.
- Gupta SK, Bansal P, Bhardwaj RK, et al. Comparison of analgetic and antiinflammatory activity of meloxicam gel with diclofenac and piroxicam gel in animal models: pharmacokinetic parameters after topical application. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002, 15(2): 105-11.
- Ianthalaprapar R, Stagni G. Effect of penetration enhances on in vitro permeability of meloxicam gels. *Int J Pharm*, 2007, 1, 343(1-2): 26-33.



АМЕЛОТЕКС® ПЕРВЫЙ* В РОССИИ ГЕЛЬ С МЕЛОКСИКАМОМ



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ



* По данным Ежемесячного розничного аудита фармацевтического рынка России, проводимого ЗАО «Группа DSM» (DSM Group), по состоянию на 11.08.2016 г.

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ № ЛП-002479

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Н.В. ЧИЧАСОВА, д.м.н., профессор, Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

АЛФЛУТОП В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В статье обсуждаются экспериментальные данные, доказавшие способность Алфлутопа стимулировать пролиферацию и обновление хондроцитов, ингибировать *in vitro* внеклеточное высвобождение цитокина IL-6 и хемокина IL-8 по сравнению с контрольными клетками, ингибировать VEGF (проангиогенный фактор, биохимический проактивный фактор в деструктивных процессах OA), а также продемонстрировавшие наличие у Алфлутопа антиоксидантного действия. Приведены данные многочисленных клинических исследований (в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых), свидетельствующие о наличии у него выраженного анальгетического эффекта, развивающегося в первые недели применения у больных остеоартрозом, в том числе и с периартритами, остеохондрозом, с болями в спине различного генеза, а также о наличии противовоспалительного эффекта и позитивном влиянии на качество жизни больных остеоартрозом. На высоком доказательном уровне подтверждается структурно-модифицирующее действие Алфлутопа и его безопасность.

Ключевые слова: остеоартроз, цитокины, металлопротеазы, оксидативный стресс, Алфлутоп, клиническая эффективность.

N.V. CHICHASOVA, MD, Prof., Institute of Vocational Education, Sechenov First Moscow State Medical University
MODERN OSTEOARTHRITIS THERAPY: ALFLUTOP IN CLINICAL PRACTICE, EXPERIMENTAL AND CLINICAL DATA

The article discusses experimental data that demonstrated the ability of Aflutop to stimulate proliferation and regeneration of chondrocytes, to inhibit *in vitro* extracellular release of IL-6 cytokine and IL-8 chemokine compared to control cells, to inhibit VEGF, a proangiogenic factor, a biochemical proactive factor in destructive processes of OA, as well as the proven existence of the antioxidant activity of Aflutop. The data of numerous clinical studies (including the double blind placebo-controlled) show that it has an expressed analgesic effect, developing in the first weeks after administration in osteoarthritis patients, including with periarthritis, osteochondrosis, with back pain of different genesis, and the existence of the anti-inflammatory effect and a positive impact on the quality of life of osteoarthritis patients. At a high evidentiary level, the structural modifying effect of Aflutop and its safety is confirmed.

Keywords: osteoarthritis, cytokines, metalloproteases, oxidative stress, Aflutop, clinical effectiveness.

Остеоартроз (OA) – заболевание, поражающее значительную часть населения. Около 80% всех пациентов с заболеваниями суставов составляют именно больные OA [1, 2]. Многие годы считалось, что OA является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако патогенез OA намного сложнее. Существует большое количество факторов, влияющих на развитие и прогрессирование основных звеньев патогенеза OA: деструкция хряща, синовиальное воспаление, ригидность субхондральной кости. Рентгенологические признаки OA обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, частота и тех и других нарастает с возрастом. Например, в США до 70% населения в возрасте старше 65 лет имеют определенные рентгенологические признаки заболевания [3], клинические же симптомы OA в целом наблюдаются не более чем у 10–20% населения земного шара. Риск утраты трудоспособности в группе больных с гонартрозом сравним с таковым в группе больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других заболеваниях. Проблема OA актуальна и для нашей страны. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в рамках межрегиональной программы «Социальные и экономические последствия ревматических заболеваний» (скринингом было охвачено 76 136 человек в 12 регионах РФ), распространенность OA в России составила 13,3% [4].

Наиболее значимым клиническим проявлением OA является боль. Известно, что сокращение продолжительности жизни у пожилого контингента в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от наличия или отсутствия жизнеугрожающих заболеваний (ИБС, артериальной гипертензии и пр.) [5]. При оценке выживаемости 1 525 больных, из которых 370 страдали OA (24%), 246 – сердечно-сосудистыми болезнями (16%), а 109 имели сочетание OA и сердечно-сосудистых заболеваний, оказалось, что относительный риск (95% CI) 5-летней смертности больных OA, имевших интенсивность боли >40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), по сравнению с больными, имевшими боль <40 мм, был равен 4,2 (1,6–12) при отсутствии различий по возрасту и полу [5]. По данным обследования более 4000 больных, средний возраст которых составил $61,1 \pm 9,1$ года, симптоматический OA приводил к быстрому развитию деформаций коленных суставов: относительный риск развития деформаций в этой группе больных составил 8,9 (95% CI 3,1, 25,5) в сравнении с пациентами с гонартрозом, не имевшими боли, а только рентгенологические признаки OA [6]. Гонартроз является наиболее частой причиной нарушения ходьбы у пожилых людей [7, 8].

Таким образом, купирование (или уменьшение интенсивности) боли при OA становится центральной задачей в терапии этого заболевания, так как это не только приводит к улучшению качества жизни больного, но и влияет на ее

продолжительность. Несмотря на расхождения, имевшиеся до недавнего времени в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американского колледжа ревматологов (ACR), Международного общества по изучению OA (OARSI), все они предусматривают назначение препаратов с обезболивающим эффектом – парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9–11]. Но проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста осложняется наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (СС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12, 13]. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) имеет свои ограничения у больных, имеющих повышенный риск развития осложнений. Они должны применяться короткими курсами, хотя это не предохраняет от развития осложнения со стороны ЖКТ [14] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. Учитывая хондронегативное действие большинства неселективных НПВП (нсНПВП) на метаболизм суставного хряща [15, 16], предпочтительнее использовать селективные НПВП (сНПВП), но и это не всегда возможно при высоком риске СС-осложнений. Хотя влияние парацетамола на симптомы OA минимально (незначительное уменьшение боли, не установленное достоверно влияние на скованность и функцию), он широко применялся, так как считалось, что он безопасен и дешев. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и OA (ESCEO), проведя анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных OA [17], предложило алгоритм, в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих симптом-модифицирующих препаратов – SYSADOA (хондроитина сульфата, глюкозамина и внутрисуставного введения гиалуронатов). Эксперты ESCEO в данном алгоритме обозначили, что назначение медленнодействующих препаратов SYSADOA (хондропротекторов) должно осуществляться уже на первых этапах лечения OA, а назначение НПВП оставлено для больных с недостаточным симптом-модифицирующим действием SYSADOA. В этой редакции авторы, основываясь на данных по безопасности парацетамола, предлагали его как препарат, с которого также можно начинать обезболивание, но последний метаанализ [18] показал, что подавляющее большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценки его роли в лечении хронической боли продолжались не более 6 месяцев, а достоверный эффект зарегистрирован в 6-месячном исследовании только в отношении функции, но не боли [19]. В последнее время накопились данные о нежелательных явлениях (НЯ), связанных с применением парацетамола, сumмированные в систематическом обзоре [20] (в обзор включено 18 880 исследований, 665 889 пациентов, принимающих и не принимающих парацетамол). Установлено, что:

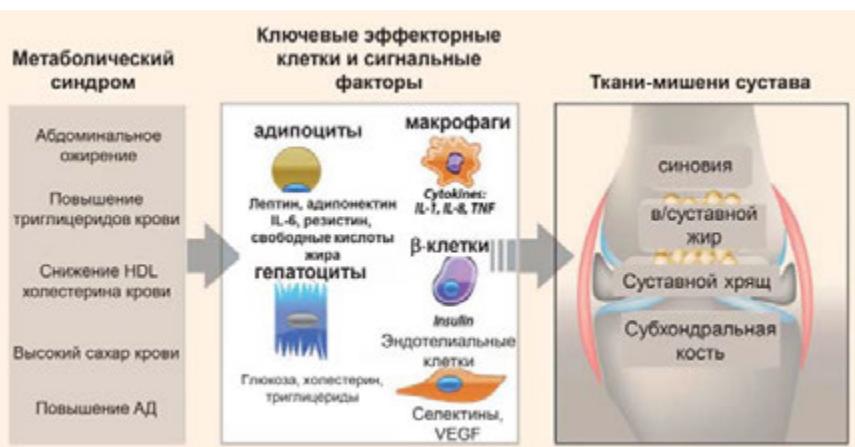
- 1) лечение парацетамолом в дозе > 3 г/с ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖКТ-перфораций, язв или кровотечения [HR = 1,20; 95% CI 1,03–1,40];
- 2) снижение функции почек у женщин при длительном употреблении или приеме > 3 г/с [OR = 2,04; 95% CI 1,28–3,24] связано со снижением клубочковой фильтрации > 30 мл/мин;
- 3) увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- 4) увеличение смертности.

Эти данные послужили поводом для разработки новой редакции алгоритма ведения больных OA ESCEO-2016 [21], согласно которой лечение OA следует начинать с SYSADOA, а парацетамол использовать непродолжительное время как анальгетик, если требуется.

Среди SYSADOA больше всего данных об эффективности хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА). Эти субстанции много лет с успехом используются в лечении OA. Наличие у них обезболивающего эффекта и безопасность применения показаны в многочисленных рандомизированных исследованиях (РКИ) и обобщены в систематических обзорах и метаанализах [22–26]. Аналгетическое действие ХС и ГА при пероральном приеме развивается медленно и реализуется через 3–4 месяца, позволяя уменьшить дозу НПВП или отменить их. Такой подход повышает безопасность лечения, что особенно важно в связи с высокой коморбидностью у больных OA [27], часто делающей терапию OA недостаточно эффективной [13, 28].

Инъекционная терапия позволяет достичь более быстрого обезболивающего эффекта, как это было показано в открытых исследованиях эффективности и безопасности Алфлутопа – инъекционного SYSADOA. Однако доказательная база инъекционных хондропротекторов отличается от таковой для пероральных препаратов. Далеко не все представители этой группы препаратов имеют твердую доказательную базу, включающую слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

Препарат Алфлутоп давно используется в лечении OA. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (≤ 50 кДа), свободные аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn). Хондроитинсульфаты (ХС) – самые распространенные гликозаминогликаны в организме человека; они содержатся в хряще, коже, сухожилиях, связках, артериях, роговице глаза. Хондроитинсульфаты являются важным составным компонентом агрекана – основного протеогликана хрящевого матрикса. В организме человека встречаются 2 вида ХС: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Они построены одинаковым образом, отличие касается положения сульфатной группы в молекуле N-ацетилгалактозамина и биологических свойств. Свойства натурального ХС могут варьироваться в достаточно широких пределах в зависимости от сырья, из которого он извлечен, что определяется различиями в строении ХС разного происхождения: активность и фармакологические свойства разных ХС определяются гетерогенностью их молекул, которая характеризуется разной степенью сульфатирования (количеством сульфатных групп), разным соотношением позиций сульфатных групп (4 и 6), разной величиной ионного заряда, разной

Рисунок 1. Регуляция воспаления при метаболическом синдроме

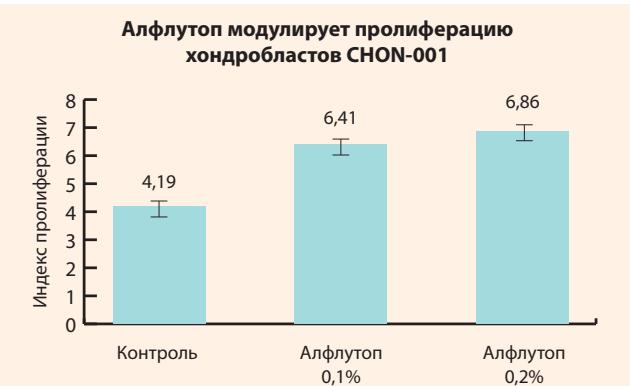
величиной молекулярной массы. ХС, полученный из морских организмов (морских рыб, акульего хряща и др.), отличается низким содержанием сульфатных групп в 4-м положении и высокой плотностью анионного заряда, который определяют сульфатные группы, а ХС, полученные синтетическим путем, характеризуются наличием три- и тетра-сульфатных групп, что никогда не встречается в ХС природного происхождения. Кератансульфаты (КС) – наиболее гетерогенные гликозаминогликаны; отличаются друг от друга по суммарному содержанию углеводов и распределению в разных тканях. КС I находится в роговице глаза. Кератансульфат II был обнаружен в хрящевой ткани, костях, межпозвоночных дисках. Кератансульфат II входит в состав агрекана и некоторых малых протеогликанов хрящевого матрикса. В отличие от других гликозаминогликанов, КС вместо гексуроновой кислоты содержат остаток галактозы. Дерматансульфат (ДС) содержится в тканях животных, особенно в коже, кровеносных сосудах, сердечных клапанах, в составе малых протеогликанов (бигликана и декорина) ДС содержится в межклеточном веществе хрящей, межпозвоночных дисков, менисков.

Получены новые данные о патогенезе ОА, которые свидетельствуют, что энзимы, участвующие в деградации хряща, относятся к семейству металлопротеиназ (ММР) и регулируются провоспалительными цитокинами; синовит различной интенсивности практически облигатно присутствует при ОА, и его интенсивность коррелирует с прогнозом [29, 30]; ожирение при ОА не только оказывает механическое воздействие на опорные суставы, но и играет роль в развитии ОА кистей [31]; наличие метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, сахарный диабет или инсулинорезистентность, повышение уровня холестерина и артериальная гипертензия) также является независимым фактором риска развития ОА [32], его прогрессирования и увеличения боли [33]. Многочисленные исследования подтверждают, что метаболические нарушения участвуют в регуляции воспаления при ОА [34], поскольку и лептины, и адипокины участвуют в патогенезе ОА, а инфрапателлярный жир является локальным паракринным медиатором суставного воспаления – источником растворимых медиа-

торов (цитокинов IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, интерферона- γ и фактора некроза опухоли; хемокинов, адипокинов, факторов роста, дериватов липидов, таких как арахидоновая кислота и простагландин E₂) (рис. 1) [35].

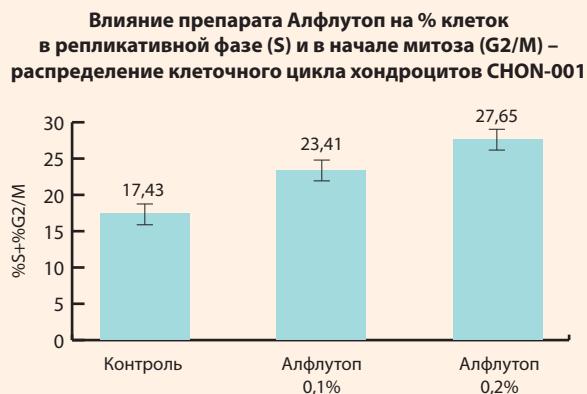
С учетом новых данных о патогенезе ОА целесообразно рассмотреть способность Алфлутопа влиять на некоторые медиаторы воспаления и деградации при ОА, а также стимулировать хондрогенез, что было показано в исследованиях *in vitro* [36, 37]. В качестве биологического материала и клеточной модели была выбрана стандартизированная линия нормальных человеческих хондроцитов CHON-001 для обеспечения повторя-

емости и воспроизводимости эффекта продукта. Определение пролиферации клеток посредством выделения последующих поколений было выполнено с использованием маркировки флуоресцентным красителем CFSE 1 μ M (карбоксифлуоресцеин диацетат сукцинимидил эстер) и с помощью анализа проточной цитометрии. Интенсивность флуоресценции уменьшается по мере удаления поколений от родительской популяции. Результаты оцениваются как индекс пролиферации или как вариация процента клеток в родительской популяции. Воздействие препарата Алфлутоп *in vitro* очевидно и подтверждается стимуляцией пролиферации (рис. 2) и обновления хондроцитов (рис. 3), поддержанием взаимосвязей между клетками и внеклеточным матриксом вследствие сверхэкспрессии интегринов $\alpha 2\beta 1$ и легкой модуляцией внеклеточного TGF β (рис. 4) в человеческих хондроцитах (CHON-001). Как показано на рисунке 2, Алфлутоп улучшает клеточный пролиферативный статус за счет увеличения пролиферации хондроцитов приблизительно на 50% по сравнению с контрольными клетками. Синтез ДНК усиливался на 47% по сравнению с контрольной клеткой, генерируя генетический субстрат для последующих репликативных фаз цикла деления [36]. Алфлутоп ингибировал *in vitro* вне-

Рисунок 2. Вариация индекса пролиферации*

* Индекс пролиферации отражает изменение процента клеток в родительской популяции.

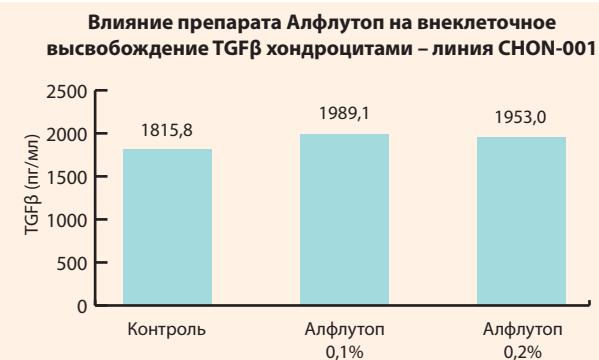
Рисунок 3. Распределение фаз клеточного цикла (%S+%G2/M)



клеточное высвобождение цитокина IL-6 на 16% по сравнению с контрольными клетками и хемокина IL-8 на 35% [37]. Также Алфлутоп ингибирировал на 56% VEGF, важный проангиогенный фактор, недавно отмеченный как биохимический проактивный фактор в деструктивных процессах ОА. Показано антиоксидантное действие Алфлутопа, что также имеет позитивное значение, так как известно, что оксид азота способен ингибирировать синтез макромолекул хряща, стимулировать активность MMP, увеличивать количество простагландинов и лейкотриенов, уменьшать выработку противовоспалительных цитокинов, способствовать апоптозу хондроцитов (рис. 5) [37, 38]. Эти данные с учетом основного механизма действия Алфлутопа – угнетения активности гиалуронидазы и увеличения синтеза гиалуроновой кислоты – объясняют его основные положительные эффекты, продемонстрированные в различных клинических исследованиях (в том числе и в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных).

Анальгетический и противовоспалительный эффекты, развивающиеся довольно быстро по окончании 4-недельного курса введения препарата внутримышечно (в/м) больным с коксартрозом или при комбинации в/м и внутрисуставного (в/с) введения больным с гонартрозом, продемонстрированы в открытом клиническом исследовании, где показано и последействие Алфлутопа в интервалах между курсами [39]. В этом исследовании противовоспалительное действие препарата подтверждено данными УЗИ (достоверное уменьшение толщины синовиальной оболочки). Устойчивость эффекта Алфлутопа при повторных курсах в течение нескольких лет показана в другом проспективном 5-летнем исследовании [40], при этом авторы отметили, что уже через 6 месяцев после первого курса терапии Алфлутопом была очевидна положительная динамика всех клинических показателей: выраженная боль по ВАШ в покое и при ходьбе снизилась от исходных значений $36,12 \pm 13,23$ до $20,55 \pm 8,45$ мм ($p < 0,01$). У 70% больных боли в суставе были купированы и у 30% уменьшились. Достоверно отличались от исходных значения функционального индекса Леккена, всех шкал индекса WOMAC (боли, скованности, функции; глобальный: исходно $168,65 \pm 54,13$, $45,74 \pm 12,44$, $564,72 \pm 148,75$,

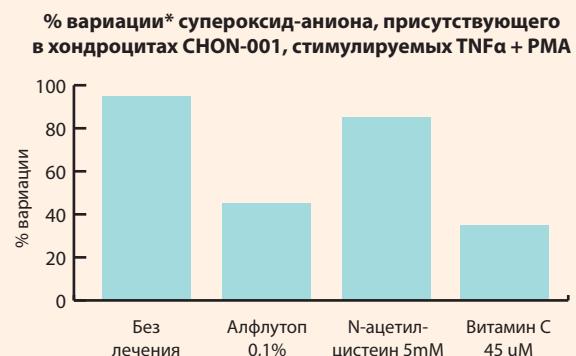
Рисунок 4. Внеклеточное высвобождение TGF β в клеточной линии CHON-001 при лечении препаратом Алфлутоп



$728,64 \pm 170,55$ мм), составив через 6 мес. после первого курса $5,12 \pm 3,44$ балла, $118,98 \pm 43,87$, $25,76 \pm 12,65$, $387,99 \pm 129,65$, $533,98 \pm 154,43$ мм соответственно ($p < 0,01$). Через 5 лет лечения Алфлутопом положительный эффект терапии по-прежнему сохранялся. В обоих исследованиях [39, 40] применение Алфлутопа позволило значительно уменьшить потребность в НПВП, так что примерно треть больных уже после 1–2 курсов смогли полностью отказаться от дополнительного приема НПВП, а около половины больных отметили уменьшение потребности в их приеме.

Анальгетический и противовоспалительный эффекты Алфлутопа зафиксированы при лечении больных с периартиритами [41]. Препарат вводили или только в/м ($n = 30$), или в/м и периартикулярно ($n = 16$), контрольная группа ($n = 22$) получала только НПВП и физиотерапию. В обеих группах больных, получавших Алфлутоп, отмечено существенное уменьшение боли в покое, при движении и при пальпации, снижение скованности и ограничения движения, а в контрольной группе только уменьшилась боль при пальпации. Аналогичные результаты получены в

Рисунок 5. Динамика содержания внутриклеточной перекиси водорода в хондроцитах человека – линия CHON-001, стимулированная TNF α +PMA, обработанная Алфлутопом, N-ацетил-цистеином и витамином С



* % вариации (среднее значение пробы канала флуоресценции/контрольной пробы канала флуоресценции)

другом открытом исследовании, включавшем больных с гонартрозом ($n = 14$) и поражением сухожильно-связочного аппарата [42]: было отмечено уменьшение боли в покое, при подъеме и спуске по лестнице, улучшение функции по опросникам Мак-Гила, Леккена, индексам, характеризующим поражение периартикулярных тканей, при введении Алфлутопа в область наиболее пораженных энтеозисов (5 инъекций по 2 мл) и далее в/м (до 20 введений по 1 мл).

Имеются данные об эффективности Алфлутопа при болях в спине [43–47], причем в одном из исследований препарат был назначен больным с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой [44] и не вызвал усугубления сопутствующей патологии. Все авторы отмечают быстрое развитие обезболивающего эффекта (через 1–2 недели), улучшение функциональных показателей, сохранение эффекта в течение месяца после окончания 3-недельного курса лечения (по 1 мл в/м ежедневно) [45].

Доказательная база эффективности Алфлутопа при поражении структур опорно-двигательного аппарата дополнена и проведением двойных слепых рандомизированных исследований.

Левин О.С. [48] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показал достоверное преимущество Алфлутопа при в/м (1 мл в течение 20 дней) и/или паравертебральном (по 0,25 мл в 4 точки (суммарно 1 мл) на уровне 2 смежных ПДС 2 раза в неделю 5 раз) введении в уменьшении боли при вертеброгенной лumbosialgии.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 90 больных гонартрозом за 2-летний период были оценены в сравнении с плацебо симптом-модифицирующие [49] и структурно-модифицирующие свойства Алфлутопа [50]. Больные были рандомизированы на 2 группы (по 45 человек), сопоставимые по демографическим и клиническим показателям (табл. 1). Пациенты группы 1 получали в/м инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячными интервалами (всего за 2 года 4 курса), пациенты группы 2 получали инъекции изотонического раствора NaCl по той же схеме. Дополнительно пациенты обеих групп получали по потребности 600–1200 мг/сут ибупрофена.

Применение Алфлутопа позволило значительно уменьшить потребность в НПВП, так что примерно треть больных уже после 1–2 курсов смогли полностью отказаться от дополнительного приема НПВП, а около половины больных отметили уменьшение потребности в их приеме

Симптом-модифицирующее действие [49] оценивалось по индексу OMERACT-OARSI, динамике трех шкал индекса WOMAC, EQ-5D [51], боли, общего состояния здоровья (ОСЗ) по ВАШ, по мнению пациента и врача об эффективности лечения. К концу исследования на фоне лечения Алфлутопом отмечено достоверно большее уменьшение

Таблица 1. Исходная характеристика больных, получавших Алфлутоп (группа 1) или раствор NaCl (группа 2)

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Пол (м/ж)	7/39	2/43	>0,05
Возраст (годы) (M ± SD)	62,8 ± 7,2	61,6 ± 8,9	>0,05
Длительность ОА (годы)	8,04 ± 4,3	10,1 ± 6,9	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	30,1 ± 5,2	29,2 ± 5,1	>0,05
Rg-стадия: 2 3	33 (73,3%) 12 (26,7%)	38 (84,4%) 7 (15,6%)	>0,05
WOMAC боль (ВАШ, мм)	213,8 ± 79,9	234,5 ± 90,8	>0,05
WOMAC скованность (ВАШ, мм)	83,0 ± 47,0	95,8 ± 38,8	>0,05
WOMAC функция (ВАШ, мм)	590,6 ± 313,8	723,1 ± 352,3	>0,05
WOMAC суммарно (ВАШ, мм)	1024,0 ± 409,6	1101,6 ± 440,9	>0,05
EQ-5D (балл)	0,56 ± 0,13	0,47 ± 0,22	>0,05
Общая оценка состояния пациентов (ВАШ, мм)	56,3 ± 14,4	56,1 ± 15,4	>0,05

боли ($p = 0,0003$), динамика скованности достоверно различалась между группами ($p < 0,001$ с учетом поправки на гомогенность Huynh-Feldt). Достоверное улучшение функции по WOMAC в группе Алфлутопа наблюдалось ко 2-му визиту ($p = 0,0013$, поправка Бонферрони). По суммарному индексу WOMAC к концу исследования также показаны достоверные преимущества Алфлутопа ($p = 0,030$) по сравнению с плацебо (с учетом поправки на гомогенность Huynh-Feldt). Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D показала достоверное улучшение в группе, получавшей Алфлутоп, к концу исследования ($p < 0,005$, поправка Бонферрони). В группе плацебо достоверного улучшения качества жизни не отмечено. Достоверное улучшение общего состояния больных при введении Алфлутопа отмечено к 4-му визиту ($p = 0,0091$, поправка Бонферрони). Ответ на терапию по индексу OMERACT-OARSI в группе Алфлутопа отмечен у 73% больных, в группе плацебо – у 40% (различия составляют 33% и по результатам теста χ^2 достоверны с $p = 0,001$, по результатам двустороннего точного теста Фишера достоверны с $p = 0,002$).

Зарегистрировано и уменьшение потребности в НПВП на фоне курсов Алфлутопа: 21% пациентов полностью отказались от НПВП и 79% уменьшили их суточную дозу. В группе плацебо только 23% больных уменьшили суточную дозу НПВП.

Оценка структурно-модифицирующего действия является сложной задачей. Ранее в 2-летнем открытом исследовании, включавшем 150 больных гонартрозом, получавших Алфлутоп, рентгенологическое прогрессирование было отмечено только у 30% пациентов [52]. В открытом исследовании профессора Н.И. Коршунова и соавт. [53] также отмечено позитивное воздействие Алфлутопа на суставной хрящ: при помощи МРТ выявлен несомненный рост высоты хряща, увеличение плотности хряща у ряда больных и даже факт визуализации хряща у больной с отсутствием его на

бедренной кости до начала лечения Алфлутопом, что может быть объяснено либо reparативными процессами, либо повышением гидрофильтности хряща.

При назначении Алфлутопа больным с ОА коленных и тазобедренных суставов и наличием клинических и эндоскопических признаков НПВП-гастропатии отмечалось не только достоверное уменьшение боли и параметров индекса WOMAC, улучшение функции суставов, но и сокращение сроков заживления эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки на 2-4 дня по сравнению с контрольной группой, получавшей трамадол

В качестве примера можно привести томограммы больного К. и больного Л. до лечения и через 12 мес. применения Алфлутопа внутрисуставно (2 раза в неделю, 6 инъекций), а затем ежедневно внутримышечно в течение трех недель [53]. На рисунке 6А (больной К.) до лечения виден очень слабый сигнал суставного хряща, местами практически отсутствующий, заметны субхондральные эрозии. После лечения отмечается появление сигнала средней интенсивности, отражающего восстановление его структуры. На рисунке 6Б (больной Л.) до лечения контуры суставного хряща размыты, в зоне мениска сигнал средней интенсивности, связанный с его суставной поверхностью, что свидетельствует о его разрыве, а также другие средненеинтенсив-

ные сигналы, свидетельствующие о накоплении мукополисахаридов и воды, что является проявлением его артрозной деградации. После лечения контуры хряща более четко очерчены, однородны, высота хряща увеличилась. Со стороны мениска видны сигналы меньшей интенсивности, что говорит о частичном восстановлении его структуры.

С учетом современных требований структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа был продемонстрирован в 2-годичном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [50] с проведением исходно и через 2 года рентгенографии коленных суставов, исследованием биохимических маркеров деградации хряща (CTX-II и COMP) исходно, через 3 месяца и в конце исследования. Для унифицированного положения рентгенологически исследуемого сустава использовалось дополнительное оборудование SinaFlexer для фиксации нижней конечности и исследуемого сустава в положении под углом в 20° (Schuss position). Снимки расшифровались слепым методом (относительно пациентов и препаратов). Динамика рентгенологических изменений определялась по балльной оценке медиальной щели коленного сустава, медиальным и латеральным остеофитам бедренной и большеберцовой кости, субхондральному остеосклерозу.

За период исследования отрицательная рентгенологическая динамика достоверно реже отмечалась при использовании Алфлутопа (табл. 2). Замедление сужения суставной щели регистрировалось у 42,5% принимавших Алфлутоп и у 11,8% пациентов группы плацебо

АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, ГР. Имаметдинова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177

BIOТЕННОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru



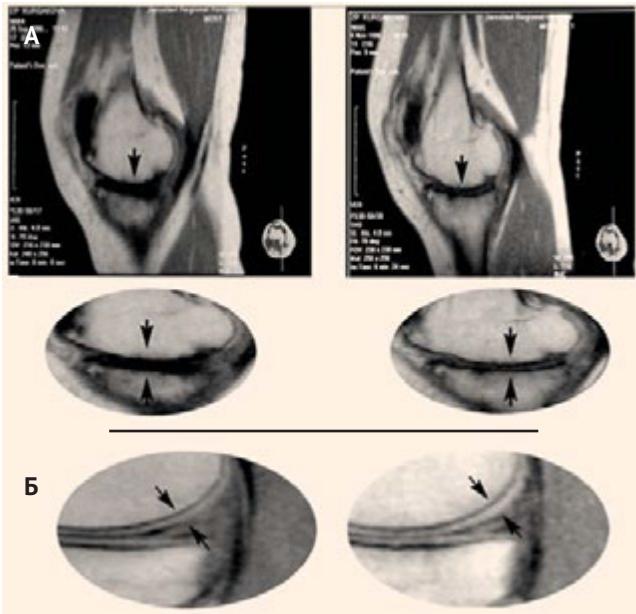
РУ П/Н 01221001



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Рисунок 6. Томограммы коленного сустава больного К. (А) и больного Л. (Б) до лечения Алфлутопом и спустя 12 месяцев



($p = 0,0003$, критерий Уилкоксона), увеличение размеров остеофитов отмечено у 27 и 72% пациентов соответственно (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости $p = 0,0078$, медиальные и латеральные остеофиты большеберцовой кости $p = 0,0001$ и $p = 0,0039$, критерий Уилкоксона). Нарастание субхондрального остеосклероза отмечено только в группе плацебо.

На фоне лечения Алфлутопом через 3 месяца от начала лечения отмечена тенденция к снижению СТХ-II (табл. 3), сохранявшаяся до конца исследования, в группе плацебо позитивной динамики этого показателя не было. При этом отмечено нарастание маркера СОМР в группе плацебо, что может свидетельствовать о прогрессировании ОА.

Рисунок 7. Динамика боли (А) и скованности (Б) (WOMAC, ВАШ, мм) на фоне Алфлутопа и плацебо

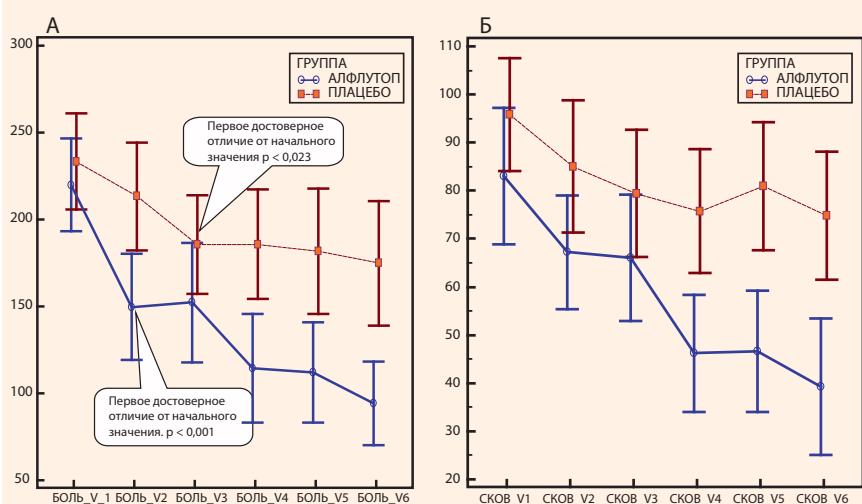


Таблица 2. Динамика рентгенологических изменений у больных, получавших Алфлутоп (группа 1) или раствор NaCl (группа 2)

	Без динамики	Отрицательная динамика
Группа 1 (n = 33)	31 (93,9%)	2 (6,1%)
Группа 2 (n = 37)	24 (61,6%)	15 (38,4%)

Таблица 3. Динамика маркеров деградации хряща у больных, получавших Алфлутоп (группа 1) или раствор NaCl (группа 2)

Группа	СТХ-II, нг/ммоль		СОМР, нг/ммоль	
	Исходно	Через 2 года	Исходно	Через 2 года
Группа 1 (n = 39)	5,6 ± 4,4	4,08 ± 3,1	1206,1 ± 448,8	1391 ± 605,4
Группа 2 (n = 38)	4,4 ± 2,97	4,6 ± 3,6	1397,6 ± 733,1	1674,5 ± 1008,9

Таким образом, структурно-модифицирующее действие Алфлутопа доказано в условиях 2-летнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного с учетом современных требований (использование фиксированного унифицированного положения исследуемого сустава при серии рентгенограмм, слепая оценка рентгенограмм).

Данные, полученные в экспериментальных и клинико-инструментальных исследованиях, позволяют говорить о наличии у Алфлутопа анальгетического, противовоспалительного, хондропротективного действия. Всеми авторами отмечается и хорошая переносимость препарата. Более того, при назначении Алфлутопа (по 1 мл в/м) больным с ОА коленных и тазобедренных суставов и наличием клинических и эндоскопических признаков НПВП-гастропатии [54]

отмечалось не только достоверное уменьшение боли и параметров индекса WOMAC, улучшение функции суставов, но и сокращение сроков заживления эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки на 2–4 дня по сравнению с контрольной группой, получавшей трамадол. Авторы считают, что данный эффект может быть обусловлен повышением в тканях за счет основного механизма действия Алфлутопа концентрации гиалуроновой кислоты, необходимой для эпителизации, а также восстановлением синтеза простагландинов E_2 и F_2a , сниженных при приеме НПВП. Возможно, у Алфлутопа имеются и другие эффекты, стимулирующие репаративные процессы, вопрос этот требует дополнительного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, 377: 2115-2126.
2. Dawson JLL, Linsell L, Zondervan K, et.al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study. *Arthr Rheum*, 2005, 53: 368-374.
3. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 2000, 27: 1513-1517.
4. Галушки Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*, 2009, 1: 11-17.
5. Pincus T, Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California.
6. White DK, Niu J, Zhang Y. Is symptomatic knee osteoarthritis a risk factor for a trajectory of fast decline in gait speed? Results from longitudinal cohort study. *Arthr Care Res*, 2013, 65: 187-194.
7. Ko SU, Simonsick EM, Husson LM, Ferrucci L. Sex-specific gait patterns of older adult with knee osteoarthritis: results from Baltimore longitudinal study of aging. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2011, 2011: 175763.
8. Sowers M, Jannausch ML, Cross M, et.al. Performance-based physical functioning in african-american and Caucasian women ad midlife: considering body composition, quadriceps strength, and knee osteoarthritis. *Am J Epidemiol*, 2006, 163: 950-958.
9. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1145-1155.
10. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et.al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 465-474 [review].
11. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et.al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage*, 2014, 22: 363-388.
12. Вертикин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *РМЖ*, 2008, 16(7): 33-37.
13. van Dijk GV, Veenhof C, Schelleviset S, et. al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008, 9: 95.
14. Helin-Salmivaara A, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterology*, 2007, 42: 923-932.
15. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronic acid in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*, 2000, 131: 1413-1421.
16. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *РМЖ*, 2005, 13(8): 539-542.
17. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier J-P, et.al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Sem Arthr Rheum*, 2014, 44: 252-263.
18. Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartilage*, 2010, 18(Suppl. 2): S250.
19. Herrero-Beaumont G, Ivrora JA, Del Carmen Trabado M, et.al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthr Rheum*, 2007, 56: 555-67.
20. Robert E, Nune VD, Buckner S, Latchem S. Paracetamol: not safe as e thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 552-559.
21. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et.al. A consensus statement on the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis - from evidence-based medicine to the real-life setting. *Sem Arthr Reum*, 2016, 45: S-S1.
22. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 3029-3035.
23. Wandell S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J*, 2010, 341: c4675.
24. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*, 2000, 283: 1469-1475.
25. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*, 2000, 27: 205-211.
26. Richy F, Bruyere O, Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1514-1522.
27. Dawson JLL, Linsell L, Zondervan K, et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study. *Arthr Rheum*, 2005, 53: 368-374.
28. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et.al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage*, 2014 Mar, 22(3): 363-88.
29. Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, et.al. Synovitis a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis: results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthr Cartilage*, 2005, 13: 361-367.
30. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6: 625-635.
31. Yasuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, et.al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 761-765.
32. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med*, 2009, 121: 9-20.
33. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 3177-3183.
34. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthr Rheum*, 2017, 69: 9-21.
35. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the intrapatellar fat pad. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): 225.
36. Olariu L, Pyatigorskaya N, Dumitriu B, et al. "In vitro" chondro-restorative capacity of Alflutop proved on chondrocytes cultures. *Rom Biotechnol Letters*, 2016, 22(6): 12047-12053.
37. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop modulates "in vitro" relevant mechanism of osteoarthritis pathology. *Academy of Romanian Scientist, Ann Series Biol Scientist*, 2017, 6(1): 82-99.
38. Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D et al. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *Arthr Rheum*, 1998, 41: 1266-1274.
39. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*, 2004, 3: 52-54.
40. Светлова М.С. Игнатьев В.К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клиническая мед.*, 2004, 82 (6): 52-55.
41. Зборовский А.Б., Фофанова Н.А., Деревянко Л.И. и др. Алфлутоп в лечении дегенеративных заболеваний суставов и околосуставных тканей. Тезисы Сибирской научно-практической конференции по актуальным вопросам фармакотерапии. Красноярск, 1997: 36-37.
42. Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаком поражения сухожильно-связочного аппарата. *Consilium Med*, 2006, 2: 59-61.
43. Ковалчук В.В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. *РМЖ*, 2014, 10: 777.
44. Мироненко Т.В., Борисенко В.В. Применение Алфлутопа при вертеброгенных болевых синдромах у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой. *Международный Неврол Журнал*, 2011, 1(39): 71-73.
45. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Аналгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. *Consilium Med*, 2010, 2: 26-29.
46. Левин О.С. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиальгии (открытое многоцентровое исследование). *Фарматека*, 2008, 6: 48-54.
47. Ходырев В.Н., Голиков Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-месячное исследование). *Научно-практическая неврология*, 2003, 3: 104.
48. Левин О.С. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной лumbosacralgia по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*, 2004, 4: 80-84.
49. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*, 2013, 51: 532-538.
50. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52: 174-177.
51. Амирджанова В.Н., Эрдес Ш.Ф. Валидизация русской версии общего опросника EUROOL-5D (EQ-5D). *Научно-практическая Ревматология*, 2007, 3: 69-76.
52. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующими артозом. *Клиническая мед.*, 1995, 3: 20-22.
53. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *РМЖ*, 2003, 11(23): 1320.
54. Дроздов В.Н., Коломеец Е.В. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*, 2005, 20: 125-128.

КОМБИНИРОВАННАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В статье рассмотрены этиологические факторы и патофизиологические механизмы развития и прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности. Приведены основные направления лечения этих больных, включая комбинированное назначение полимодальных препаратов, имеющих нейропротективное, метаболическое и сосудистое действие.

Ключевые слова: хроническая сосудистая мозговая недостаточность, церебральный кровоток, нейропротективная терапия.

M.Yu. MARTYNOV, MD, Prof., Associate of RAS, A.N. YASAMANOVA, MD, Prof., T.I. KOLESNIKOVA, PhD in medicine, I.A. SCHUKIN, PhD in medicine, A.P. GLUKHAREVA, V.I. CHUBYKIN, A.I. KOLTSOV, M.S. FIDLER

Pirogov Russian National Research Medical University Н.И. of the Ministry of Health of Russia

MULTIMODAL NEUROPROTECTIVE THERAPY OF COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

The article reviews the etiological factors and pathophysiological mechanisms by which the cerebral vascular insufficiency develops and advances. It presents the main directions in the treatment of such patients including the combined use of polymodal drugs with neuroprotective, metabolic and vascular effects.

Keywords: chronic cerebrovascular insufficiency, cerebral blood flow, neuroprotective therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидности в Российской Федерации. Для обозначения нарастающей недостаточности мозгового кровообращения используются разные термины: хроническая недостаточность мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая энцефалопатия, лакунарное состояние, сосудистая, мультиинфарктная деменция [1]. В большинстве случаев имеется определенная условность в разграничении острых и хронических форм сосудистой мозговой недостаточности, особенно у лиц старшего возраста. Медленное, прогрессирующее течение сосудистой мозговой недостаточности не исключает сопутствующих осложнений в виде преходящих и стойких нарушений мозгового кровообращения, которые приводят к углублению имевшихся ранее и появлению новых симптомов, что позволяет рассматривать острую и хроническую сосудистую недостаточность как звенья одного процесса – ишемической болезни головного мозга [2, 3].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

Основными этиологическими факторами хронической сосудистой мозговой недостаточности являются атеросклероз, гипертоническая болезнь и их сочетание. С возрастом, особенно у лиц старше 70 лет, увеличивается значение атеросклеротического поражения экстрак- и интракраниальных отделов магистральных артерий шеи

и головы, при этом роль играет не только выраженность стеноза, но и распространенность процесса в этом сосуде – тандемные (эшелонированные) стенозы или вовлечение других сосудистых бассейнов. Сосудистое поражение головного мозга часто является отражением системного поражения сосудистого русла. Согласно результатам ангиографических исследований достаточно часто выявляются сочетанные сосудистые изменения, когда в патологический процесс вовлекаются коронарные сосуды, артерии внутренних органов и нижних конечностей. Атеросклеротическое поражение может сочетаться с артериальной гипертензией, что способствует прогрессированию сосудистого поражения. Компенсаторная структурная перестройка церебральных сосудов, происходящая при артериальной гипертензии, предрасполагает к ишемии [4].

Другим важным фактором, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, является ишемическая болезнь сердца и инфаркты миокарда, которые приводят к снижению возможностей по поддержанию адекватной центральной (кардиальной) и церебральной гемодинамики [4]. Значение в развитии хронической сосудистой мозговой недостаточности имеют нарушения ритма сердца. Способствует поражению сосудистого русла сахарный диабет с развитием микро- и макроангиопатии. Он ускоряет атеросклеротический процесс и прогрессирование сосудистой патологии головного мозга. Одним из ключевых звеньев в развитии и прогрессировании хронической сосудистой мозговой недостаточности являются изменения в системе гемостаза. Отмечается активация

плазменного и тромбоцитарного звеньев, в результате чего происходит запуск целого ряда каскадных реакций, приводящих к нарастающей дисфункции эндотелия. Активация тромбоцитарного звена гемостаза, ухудшение деформационных свойств эритроцитов, усиление их агрегации, интенсификация процессов перекисного окисления липидов в форменных элементах крови может отмечаться уже на начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности [4]. Необходимо отметить значение сочетания врожденных особенностей строения сосудистого русла – гипо- или аплазий экстра- и интракраниальных магистральных артерий головы, сосудов виллизиева круга и возрастных изменений в шейном отделе позвоночника.

Основными этиологическими факторами хронической сосудистой мозговой недостаточности являются атеросклероз, гипертоническая болезнь и их сочетание

Определенное значение играет роль наследственной предрасположенности, злоупотреблений алкоголем, табакокурения, избыточной массы тела, недостаточной физической активности в формировании хронической сосудистой мозговой недостаточности.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА

В большинстве случаев хроническая ишемия головного мозга сопровождается сложными и длительными изменениями кровоснабжения и метаболизма головного мозга, развивающимися вследствие воздействия внешних и наследственных факторов риска. Гемодинамические и метаболические нарушения при ишемической болезни головного мозга характеризуются снижением регионального мозгового кровотока и повышением коэффициента экстракции кислорода из крови. В случаях уменьшения гемодинамических и метаболических резервов вещества головного мозга избыточная нагрузка и стресс приводят к временному несоответствию церебрального кровотока и потребности мозга в кислороде [5, 14]. В результате снижения поступления в мозг кислорода и глюкозы может развиться поражение нейронов, в т. ч. и бессимптомное.

Большое влияние на течение хронической ишемии головного мозга оказывают возрастные изменения в веществе головного мозга [11, 13]. Эти изменения выявляются уже после 40–45 лет. Так, изучение экспрессии генов в головном мозге в возрасте от 30 до 106 лет показывает, что наиболее значительные изменения наблюдаются в экспрессии генов, регулирующих пластичность синапсов, везикулярный транспорт и функцию митохондрий. В значительной степени также меняется экспрессия генов, регулирующих ответ на стресс, а также генов, регулирующих восстановление ДНК и антиоксидантную функцию [17].

Функционирование головного мозга сопряжено с большими энергозатратами. Вместе с тем нервная ткань имеет ограниченные энергетические ресурсы, поэтому непременным условием поддержания его функциональной активности является стабильно высокая перфузия. Для удовлетворения постоянной потребности вещества головного мозга в энергетических субстратах и кислороде головной мозг утилизирует около 20% от всего потребляемого организмом кислорода. В среднем мозговой кровоток у лиц 20–35 лет составляет 65–75 мл на 100 г вещества головного мозга в минуту, варьируя в зависимости от активности той или иной области головного мозга, и уменьшается на 1,5–2,0 мл в каждом последующем десятилетии жизни, достигая 55–60 мл в возрасте 65–70 лет и старше. Изучение мозгового кровотока и метаболизма методами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронной эмиссионной томографии показывает, что наиболее значительное его снижение наблюдается в лобных, височных и теменных областях. Присоединение сосудистых заболеваний и факторов риска ускоряет и усиливает инволюционно обусловленное снижение мозгового кровотока, что способствует более значительному уменьшению выработки нейромедиаторов, нарушению процессов экспрессии генов и синтеза белковых и других соединений и ограничению функциональных возможностей.

Кровоснабжение головного мозга характеризуется наличием механизма ауторегуляции мозгового кровотока. В норме при колебаниях систолического артериального давления (АД) в пределах 80–180 мм рт. ст. мозговой кровоток остается относительно стабильным, однако при выходе за эти значения мозговой кровоток уменьшается или увеличивается в соответствии с изменениями системного АД. У лиц пожилого и старческого возраста, особенно страдающих стойким повышением АД, механизмы ауторегуляции становятся менее эффективными, и происходит сужение диапазона, в пределах которого сохраняется поддержание стабильного мозгового кровотока, а также его сдвиг в сторону более высоких значений.

Одним из ключевых звеньев в развитии и прогрессировании хронической сосудистой мозговой недостаточности являются изменения в системе гемостаза. В результате активации плазменного и тромбоцитарного звеньев происходит запуск целого ряда каскадных реакций, приводящих к нарастающей дисфункции эндотелия

Ишемические изменения в головном мозге сопровождаются сложной гаммой изменений межнейрональных связей, взаимоотношений между нейронами и глиальными клетками. Динамика их нарастания колеблется от нескольких минут до месяцев, причем в большинстве случаев имеется определенная стадийность развертывания сценария повреждающих и восстановительных про-

цессов [16]. Установлена возможность реорганизации корковых структур, обеспечивающая компенсацию функций пораженной зоны за счет рядом расположенных сохранных областей. Экспериментальные исследования показывают, что при острой и хронической ишемии головного мозга наблюдается увеличение содержания нейроноспецифичных белков не только в зонах острого повреждения, но и в смежных областях соответствующего полушария, активизируется ветвление дендритов в одноименном и противоположном полушарии [17]. В то же время необходимо отметить, что возможность компенсации в значительной степени зависит от локализации, объема и распространенности поражения, возраста, сопутствующих факторов риска и заболеваний у пациента [18]. Еще одним, чрезвычайно важным фактором, влияющим на пластичность, является возраст. В пожилом и старческом возрасте происходят биологически обусловленные инволюционные изменения нейронов, глиальных клеток, микроциркуляторного русла, изменяются возможности образования новых синаптических контактов, усиливаются явления апоптоза [13, 19].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Лечебные мероприятия при развитии и прогрессировании хронической сосудистой мозговой недостаточности должны быть, прежде всего, направлены на предупреждение инсульта.

Консервативное лечение включает немедикаментозные и медикаментозные воздействия. К немедикаментозным воздействиям в первую очередь относят организацию режима труда и отдыха, выполнение регулярных, но индивидуально подобранных физических нагрузок, ограничение по возможности эмоциональных перегрузок. Это особенно важно у лиц старших возрастных групп. По показаниям применяют физиотерапевтические процедуры. Назначается диета с ограничением животных жиров, углеводов, обогащенная растительными жирами, клетчаткой, овощными и кисломолочными продуктами, важен отказ от курения и ограничение приема спиртных напитков.

Присоединение сосудистых заболеваний и факторов риска ускоряет и усиливает инволюционно обусловленное снижение мозгового кровотока, что способствует более значительному уменьшению выработки нейромедиаторов, нарушению процессов экспрессии генов и синтеза белковых и других соединений и ограничению функциональных возможностей

Медикаментозные воздействия включают в первую очередь коррекцию АД и сердечной деятельности. У лиц старшего возраста с длительно протекающей артериальной гипертензией могут отмечаться изменения суточного

ритма АД с избыточным или, напротив, недостаточным снижением или повышением вочные часы. Необходимо также отметить, что умеренное стойкое повышение АД у лиц с диффузным или эшелонированным стенозом магистральных артерий головы может быть компенсаторным, направленным на поддержание адекватного мозгового кровотока, и в этих случаях коррекция АД должна быть особенно осторожной и следует избегать чрезмерного снижения АД. Подбор антигипертензивных и кардиальных препаратов должен проводиться индивидуально, желательно после получения результатов суточного мониторирования АД и холтеровского мониторирования. У больных с мерцательной аритмией необходимо рассматривать вопрос о назначении антикоагулянтов последнего поколения. Применение антиагрегантных препаратов обосновано при повышенной активности системы гемостаза, особенно ее тромбоцитарного звена. Наиболее часто назначаются препараты ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол и иные препараты в индивидуально подобранных дозах. При приеме этих препаратов, а также при изменении дозировки или при переходе на прием другого препарата необходимо повторно контролировать показатели агрегационной активности тромбоцитов.

Сложность и многоплановость повреждения вещества головного мозга при церебральном инсульте, большое число экзо- и эндогенных факторов, влияющих на течение патологического процесса, обусловливают возрастающее внимание к препаратам полимодального действия, которые обладают свойствами антиоксидантов, антигипоксантов, восполняют дефицит нейротрансмиттеров и определенных элементов клеточных мембран [36, 37], а также к сочетанному назначению препаратов цитопротективного и нейротрофического направлений.

Одной из облигатно повреждаемых структур при острой и хронической ишемии головного мозга являются мембранны нейронов и глиальных клеток, в структуру которых входят фосфолипиды. При ишемическом инсульте в перифокальной области под действием фосфолипаз структурные компоненты мембран, и в частности фосфатидилхолин, распадаются с образованием свободных жирных кислот и свободных радикалов, что активирует перекисное окисление липидов, окислительный стресс и способствует разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Синтез и восстановление фосфолипидов клеточных мембран нейронов и глиальных клеток происходят за счет экзогенных предшественников холина. Одним из таких предшественников является цитиколин (нуклеотид-цитидин-5-дифосфохолин), который в естественных условиях содержится во всех клетках организма. Экспериментальные данные свидетельствуют, что цитиколин усиливает синтез фосфатидилхолина клеточных мембран, способствует восстановлению уровня других фосфолипидов, а также активности глутатиона и глутатионредуктазы. В экспериментальных исследованиях показано, что препарат может снижать выброс глутамата на начальных этапах ишемического каскада и модулировать синтез

ацетилхолина, допамина и норадреналина в головном мозге. В восстановительном периоде после инсульта цитиколин стимулирует образование новых связей между нейронами, в т. ч. в нейронах V слоя коры двигательных областей головного мозга. У животных, которым цитиколин вводили в подостром и отдаленном периоде после инсульта, в большей степени было выражено восстановление структуры двигательных нейронов и двигательных функций. Цитиколин также стимулирует дифференцирование и рост глиальной ткани, что может оказывать дополнительное трофическое воздействие на нейроны и способствовать более полному восстановлению.

Для улучшения мозгового метаболизма и микроциркуляции в последние годы возрастающее внимание уделяется применению препаратов полимодального действия, сочетающих антиоксидантные, антигипоксические, нейротрофические и иные, влияющие на мозговой метаболизм и пластичность мозговой ткани свойства

В клинических условиях у лиц с начальными стадиями хронической сосудистой мозговой недостаточности показано, что длительный прием препарата позволяет стабилизировать и в ряде случаев несколько улучшить когнитивные функции. У больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения применение цитиколина начиная с первых часов заболевания способствует более быстрому уменьшению неврологической симптоматики и более полному функциональному восстановлению. Сравнительный многоцентровой и рандомизированный анализ назначения Нейпилепта и Цераксона (МНН для обоих препаратов – цитиколин) у 152 больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе продемонстрировал их сопоставимую безопасность, переносимость и эффективность.

Для улучшения мозгового метаболизма и микроциркуляции в последние годы возрастающее внимание уделяется применению препаратов полимодального действия, сочетающих антиоксидантные, антигипоксические, нейротрофические и иные, влияющие на мозговой метаболизм и пластичность мозговой ткани свойства. Одним из эффективных препаратов, имеющих полимодальное действие, является Нейрокс – этилметилгидроксиридида сукцинат – комбинация соли эмоксипина и янтарной кислоты. Нейрокс влияет на активность перекисного окисления липидов, улучшает состояние мембранных структур клеток, увеличивает текучесть липидного бислоя, модулирует активность ряда ферментов и ионных каналов. Кроме этого, Нейрокс стимулирует митохондрии и улучшает энергетический обмен в клетке. Препарат обладает гиполипидемической активностью, снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов, тем самым нормализуя революционные свойства крови, и улучшает микроциркуляцию, в т. ч. в головном мозге. Исследования, выполненные у лиц с хронической сосудистой мозговой недостаточностью,

показывают, что после повторных курсов препарата улучшаются интеллектуально-мнестические функции, уменьшается тревожность, раздражительность, эмоциональная лабильность.

В качестве средства, стимулирующего холинергические структуры головного мозга, может быть показан Церетон (холина альфосцерат). Препарат относится к группе холиностимуляторов центрального действия и содержит метаболически защищенный холин. Церетон улучшает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в мембранах нейронов и глии, улучшает кровоток и активирует ретикулярную формуцию. Препарат изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов; участвует в синтезе фосфатидилхолина; улучшает пластичность нейрональных мембран, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях, улучшает синаптическую передачу, функцию рецепторов. Назначение препарата способствует улучшению познавательных и поведенческих реакций.

Другим направлением, тесно связанным с нейротрофической терапией, является изучение возможностей клеточной терапии при инсульте. Экспериментальные исследования показывают возможные пути для использования эмбриональных и стволовых клеток и клеток нейронального происхождения в лечении заболеваний нервной системы в целом и цереброваскулярной патологии в частности. В то же время предполагается, что наблюдаемый в ряде случаев эффект после применения клеточных культур в основном обусловлен их стимулирующим влиянием на организм, а также модуляцией процессов пластичности и стимуляцией нейрогенеза. Одновременно необходимо отметить, что к настоящему времени лишь незначительное число описанных экспериментальных феноменов, касающихся биологии стволовых клеток, нашли применение в клинической медицине, и между важнейшими открытиями в области молекулярной биологии, биологии стволовых клеток и их внедрением в клиническую практику, в частности в лечение церебральных инсультов, пока сохраняется значительная дистанция.

В восстановительном периоде после инсульта цитиколин стимулирует образование новых связей между нейронами, в т. ч. в нейронах V слоя коры двигательных областей головного мозга. Цитиколин также стимулирует дифференцирование и рост глиальной ткани, что может оказывать дополнительное трофическое воздействие на нейроны и способствовать более полному восстановлению

У лиц с хронической сосудистой мозговой недостаточностью и множественным атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы может обсуждаться вопрос о хирургическом лечении, целью которого является снижение риска развития ишемического инсульта. Наиболее распространенными операциями в настоящее время являются эндартерэктомия или стентирование.

Оперативное вмешательство наиболее часто выполняется на внутренней сонной артерии, а также может проводиться на подключичной, безымянной и позвоночной артериях. К настоящему времени закончено несколько многоцентровых исследований, по итогам которых было показано, что превентивные операции могут быть рекомендованы лицам с клинически асимптомными стенозами внутренних сонных артерий, превышающими 60–65%, а также больным, перенесшим ТИА на стороне пораженного сосуда, при стенозе 70% и больше. Этими же исследованиями показано, что окклюзия ВСА при адекватном коллатеральном кровотоке не является показанием к хирургическому лечению, т. к. риск пери- и послеоперационных осложнений, включая развитие инсульта в эти

периоды выше, чем вероятность возникновения инсульта при естественном течении сосудистого процесса. Решение об оперативном вмешательстве принимается после изучения локализации и протяженности стенозирующего процесса, возможностей коллатерального кровотока и состояния вазомоторных резервов, выявления дополнительных стенозов в этом и/или других сосудистых бассейнах. Внимание при оценке риска развития ишемического инсульта должны привлекать не только особенности строения атеросклеротической бляшки, но и состояние реактивности мозговых артерий в бассейне пораженного сосуда, а также наличие других сопутствующих заболеваний, в первую очередь ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.



ЛИТЕРАТУРА

- Бурцев Е.М. Вопросы классификации, клинического течения и патогенетического лечения дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. Корсакова*, 1991, 91: 19-22.
- Боголепов Н.К. Патология мозгового кровообращения. Акторская речь. М., 1965, 25 с.
- Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга. Акторская речь. М., 1992, 36 с.
- Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И., Кабанов А.А., Петухов Е.Б., Березов В.П. Этиологические факторы и факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2001, 1: 41-46.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001, 326 с.
- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*, 1985, 85: 1281-1291.
- Ясаманова А.Н. Гемостаз и липиды крови при острой и хронической ишемии головного мозга. Дисс. докт. мед. наук. М., 2005, 283 с.
- Яхно Н.Н., Лаврентьев М.А. Клинико-гемодинамические особенности атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*, 1994, 94: 3-5
- Awad I, Spetzler R, Hodak J, Awad C, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, I: correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*, 1986, 17: 1084-1089.
- Bonithon-Kopp C, Levenson J, Scarabin P, et al. Longitudinal associations between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in a middle-aged French population. *Atherosclerosis*, 1993, 104: 173-182.
- Brown G, Garcia J, Gdowski J, Levine S, Helpman J. Altered brain energy metabolism in demented patients with multiple subcortical ischemic lesions. Working hypothesis. *Arch Neurol*, 1993, 50: 384-388.
- Cocca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathological factors. *Hypertens*, 1994, 12(suppl 5): 13-21.
- Coffey C, Wilkinson W, Parashos I, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*, 1992, 42: 527-536.
- Coull B, Beamer N, de Garmo P, et al. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke*, 1991, 22: 162-168.
- Drayer B. Imaging of the aging brain: 1. Normal findings. *Radiology*, 1988, 166: 785-796.
- Ernst E, Matrai A. Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. *Atherosclerosis*, 1987, 64: 75-77.
- Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Kapeller P, Roob G, Flooh E. The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Trans*, 1998, 53(suppl): 31-39.
- Folsom A, Wu K, Shahar E, Davis C. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb*, 1993, 12: 1829-1836.
- Frishman W, Ooi W, Derman M, et al. Serum lipids and lipoproteins in advanced age. Intraindividual changes. *Ann Epidemiol*, 1992, 2: 43-50.
- Goldstein L, Bartroktis G, Hance D, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in the healthy elderly people. *Stroke*, 1998, 29: 765-772.
- Grotta J, Ackerman R, Correlia J, et al. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*, 1982, 13: 296-302.
- Hachinski V, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis. *Arch. Neurol*, 1987, 44: 21-23.
- Heistad DD. Endothelial function in the time of the giants: Paul M. Vanhoutte lecture. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(5): 383-92.
- Howard G, O'Leary D, Zaccaro D, et al. Insulin resistance and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) investigators. *Circulation*, 1996, 94: 37-43.
- Jernigan T, Press G, Hesselink J. Methods for measuring brain morphologic features on MRI (validation and normal aging). *Arch Neurol*, 1990, 47: 27-34.
- Kannel W, Wolf P, D'Agostino R. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*, 1987, 258: 1183-1186.
- Kawamura J, Meyer J, Terayama Y, Weathers S. Cerebral hypoperfusion correlates with mild and parenchymal loss with severe multi-infarct dementia. *J Neurol Sci*, 1991, 102: 32-39.
- Kobari M, Meyer J, Ichijo M. Leukoaraiosis, cerebral atrophy, and cerebral perfusion in normal aging. *Arch Neurol*, 1990, 47: 161-165.
- Manolio T, Kronmal R, Burke G, et al. Magnetic resonance abnormalities and cardio-vascular disease in older adults. The cardiovascular health study. *Stroke*, 1994, 25: 318-327.
- Manolio T, Kronmal R, Burke G, O'Leary D, Price T. Short-term predictors of incident stroke in older adults. *Stroke*, 1996, 27: 1479-1486.
- Marchal G, Rioux P, Petit-Taboue M, et al. Cerebral oxygen consumption, blood flow and blood volume in healthy human aging. *Arch Neurol*, 1992, 49: 1013-1020.
- Potvin A, Syndulko K, Tourtellotte W, Lemmon J, Potvin J. Human neurologic function and the aging process. *J Am Geriatr Soc*, 1980, 28: 1-9.
- Powers W. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol*, 1991, 29: 231-241.
- Schmid-Schönbein H. Macrorheology and microrheology of blood in cerebrovascular insufficiency. *Eur Neurol*, 1983, 22(suppl 1): 2-22.
- Streifler J, Fox A, Wong C, Hachinski V, Barnett H. Importance of «silent» brain infarctions in TIA patients with high-grade carotid stenosis: results from NASCET. *Neurology*, 1992, 42(suppl 3): 204.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 2006, 113: 2335-62.
- Watanabe N, Imai Y, Nagai K, et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke*, 1996, 27: 1319-1327.
- Whisnant J. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis lecture. *Stroke*, 1997, 28: 1839-1843.
- White R, Markus H. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke*, 1997, 28: 1340-1344.
- Yonas H, Smith H, Durham S. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg*, 1993, 79: 483-489.

НЕЙПИЛЕПТ®

Цитиколин

Сила нейрона

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

Раствор для приема внутрь
100 мг/мл 30 мл
100 мг/мл 100 мл



Удобство ступенчатой терапии

- Ноотроп-мембранопротектор с высоким уровнем доказательности¹
- Субстанция произведена в Италии
Качество GMP
- Терапевтически эквивалентен оригинальному цитиколину



¹ Davalos A., Castillo J., Alvares-Sabin et al. Stroke 2002; 33: 12: 2850-2857.

РУ ЛП-003817 от 31.08.2016, РУ ЛП-003116 от 29.07.2015

Информация для медицинских специалистов. Информация для врачей.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



медицинский совет
научно-практический журнал для врачей
2015 | №4



ГЕРАПИЯ



медицинский совет
2015 | №16
научно-практический журнал для врачей



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



медицинский совет
2016 | №1
научно-практический журнал для врачей



ПЕДИАТРИЯ
научно-практический журнал для врачей



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей.
Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ
ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ
ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ
РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

у официального дилера:

RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

☎ (495) 780-34-25 ☎ (495) 780-34-26 ☎ podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18

№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00



К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.

Руководитель предприятия



(Макарова Е.Н.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	3010181040000000225

