



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

2018 | № 1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ



АЭРТАЛ®
ацеклофенак



Ацеклофенак обладает лучшей
ЖКТ-переносимостью среди НПВП¹



Существенное снижение интенсивности боли²
и улучшение функциональной активности суставов³



Высокая **комплаентность** терапии (94%)⁴

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

1. Jordi Castellsague et al. Project Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). Drug Saf 2012; 35 (12): 1127-1146, p.1141. // 2. Martin-Mola E, Gijón-Banos J, Anselmea JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1995; 15(3):111-5. // 3. G. Pasero, G. Ruiu and coauthors. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. Current Therapeutic Research Vol. 55, No. 7, July 1994. // 4. Lemmel EM et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin. 2002; 18(3): 146-53. // *Безопасность медикаментозной терапии. Реклама

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ ДЛЯ СТАБИЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА¹



Золофт[®] оригинальный сертралин Классика СИОЗС²

Краткая информация по препарату Золофт[®]

Торговое название лекарственного средства: Золофт[®]. **Международное непатентованное название:** сертралин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** сертралин 50 мг или 100 мг. **Показания к применению:** большие депрессивные эпизоды, профилактика больших депрессивных эпизодов, обсессивно-компульсивные расстройства у взрослых и детей в возрасте 6-17 лет; панические расстройства (с агорафобией или без нее); посттравматические стрессорные расстройства (ПТСР); социальная фобия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сертралину и другим компонентам препарата; детский возраст до 6 лет (при обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР)); для остальных показаний препарат противопоказан у пациентов младше 18 лет; применение с ИМАО. Применение сертралина за 7 дней до и в течение 14 дней после отмены ингибиторов ИМАО; одновременное применение с пимозидом. **С осторожностью:** у пациентов с органическими заболеваниями головного мозга (в т.ч. задержка умственного развития), эпилепсией, печеночной и/или почечной недостаточностью, выраженным снижением массы тела; а также при одновременном применении с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию, при назначении СИОЗС в сочетании с препаратами, обладающими способностью влиять на функцию тромбоцитов; при одновременном применении сертралина и трициклических антидепрессантов; при применении сертралина у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc на ЭКГ или развития аритмии типа «пируэт». **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки утром или вечером, вне зависимости от приема пищи. **Начальная доза:** депрессия и ОКР: начальная доза – 50 мг/сут. Панические расстройства, ПТСР и социальная фобия: лечение

начинают с дозы 25 мг/сут, которую увеличивают через одну неделю до 50 мг/сут. **Подбор дозы:** Депрессия, ОКР, панические расстройства, ПТСР и социальная фобия: при недостаточном эффекте применения сертралина в дозе 50 мг/сут, суточную дозу повышают с шагом не более 50 мг/сут и интервалом не чаще, чем раз в неделю (принимая во внимание 24-часовой терминальный период полувыведения) до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг/сут. Начальный терапевтический эффект может проявиться в течение 7 дней, однако полный эффект обычно достигается через 2 – 4 недели (или даже в течение более длительного времени при ОКР). **Поддерживающая терапия:** доза должна быть минимальной эффективной. При больших депрессивных эпизодах терапию продолжают не менее 6 месяцев. При ОКР и паническом расстройстве, следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии, так как при этих состояниях профилактика рецидивов не показана. **Применение у детей:** безопасность и эффективность сертралина установлены у детей с ОКР (в возрасте от 6 до 17 лет). Для подростков (в возрасте 13-17 лет) с ОКР начальная доза – 50 мг/сут. Для детей (в возрасте 6-12 лет) терапию ОКР начинают с дозы 25 мг/сут, с последующим увеличением дозы через одну неделю до 50 мг/сут. При недостаточном эффекте дозы 50 мг возможно повышение дозы в течение нескольких недель. Максимальная доза составляет 200 мг/сут. Не следует изменять дозу чаще, чем 1 раз в неделю. Было показано, что у пациентов с депрессией и ОКР в возрасте от 6 до 17 лет фармакокинетический профиль сертралина сходен с таковым у взрослых. Однако, чтобы избежать передозировки, при увеличении дозы более 50 мг необходимо принимать во внимание меньшую массу тела у детей по сравнению со взрослыми. Безопасность и эффективность препарата у детей с большим депрессивным расстройством не выявлена. **Подбор дозы у детей и подростков:** изменение дозы должно происходить с интервалом не менее 1 нед. Применение у пожилых пациентов: следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии. Препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых людей. **Побочное действие:** тошнота, нарушение эякуляции, ощущение сердцебиения, тахикардия, «приливы» крови к коже лица, звон в ушах, расстройство зрения, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, повышенная утомляемость, боль в груди, слабость, снижение или повышение аппетита, миалгия, артралгия, головная боль, головокружение, сонливость, парестезия, тремор, гипертонус, дисгевзия, нарушение внимания, бессонница, депрессивные симптомы, снижение либидо, дисперсонализация, тревога, ночные кошмары, ажитация, скрежет зубами во сне, повышенная возбудимость, зевота, сыпь, повышенное потоотделение, фарингит. **Передозировка:** Возможно развитие тяжелого отравления, вплоть до комы и летального исхода при одновременном введении с другими препаратами и/или алкоголем или при применении в монотерапии. **Лечение:** специфических антидотов нет, требуется интенсивная поддерживающая терапия и постоянное наблюдение за жизненно важными функциями организма. **Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата Золофт[®] одобрена МЗ РФ от 07.05.2015 с изменениями от 12.10.2015)**

Реклама PP-ZOL-RUS-0025 04.06.2017

ООО «Прайзер»
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

Список литературы:
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Золофт[®], одобрена МЗ РФ N 013622/01,
2. Cipriani A, et al. Lancet 2009. Published on-line, January, 29. 2009 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №1 (2018) • НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ



gsk

gsk

12
ЧАСОВ

В 2 раза дольше против боли*



Проникает глубоко под кожу, действуя и на боль, и на ее причину – воспаление

* Инструкция по медицинскому применению; Вольтарен Эмульгель 1%. РУ П N 016030/01 от 09.09.2009. CHRUS/CHVOLT/0098/17
Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксоСмитКляйн. АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: +7 (495) 777-98-50.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



* По сравнению с Вольтарен Эмульгель 1%; Инструкция по медицинскому применению. РУ ЛП-002267 от 04.10.13. CHRUS/CHVOLT/0090/17
Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксоСмитКляйн. АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: +7 (495) 777-98-50.

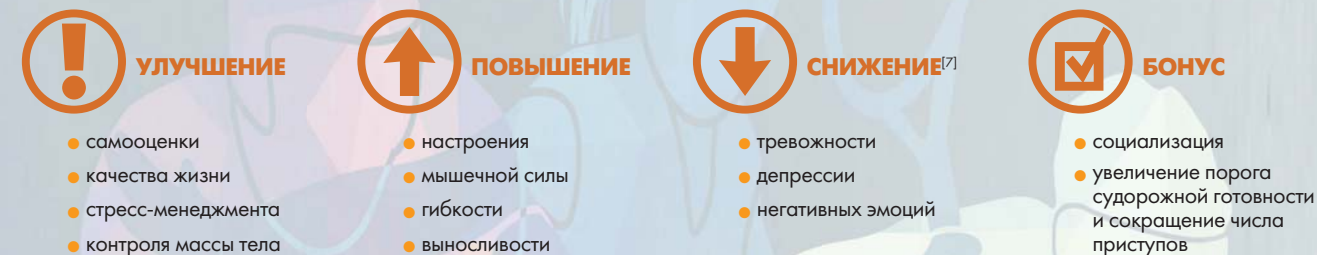
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЭПИЛЕПСИЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

До середины 1970-х годов физическая нагрузка при эпилепсии не приветствовалась, в рекомендациях Американской медицинской ассоциации (АМА) образца 1968 года содержался прямой запрет на занятия любыми видами спорта^[1]. Это решение вызвало волну протестов как среди пациентов, так и среди врачей-специалистов, так что в 1974 году рекомендации были пересмотрены с оговоркой «если это способствует социализации и адаптации»^[2]. Исследования последних лет показывают, что физическая активность не только

не отражается негативно на физическом и психологическом состоянии пациентов, но и дает целый ряд преимуществ даже тем, кто не занимается спортом, а ограничивается фитнесом или прочей неспециализированной физической активностью (прогулки и т.п.)^[3]. Специальной группой Международной ассоциации по борьбе с эпилепсией (ILAE) в 2016 году разработан консенсусный документ, в котором даны рекомендации по участию пациентов с эпилепсией в соревновательном процессе, включая контактные и водные виды спорта^[4].

Плюсы физической активности^[5, 6]



Ограничивающие факторы

При выборе той или иной физической нагрузки для конкретного пациента следует учитывать следующие нюансы:

- потенциально существует множество триггеров судорожных припадков, многие из которых связаны с непосредственными действиями или последствиями различных видов спорта и физической активности^[8]
- в целом же судороги редко становятся следствием именно «нагрузочных» триггеров. По данным исследований, лишь около 0,5% пациентов, занимавшихся теми или иными видами физической активности, в том числе интенсивными, сообщили о возникновении приступа в ходе или сразу после нагрузки^[9]
- известно, что гипервентиляция в состоянии покоя может выступать в роли триггера приступа, однако нагрузочная гипервентиляция отличается по патогенезу, она возникает в ответ на повышенный метаболический спрос как физиологический компенсаторный ответ для предотвращения гиперкапнии, что, по сути, наоборот, снижает риск развития судорог^[10]
- физическая нагрузка приводит к увеличению активности печеночных цитохромов, что может ускорять метаболизацию некоторых противо-судорожных препаратов, особенно первых поколений^[11]
- пока что не получено достоверных данных, свидетельствующих о том, что гипоксия, гипергидратация, гипертермия, гипогликемия и гипонатриемия, сопровождающие интенсивные физические нагрузки, могут провоцировать приступы^[12]

Общие вопросы безопасности^[13]

- 1 перед началом любой новой программы, вида спорта или использования новых разновидностей тренажеров необходима консультация как лечащего, так и спортивного врача
- 2 во время упражнений и занятий необходимо по максимуму избегать известных триггеров
- 3 пациент должен не только принимать препараты строго в соответствии с расписанием, но и иметь некоторый запас с собой во время занятий
- 4 следует рекомендовать пациенту соблюдать водный режим, пользуясь специальными спортивными изотоническими растворами для регидратации, перед началом тренировки целесообразно посоветовать перекусить что-нибудь, содержащее быстроусвояемые углеводы
- 5 пациенту необходимо объяснить недопустимость упражнений «через силу»: в случае возникновения тошноты или резкой слабости занятия прекращаются до исчезновения симптомов
- 6 тренер и партнеры по команде или группе должны знать как о заболевании занимающегося с ними пациента, так и о правильных мерах по оказанию первой помощи при возникновении приступа
- 7 следует подчеркнуть обязательность использования всего доступного в данном виде спорта или разновидности физических упражнений защитного снаряжения (шлемы, наколенники, налокотники и т.п.)
- 8 перед уходом на пробежку пациент должен сообщить свой маршрут членам семьи или друзьям, которые будут отслеживать его возвращение
- 9 порекомендуйте пациенту всегда носить с собой заряженный мобильный телефон с запрограммированной кнопкой «SOS», чтобы можно было одним касанием вызвать помощь в случае возникновения приступа

Нюансы выбора^[15–18]

- **ПЛАВАНИЕ И ВОДНЫЕ ВИДЫ СПОРТА^[19]**
 - Плавание допустимо только в бассейнах с непосредственным наблюдением подготовленных специалистов, владеющих приемами сердечно-легочной реанимации, которые знают о вашем состоянии
 - Запрещено плавание на открытой воде в незнакомых безлюдных местах
 - Обязательное использование спасательного жилета при катании на лодке или водных лыжах, отказ от этих видов активности при медикаментозно неуправляемой эпилепсии
 - Подводное плавание не рекомендуется^[20]
- **ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ С НАЛИЧИЕМ ПЕРЕПАДА ВЫСОТ БОЛЕЕ ВЫСОТЫ СОБСТВЕННОГО РОСТА**
 - Не рекомендуется скалолазание, альпинизм и парашютный спорт; верховая езда допускается, если она проводится под наблюдением специалиста в качестве терапии
 - Пациентам с контролируемой эпилепсией можно разрешить занятие рискованными видами спорта (маунтинбайк, гимнастика на параллельных брусьях, акробатика) с использованием всего арсенала защитного оборудования. Рекомендуется также избегать велосипедных прогулок по оживленным дорогам
 - Не рекомендуется для лиц с медикаментозно неуправляемой эпилепсией
- **МОТОСПОРТ**
 - Нет ограничений для пациентов с контролируемой эпилепсией, если иное не запрещено ПДД конкретной страны
 - Не рекомендуется для лиц с медикаментозно неуправляемой эпилепсией

* Под контролируемым течением заболевания в данном случае понимается отсутствие приступов более одного года.

НИЗКОРИСКОВЫЕ ВИДЫ АКТИВНОСТИ^[14]

- скандинавская ходьба
- бег трусцой
- групповой фитнес в помещениях
- йога
- пилатес
- большой теннис
- упражнения с утяжелениями
- волейбол

ЛЫЖНЫЙ КРОСС

- баскетбол
- гольф
- пеший туризм
- велосипедные прогулки

СРЕДНЕРИСКОВЫЕ ВИДЫ АКТИВНОСТИ^[15, 16]

- хоккей
- футбол
- бокс

КАРАТЕ

- водные виды спорта

ВЫСОКОРИСКОВЫЕ ВИДЫ АКТИВНОСТИ^[15, 16]

- скалолазание
- альпинизм
- парашютный спорт
- дайвинг
- маунтинбайк

БЕЙСДЖАМПИГ

- спортивная гимнастика
- мотоспорт
- горные лыжи
- парусный спорт
- конкур
- дельтапланеризм

1. American Medical Association Committee on the Medical Aspects of Sports. Convulsive disorders and participation in sports and physical education // JAMA, 206 (1968), p. 1291. 2. R.W. Corbitt, D.L. Cooper, D.J. Erickson, F.C. Kriss, M.L. Thornton, T.T. Craig // Epileptics and contact sports, JAMA, 229 (1974), pp. 820-821. 3. Arida RM, Cavalheiro EA, da Silva AC, Scorza FA. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits // Sports Med. 2008;38(7):607-15. 4. Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy // Epilepsia. 2016 Jan;57(1):6-12. doi:10.1111/epi.13261. Epub 2015 Dec 10. 5. Arida, R. M., Scorza, F. A. & Abrão Cavalheiro, E. (2010). Favourable Effects of Physical Activity for Recovery. 6. H.R. Eriksen, H. Grønningaeter, K.O. Nakken, Y. Løyning, H. Ursin. Physical exercise in women with intractable epilepsy // Epilepsia, 35 (1994), pp. 1256-1264. 7. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: investigating the relationship between psychological factors and seizures // Epilepsy Behav, 14 (2009), pp. 134-140. 8. G.M. Howard, M. Radloff, T.L. Sevier. Epilepsy and sports participation // Curr Sports Med Rep, 3 (2004), pp. 15-19. 9. R.M. Arida, F.A. Scorza, V.C. Terra, C.A. Scorza, A.C. Almeida, E.A. Cavalheiro // Physical exercise in epilepsy: what kind of stressor is it? Epilepsy Behav, 16 (2009), pp. 381-387. 10. N.B. Fountain, A.C. May. Epilepsy and athletics // Clin Sports Med, 22 (2003), pp. 605-606. 11. K.O. Nakken, P.G. Bjørholt, S.J. Johannessen, T. Løyning, E. Lind. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy // Epilepsia, 31 (1990), pp. 88-94. 12. R.M. Arida, E.A. Cavalheiro, A.C. Silva, F.A. Scorza. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits // Sports Med, 38 (2008), pp. 607-615. 13. José Pimentel, Raquel Tojal, Joana Morgado. Epilepsy and physical exercise // Seizure, Volume 25, February 2015, Pages 87-94. 14. E.L. Dimberg, T.M. Burns. Management of common neurologic conditions in sports // Clin Sports Med, 24 (2005), pp. 637-662. 15. G.M. Howard, M. Radloff, T.L. Sevier. Epilepsy and sports participation // Curr Sports Med Rep, 3 (2004), pp. 15-19. 16. S.G. Rice, American Academy of Pediatrics Council on Sports Medicine and Fitness // Medical conditions affecting sports participation, Pediatrics, 121 (2008), pp. 841-848. 17. N.B. Fountain, A.C. May. Epilepsy and athletics // Clin Sports Med, 22 (2003), pp. 605-606. 18. K.E. Gordon, J.M. Dooley, P.M. Brna. Epilepsy and activity – a population-based study // Epilepsia, 51 (11) (2010), pp. 2254-2259. 19. G.S. Bell, A. Gaitatzis, C.L. Bell, A.L. Johnson, J.W. Sander // Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? Neurology, 71 (2008), pp. 578-582. 20. Epilepsy and recreational scuba diving: an absolute contraindication or can there be exceptions? A call for discussion // Epilepsia, 48 (2007), pp. 851-858.

Препарат первой линии терапии эпилепсии различной этиологии^{1,2}

Рег. номер: П 011170/01 от 12.05.2010

- Единственная лекарственная форма «капли для приема внутрь» среди препаратов вальпроевой кислоты, зарегистрированных в РФ⁵

Рег. номер: ЛС-002567 от 01.11.2011

Масса тела пациента, кг	Доза, мг/сут	Количество капль
7,5-14	150-450	15-45
14-21	300-600	30-60
21-32	600-900	60-90
32-50	900-1500	90-150
50-90	1500-2500	150-250

окрошенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОНВУЛЕКС® таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Рег. номер: N ПН153153/01 от 29.05.09 МНН: валпройловая кислота. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Таблетка содержит: активное вещество – натрий валпроат 300 мг или 500 мг; вспомогательные вещества: лимонная кислота – 39,0/65,0 мг; этилцеллюлоза – 6,0/10,0 мг; метилметакрилат триметиламмонийметилметакрилата хлорида, этилметакрилат сополимер (1 : 2 : 0,2) (Сударт Р3300) – 20,1/33,5 мг; тальк – 8,1/13,5 мг; кремния диоксид коллоидный – 6,0/10,0 мг; манная стружка – 6,0/10,0 мг; оболочка: метилметакрилат триметиламмонийметилметакрилата хлорида, этилметакрилат сополимер (1 : 2 : 0,2) (Сударт Р3300 тип А) – 2,25/3,2 мг; метилметакрилат триметиламмонийметилметакрилата хлорида, этилметакрилат сополимер (1 : 2 : 0,1) (Сударт Р3300) – 2,25/3,2 мг; триэтилцитрат – 0,9/1,28 мг; кармеллоза натрия – 1,27/1,8 мг; титан диоксид – 1,06/1,5 мг; тальк – 2,02/2,87 мг; ванилин – 0,11/0,15 мг. **Показания:** Эпилепсия: различная этиологии – идиопатическая, криптогенная и симптоматическая. Генерализованные эпилептические припадки у взрослых и детей; клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические. Парциальные эпилептические приступы у взрослых и детей; вторичной генерализации или без нее. Специфические синдромы (Денс, Леннокс-Гасто). Расстройства характера и поведения, обусловленные эпилепсией. Обильные судороги у детей, детский тик. Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к валпройловой кислоте и ее солям или компонентам препарата. Печеночная недостаточность. Острый и хронический гепатит. Нарушения функции поджелудочной железы. Период, геморагический диатез. Выраженная тромбоцитопения. Нарушение обмена мочевой (в т.ч. в семейной анамнезе). Период лактации. Дети с массой тела менее 20 кг. Детский возраст (до трех лет). **Особенности:** у больных с анатомическими данными о заболеваниях печени и поджелудочной железы; при утрате костномозгового кровотока (лейкемия, анемия, тромбоцитопения); с печеночной недостаточностью; с врожденными ферментативными, детьми с умственной отсталостью; с органическими заболеваниями головного мозга; при гипотиреозе; беременность (особенно I триместр). **Способ применения и дозы:** КОНВУЛЕКС® принимают внутрь, не разжевывая, 1-2 раза/сут. во время или сразу после еды, с небольшим количеством воды. Взрослым назначают в начальной дозе 600 мг/сут с постепенным повышением каждые 3 дня до достижения клинического эффекта (исчезновения припадков). Для детей с массой тела при монотерапии составляет 5-15 мг/кг/сут, затем дозу постепенно повышают на 5-10 мг/кг в неделю. Рекомендованная суточная доза - около 1-2 г, т.е. 20-30 мг/кг. При необходимости доза может быть увеличена до 25 г/сут (30 мг/кг/сут). Максимальная доза составляет 300 мг/кг/сут (у пациентов с окисленным метаболизмом валпройловой кислоты максимальная доза может быть увеличена до 60 мг/кг/сут под контролем концентрации валпройловой кислоты в плазме крови). При проведении комбинированной терапии доза составляет 10-30 мг/кг/сут с последующим повышением на 5-10 мг/кг в неделю. **Детям с массой тела более 25 кг** назначают в начальной дозе 300 мг/сут (5-15 мг/кг/сут), с постепенным повышением на 5-10 мг/кг в неделю до достижения клинического эффекта (исчезновения припадков), при этом доза, как правило, составляет 1-1,5 г/сут (20-30 мг/кг/сут). Максимальная доза составляет 30 мг/кг/сут (у пациентов с окисленным метаболизмом валпройловой кислоты максимальная доза может быть увеличена до 60 мг/кг/сут под контролем концентрации валпройловой кислоты в плазме крови). **Для детей с массой тела 20-25 кг** при монотерапии средняя доза составляет 15-45 мг/кг/сут максимальная – 50 мг/кг/сут. При комбинированной терапии – 30-100 мг/кг/сут. Следует учитывать, что детям с массой тела менее 20 кг не рекомендуется использовать препарат в форме таблеток пролонгированного действия, им следует использовать другие формы препарата. Хотя фармакокинетика валпройловой кислоты в **пожилом возрасте** может иметь свои особенности, это имеет ограниченное клиническое значение, и дозу следует определять по клиническому эффекту. Вследствие уменьшения связывания с сывороточным альбумином для несвязанного препарата в плазме увеличивается. Это обуславливает целесообразность более тщательного подбора дозы препарата у пожилых, с возможным применением меньших доз препарата. **Большим с печеночной недостаточностью** может оказаться необходимым снизить дозу препарата. Дозу следует подбирать по мониторингу клинического состояния, поскольку показатели концентрации в плазме могут оказаться недостаточно информативными. **Побочные эффекты:** 3-цепной, КОНВУЛЕКС® хорошо переносятся больными. Побочные эффекты возможны в основном при уровне препарата в плазме выше 100 мг/л или при сочетанной терапии. **Желудочно-кишечный тракт:** тошнота, рвота, гастрит, снижение или повышение аппетита, диарея, гепатит, запоры, панкреатит, вплоть до тяжелых поражений с летальным исходом (в первые 6 мес лечения, чаще в 2-12 нед). **Центральная нервная система:** тремор, изменение поведения, настроения или психического состояния (депрессия, чувство усталости, галлюцинации, агрессивность, гипертивное состояние, спазмы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность), атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, эпилептопатия, диатризма, энурез, ступор, нарушение сознания, кома. **Со стороны органов чувств:** диплопия, нистагм, снижение слуха перед началом. **Со стороны органов крововетания и системы гемостаз:** анемия, лейкопения, тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена и агрегации тромбоцитов, приводящие к развитию гипоккоагуляции (сопровождающиеся удлинением времени кровотечения, петехиальными кровоизлияниями, кровоотеканиями, гематомами, кровооточивостью). **Со стороны обмена веществ:** снижение или увеличение массы

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОНВУ-ЛЕКС® раствор для в/в введения

ИМ: номер: _____ от ГП № _____ **ГПН:** вала расовая кишка. **Раствор для внутривенного введения**, 0,5% раствора (1 мл инфузии) содержит: активное вещество – валпроат натрия 500г (эквивалент валпроовой кислоты 433,9 мг); вспомогательные вещества: натрия гидроксид, натрия гидрофосфата дегидратированный, вода для инъекций. **Показания:** Эпилептический статус; Эпизоды различной этиологии – идиопатическая, криптогенная и симптоматическая. Генерализованные эпилептические припадки у взрослых и детей; клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические. Парциальные эпилептические припадки у взрослых и детей с вторичной генерализацией или без нее. Специфические синдромы (Веста, Леннокса-Стафа). Фебрильные судороги у детей. Лечение и профилактика билатеральных аффективных расстройств.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к валпройской кислоте и ее солям или компонентам препарата. Печеночная недостаточность. Острый и хронический гепатит. Нарушения функции поджелудочной железы. Порфирия. Геоморфические лица. Выраженные нарушения кроветворения. Комбинация с метформином, зверолеоном, пропримидолом, лоразепамом. Нарушение обмена мочевых кислот, в семейном анамнезе. Период лактации.

С осторожностью: у детей при лечении несколькими противозачаточными препаратами; у детей и подростков с множественными сопутствующими заболеваниями и при тяжелых формах припадков; при нарушениях функции почек у больных с анатомически данными о заболеваниях печени и поджелудочной железы; при угнетении костномозгового кровообращения; лейкопении, анемии, тромбоцитопении; при врожденных энзимопатиях; при органических поражениях мозга; при гипотиреозе; детский возраст (до 3-х лет); беременность (особенно I триместр).

Способ применения и дозы: КОНВУЛЬС® раствор для инъекций применяют для внутривенного (в/в) введения. При в/в медленном введении рекомендованная суточная доза составляет 5-10 мг валпройской кислоты на кг массы тела. При в/в инфузционном введении рекомендованная суточная доза составляет 0,5-1 г валпройской кислоты на кг массы тела в час. При переходе с приема внутрь на введение дозы не изменяются, прием в/в введения рекомендуется через 12 часов после последнего приема внутрь. Введение раствора для инъекций следует заменять приемом препарата внутрь, так только состояние больного это позволит. Первый прием внутрь рекомендуется также через 12 часов после последней инъекции. При необходимости быстрого действия и поддержания высокой концентрации в плазме рекомендуется следующий подход: в/в введение 15 мг/кг за 5 минут, через 30 минут начать инфузию со скоростью 1 мг/кг/час при постоянном мониторингировании концентрации до достижения уровня в плазме около 75 мг/мл. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 2500 мг. Средние суточные дозы составляют 20 мг/кг у взрослых и молодых больных, 25 мг/кг – у подростков, 30 мг/кг – у детей. В качестве инфузионного раствора для Конвулькса® может использоваться изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор декстрозы, раствор Рингера. Приготовленный раствор для инфузий может быть использован в течение 24 часов, неиспользованный объем раствора уничтожается. Если в/в применяют и другие препараты, КОНВУЛЬС® должен вводиться по отдельной системе вливания.

Побочные эффекты: В целом, КОНВУЛЬС® хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты возникают в основном при уровне препарата в плазме выше 100 мкг/л при короточеской терапии. **Желудочно-кишечный тракт:** тошнота, рвота, гастралгия, снижение или повышение аппетита, диарея, гепатит, запор, панкреатит; вплоть до тяжелых поражений с летальным исходом (в первые 6 мес лечения, чаще на 2-12 нед).

Центральная нервная система: тремор, изменения поведения, настроения или психического состояния (депрессия, чувство усталости, апатии), агрессивность, гиперактивное состояние, гипоксия, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность, аксия, головокружение, сонливость, головная боль, энцефалопатия, дизартрия, энурез, спутанность сознания, кома. **Со стороны органов зрения:** диплопия, нистагм, мелькание «мушек» перед глазами. **Со стороны органов кровообращения и системы гемостаза:** анемия, лейкопения, тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена и агрегатии тромбоцитов приводящее к развитию гипокоагуляции (сопровождающееся удлинением времени кровотечения, петехиальными кровоизлияниями, кровотоками, гематомами, кровоточивостью). **Со стороны обмена веществ:** снижение или увеличение массы тела. **Аллергические реакции:** кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Штейна-Джонсона). **Лабораторные показатели:** гиперкреатинемия, гиперламонемия, гипербилирубинемия, гиперлипидемия, незначительное повышение активности печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы (дозозависимое). **Со стороны эндокринной системы:** дисменорея, вторичная amenoree, увеличение молочных желез, галакторея. **Прочие:** периферические отеки, выпадение волос (как правило, восстанавливается после отмены препарата).

Форма выпуска: Раствор для внутривенного введения 1000 мг/мл, по 5 мл препарата в ампулах бесцветного цвета (тип I) с красной точкой разлома и кольцом оранжевого цвета в верхней части; по 5 ампул на прозрачных пластиковой коробке; по 1 подложку вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Срок годности:** 5 лет. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °C, в защищенном от света месте. **Отпуск из аптеки:** По рецепту. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в полной инструкции по применению.**

Препарат инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОНВУЛЕКС **сироп**
Рег. номер: П011710701 от 12.05.2010 **МНН:** валпроаты, кислота. **Сироп для детей.** 1 мл сироп содержит: активное вещество – валпроат натрия 500 мг, вспомогательные вещества: валпроат натрия (Ликанон 80/55) – 0,8 г, метилпарагидроксибензоат – 10,0 мг, полигидрированный крахмал – 0,4 мг, натрия сахаринат – 1,0 мг, натрия цитрат – 3,0 мг, натрия хлорид – 0,4 мг, ароматизатор малиновый 97/327210-04 мг, ароматизатор персиковый 93/003307-125 мг, вода очищенная до 10 мл. **Показания:** Эпилепсия различной этиологии – идиопатическая, криптогенная и симптоматическая. Генерализованные эпилептические приступы у детей; клонические, тонические, тонико-клонические, атонические, миоклонические, абсансы. Синдром Даса, синдром Леннокса-Гаста. Парциальные эпилептические приступы у детей с вторичной генерализацией или без нее. Фебрильные судороги у детей, детской тик. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к валпроевой кислоте и ее соли или компонентам препарата, печеночная недостаточность, острый и хронический гепатит, нарушения функции поджелудочной железы, порфирия, геморрагический диатез, выраженная тромбоцитопения (ниже 75х10⁹/л), нарушение обмена мочевины (в т.ч. в семейном анамнезе), комбинация с мидохином, зверобоем продырявленным, ламотриджином, период лактации. **С осторожностью:** у больных с анатомическими нарушениями или заболеваниями печени и поджелудочной железы, с угнетением костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), с почечной недостаточностью, с врожденными ферментами, детям с умственной отсталостью, с органическими заболеваниями головного мозга, при гипотериозме; беременность (особенно I триместр). **Способ применения и дозы:** КОНВУЛЕКС® принимают утром, независимо от приема пищи, с небольшим количеством пищи. Режим дозирования подбирают индивидуально с учетом возраста и массы тела пациента. **Начальная суточная доза для детей с массой тела менее 20 кг** при всех рекомендуемых состояниях составляет 10-15 мг/кг/сут с постепенным увеличением дозы (на 5-10 мг/кг/нед) до достижения оптимального клинического эффекта (исчезновения судорожных приступов). **Для детей с массой тела более 20 кг** при всех рекомендуемых состояниях начальная суточная доза составляет 300 мг, с постепенным увеличением дозы (на 5-10 мг/кг/нед) до достижения оптимального клинического эффекта. Средняя суточная доза 30 мг/кг может быть увеличена под контролем за концентрацией препарата в плазме крови до 40-60 мг/кг. Средняя суточная доза для детей при монотерапии – 30 мг/кг для пациентов – 20-30 мг/кг. Суточную дозу рекомендуется разделить на две приема пациентам в возрасте до 1 года, на три приема пациентам в возрасте старше 1 года. **Болит ли почечная недостаточность:** Может оказаться необходимым снизить дозу препарата. Дозу следует подобрать по клиническому состоянию, поскольку почечная концентрация в плазме может оказаться недостаточно информативным. **Побочные эффекты:** В целом, КОНВУЛЕКС® хорошо

Рег. номер: П N015315/01 от 29.05.2009

Рег. номер: П 011170/02 от 06.05.2010

- Многообразие лекарственных форм и форм выпуска
- Гибкость дозирования и возрастная преемственность форм и дозировок
- Произведено в Австрии в соответствии со стандартами качества GMP

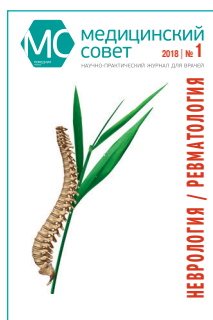
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конвулекс®. 2. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care // NICE. 2012. – Эпилепсия: диагностика и лечение эпилепсией у взрослых и детей при первичной и вторичной терапии. 3. Приказ МЗ РФ от 22.01.2016 г. №396 «Об утверждении требований к комплектации клиническими препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания первой медицинской помощи». Зарегистрирован в Минюсте России 24.02.2016, №41191. 4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.04.2014 г. №183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету». 5. По данным Государственного реестра лекарственных средств, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикации), май 2017 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 115162
г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5
Тел.: +7 495 510 2879, факс: +7 495 510 2879



VALEANT



№1 2018

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ

В.А. ПАРФЕНОВ, А.Р. КАБАЕВА
Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера 6

Н.Н. КОБЕРСКАЯ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Е.Ю. КАЛИМЕЕВА, С.И. ГЕРЕЕВА
Начальные формы цереброваскулярной недостаточности: подходы к терапии (по результатам клинико-эпидемиологической программы «Профиль») 13

В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА
Лечение когнитивных нарушений после инсульта 20

■ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ И ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

А.В. СЕРГЕЕВ, В.А. ПАРФЕНОВ
Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации 26

Ю.М. КУРГАНОВА, А.Б. ДАНИЛОВ
Роль мелатонина в терапии хронической головной боли. . 33

■ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Д.В. РОМАНОВ, Д.С. ПЕТЕЛИН, Б.А. ВОЛЕЛЬ
Депрессии в неврологической практике 38

С.Л. ЦЕНТЕРАДЗЕ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ
Расстройства сна при заболеваниях нервной системы . . 46

■ ТЕРАПИЯ БОЛИ

О.Н. ГЕРАСИМОВА, В.А. ПАРФЕНОВ
Ведение пациентов с острой поясничной болью: рекомендации экспертов и реальная практика 52

Е.В. КОСТЕНКО, З.Н. КОНОВАЛОВА, О.Р. ОРЛОВА, С.Е. ХАТЬКОВА
Ботулотоксин при болевых синдромах. 58

■ ЭПИЛЕПСИЯ

М.В. УСЮКИНА
Феноменология и терапия аффективных расстройств при эпилепсии 64

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС

Г.Н. БЕЛЬСКАЯ, Д.А. СЕРГИЕНКО, Ю.И. ПАВЛОВ, И.В. КРОЧЕК
Мультидисциплинарное ведение пациентов с синдромом диабетической стопы. 70

■ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. ПОПОВА
Окрелизумаб в лечении первично-прогрессирующего рассеянного склероза. 77

■ РЕВМАТОЛОГИЯ

В.В. БАДОКИН
Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза: сравнительная эффективность и переносимость препаратов нимесулида. 80

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Е.А. ТАСКИНА, Н.Г. КАШЕВАРОВА, Е.П. ШАРАПОВА, С.Г. АНИКИН, Е.А. СТРЕБКОВА, Т.А. КОРОТКОВА, Т.А. РАСКИНА, Е.В. ЗОНОВА, Э.Н. ОТТЕВА, А.Г. ДИЛБАРЯН
Новые возможности терапии у больных остеоартритом коленных суставов и метаболическим синдромом 86

А.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Ю. ПОГОЖЕВА, Е.С. ФИЛАНОВА
Может ли ацеклофенак рассматриваться в качестве современного преемника «золотого стандарта» НПВП диклофенака? Обзор российских данных. 98

М.С. СВЕТЛОВА, И.В. ХЕЙФЕЦ
Влияние длительной терапии Алфлутопом на динамику артросонографических показателей у больных остеоартритом коленных суставов. 104

■ ПРАКТИКА

В.А. ПАРФЕНОВ, М.А. ИВАНОВА
Ведение пациентов с болью в спине врачами общей практики 112

Б.А. ВОЛЕЛЬ, О.Ю. СОРОКИНА
Подходы к терапии депрессий в клинической практике 118

Е.В. КОСТЕНКО, Н.В. ПОЛУНИНА, В.Г. КРАВЧЕНКО
Медико-социальные аспекты комплексной реабилитации пациентов, перенесших транзиторные ишемические атаки 124

■ ДИССЕРТАНТ

О.Н. ЕГОРОВА, Б.С. БЕЛОВ, С.И. ГЛУХОВА, С.Г. РАДЕНСКА-ЛОПОВИК
Идиопатический лобулярный паникулит: оценка активности (собственные данные) 130



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

Анциферов 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

Богачёв 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 бактерийных 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 профилактики 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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ 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

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красновский 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

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

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, Наталия Марченко,

Ирина Филиппова, Юлия Чередищенко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

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

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 принадлежат 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 26 января 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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 РМАНПО, 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 обозначения даются 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 filipova@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!

Ведение пациентов с когнитивными расстройствами представляет одну из актуальных проблем современного общества. Увеличивается продолжительность жизни и вследствие этого доля в популяции пожилых людей, у которых наиболее часто возникают когнитивные расстройства разной степени выраженности. Деменция (большой нейрокognитивный дефект) создает огромные социально-экономические проблемы для общества. В ряде стран уже разработаны национальные программы по борьбе с деменцией, направленные на раннее выявление заболевания, повышение уровня информированности общества о проблеме и обеспечение более качественного ухода за больными. Значительная часть статей настоящего номера посвящена вопросам диагностики, лечения и профилактики когнитивных расстройств различного генеза, что будет интересно не только неврологам и психиатрам, но и терапевтам.

Не менее актуальную проблему, чем когнитивные расстройства, составляет для современного общества и ведение пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами. Несколько статей данного номера посвящены вопросам диагностики и лечения пациентов с депрессией, они ориентированы на врачей различных специальностей, которые могут на самой ранней стадии обнаружить эмоциональные расстройства, начать лечение или направить пациента к психиатру, психотерапевту.

Значительная часть статей номера посвящена вопросам диагностики и ведения пациентов с болевыми синдромами. В настоящее время жалобы на боли в спине и конечностях, головную боль занимают одно из ведущих мест в структуре причин обращаемости людей за медицинской помощью. Ведение пациентов с хронической неонкологической болью обычно требует участия различных специалистов: неврологов, ревматологов, анестезиологов, психологов, психиатров, специалистов по лечебной физкультуре и др. Возможности совершенствования ведения пациентов с различной природой боли представляют интерес для врачей любых специальностей и требуют широкого внедрения в клиническую практику.

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

БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА: НОВЫЕ ДАННЫЕ

Международная группа ученых под руководством профессора Гарта Купера из Университета Манчестера (Великобритания) установила, что концентрация мочевины в мозге напрямую связана с болезнью Гентингтона. Гарт Купер отметил, что открытие ученых в целом применимо ко всем видам деменции. Чтобы проанализировать концентрацию мочевины в мозге исследователи использовали технологию газовой хроматографии (масс-спектрометрии). Руководитель исследования подчеркнул, что токсичным специалисты считают превышение концентрации в четыре раза. Он выразил надежду, что результаты работы в перспективе послужат созданию препарата, способного предотвратить развитие деменции.



ЗАВЕРШЕНЫ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Компания Alder Pharmaceuticals представила убедительные результаты клинических исследований III фазы эптинезумаба (eptinezumab), предназначенного для лечения хронической мигрени. Эптинезумаб является моноклональным антителом, специфичным к нейропептиду, кодируемому геном кальцитонина (CGRP). Экспериментальная терапия оценивалась в сравнении с плацебо при участии более тысячи пациентов, у которых в среднем регистрировалось 16,1 дня с головной болью в месяц. В соответствии с планом КИ, участники получали 300 мг, 100 мг эптинезумаба или плацебо каждые 12 недель. Согласно собранным данным, уже после первого введения препарата у 61% пациентов было отмечено сокращение на 50% числа дней с головной болью (аналогичный показатель у 39% участников из группы контроля). Также ученые отметили у 33% принимавших эптинезумаб снижение частоты приступов мигрени более чем на 75%, тогда как в группе контроля о таком же улучшении сообщили только 15% пациентов. Полный ответ на терапию (100%-ное отсутствие дней с головной болью) наблюдался у 15 и 5% пациентов в группе эптинезумаба и плацебо.



ВОЗ: 10 МЛН НОВЫХ СЛУЧАЕВ ДЕМЕНЦИИ РЕГИСТРИРУЕТСЯ ЕЖЕГОДНО

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 50 млн человек во всем мире страдает деменцией, из них 60% проживает в странах с низким и средним уровнем дохода. Каждый год выявляется 10 млн новых случаев деменции. Доля общего населения в возрасте 60 лет и старше с деменцией составляет, по оценкам ВОЗ, от 5 до 8 человек на каждые 100 человек. Согласно текущему прогнозу, общее число людей с деменцией составит около 82 млн человек в 2030 г. и 132 млн -- к 2050 г. Это будет обусловлено в первую очередь увеличением количества пациентов в странах с низким и средним уровнем дохода.

Деменция является серьезным социальным и экономическим бременем вследствие как прямых (медицинская и социальная помощь), так и непрямых расходов (неоплачиваемая помощь). В 2015 г. общие глобальные расходы на деменцию оценивались в 818 млрд долларов, что соответствует 1,1% всемирного ВВП. Общие расходы варьировались от 0,2% ВВП в странах с низким уровнем дохода до 1,4% ВВП в странах с высоким уровнем дохода.



АНТАГОНИСТЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРОТИВ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Раннее лечение недифференцированного артрита может потенциально задержать дальнейшее развитие ревматоидного артрита (РА). Исследователи провели метаанализ, объединивший результаты 9 исследований, в которых лечение пациентов с недифференцированным артритом включало применение антагонистов фолиевой кислоты, блокаторов ко-стимуляции Т-лимфоцитов, моноклональных антител к ФНО-α, глюкокортикоидов (внутрисуставно и внутримышечно) и использование радиационной синовэктомии. Результаты демонстрируют, что по сравнению с пациентами, получавшими плацебо либо не получавшими никакого лечения, больные, прошедшие лечение, имели более низкие показатели ревматоидного артрита. Наибольший эффект был достигнут у пациентов, которые проходили лечение антагонистами фолиевой кислоты. Принимая во внимание исследования с косвенным сравнением, ученые отмечают, что использование большинства методов привело к снижению риска развития РА, однако лечение антагонистами фолиевой кислоты и внутримышечное введение глюкокортикоидов имели наибольшую статистическую значимость. Авторы пришли к выводу, что результаты исследования открывают возможности для раннего лечения пациентов с недифференцированным артритом, что позволит задержать последующее развитие ревматоидного артрита.



БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА МОЖНО ДИАГНОСТИРОВАТЬ НА РАННЕЙ СТАДИИ

Исследователи из Швеции впервые смогли убедительно продемонстрировать, в какой области мозга проявляются наиболее ранние признаки болезни Альцгеймера. Первичные изменения в мозге происходят вследствие ретенции бета-амилоида. Процесс начинается за 10–20 лет до того, как у пациента проявятся первые симптомы. Результаты исследования показали, что начальное аккумулялирование бета-амилоида происходит внутри одной из самых важных функциональных сетей головного мозга, которую называют «сеть режима по умолчанию» (default mode network, DMN). Она наиболее активна, когда мы бодрствуем и находимся в состоянии покоя, не взаимодействуя с окружающим миром.

Группа ученых разработала уникальный метод выявления пациентов с ранними стадиями БА, у которых происходит аккумулялирование бета-амилоида. Метод сочетает исследование результатов анализа спинномозговой жидкости и позитронной эмиссионной томографии головного мозга и позволяет получить ценную информацию о тенденции мозга аккумулялировать бета-амилоид. Результаты исследования, несомненно, внесут свой вклад в усовершенствование методов диагностики этого сложного заболевания.



РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОМА ПРИМЕНИМО В ОТНОШЕНИИ НЕЙРОНОВ

Технология редактирования генома CRISPR-Cas9 была признана одним из фундаментальных достижений в области медицинских исследований. Однако она имеет одно значительное ограничение: ее невозможно применить в случае работы с клетками, которые прекратили деление, такими как нейроны в головном мозге.

Теперь стало возможным редактировать геном нейронов благодаря комбинации технологии CRISPR-Cas9 и аденоассоциированного вируса. Ученые из США разработали инструмент, дающий возможность редактировать геном нейронов, основанный на уже существующей системе гомологичной репарации (HDR), позволяющей добавлять, изменять и удалять отдельные гены. До настоящего времени это было осуществимо только в клетках, которые делятся и размножаются в организме.

Группа ученых объединила технологию CRISPR-Cas9 и аденоассоциированный вирус. Исследователи применили данную комбинацию для редактирования геномов нейронов мышей и эффективно осуществили гомологичную репарацию. Тестирование прошло успешно и на мышках с болезнью Альцгеймера. Ученые полагают, что, сконцентрировав особое внимание на фазе HDR-технологии редактирования генома CRISPR, они смогут использовать разработанный ими инструмент для внесения четких генетических изменений вне зависимости от возраста, степени зрелости и области мозга. Данные исследования имеют своей целью применение технологии редактирования генома для лечения тяжелых неврологических заболеваний. Ученые полагают, что, сконцентрировав особое внимание на фазе HDR-технологии редактирования генома CRISPR, они смогут использовать разработанный ими инструмент для внесения четких генетических изменений вне зависимости от возраста, степени зрелости и области мозга.

ГИНГКО БИЛОБА И АСПИРИН ПОМОГУТ БОРЬБЫ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИНСУЛЬТА

Ученые из Китая провели исследование, в ходе которого установили, что экстракт гинкго билоба в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) помогает устранить постинсультные когнитивные нарушения. Ученые наблюдали за двумя группами пациентов, перенесших ишемический инсульт. Первая группа включала 179 пациентов, принимающих 450 мг экстракта гинкго билоба в сочетании со 100 мг АСК ежедневно в течение 6 месяцев. Контрольная группа состояла из 169 пациентов, которые принимали 100 мг АСК каждый день.

Исследователи обнаружили, что по сравнению с контрольной группой у пациентов, принимавших экстракт гинкго билоба, было отмечено замедление снижения показателей по Монреальской шкале оценки когнитивных расстройств (за 30 дней $-2,77 \pm 0,21$ в сравнении с $-1,99 \pm 0,23$; $P=0,0116$; за 90 дней $-3,34 \pm 0,24$ в сравнении с $-2,48 \pm 0,26$; $P=0,0165$; за 180 дней $-4 \pm 0,26$ в сравнении с $-2,71 \pm 0,26$; $P=0,0004$). Кроме того, в сравнении с контрольной группой наблюдались значительные улучшения показателей по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США, модифицированной шкале Ранкина и индексу Бартеля. Частота возникновения неблагоприятных событий и сосудистых осложнений не имела различий между группами. Ученые считают данный метод перспективным, поскольку экстракт гинкго билоба в сочетании с АСК устраняет когнитивные расстройства, не вызывая сосудистых осложнений.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МУТАЦИИ МОЖЕТ СТАТЬ КЛЮЧОМ К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Случай наследственной генетической мутации, ответственной за то, что члены одной итальянской семьи не чувствуют боли, был опубликован в New Scientist. Мутация была выявлена у 78-летней женщины, двух ее дочерей и трех внуков, все они не испытывают болевых ощущений. В ходе медицинского осмотра врачи обнаружили у них следы заживших переломов, о которых те даже не подозревали. По словам медиков, непосредственно при переломе носители этой мутации могут чувствовать боль, однако она быстро проходит.

Обследование членов семьи показало, что состояние нервных окончаний у них находится в норме, а по результатам секвенирования генома ученым удалось выявить мутацию гена ZFHX2. Именно она объясняет отсутствие болевых ощущений. В рамках последующих работ ученые вывели линию мышей, у которых отсутствовал ген ZFHX2, – все они не чувствовали болезненного давления на хвост, но были гиперчувствительны к теплу. При добавлении мышам гена с такой же мутацией, как у итальянской семьи, грызуны стали менее чувствительны к температурным раздражителям. Авторы исследования полагают, что дальнейшее изучение мутации позволит разработать новый подход к терапии хронической боли.

1994 Гомеопатический спазм	1994 Блефаропазм	1994 Циркулярная дистония
1999 ДЦП	2009 Постинсультная спастичность запястья и кисти	2012 Хроническая мигрень
2012 Нейрогенная гиперактивность дигитатора	2013 Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	2015 Постинсультная спастичность голенисто




**С 2016 года
в РФ также доступен
Ботокс® 200 ЕД**

Ботокс® – П N 011936/01, Allergan Фармасьютикалз Айрленд.
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, о также направить претензию к качеству продукции можно по адресу:
ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4.
по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный) по факсу: 8-800-250-98-26 по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com
1. Даты одобрения показаний к применению препарата Ботокс® в Российской Федерации
реклама RU/0144/2016

В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н., профессор, А.Р. КАБАЕВА

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

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Представлен обзор литературных данных по ведению пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Психосоциальные и поведенческие направления составляют основу ведения пациента с БА и должны использоваться как можно раньше и оставаться на протяжении всей оставшейся жизни. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и мемантин способны улучшить когнитивные функции. Профилактика инсульта расценивается как наиболее эффективное средство снижения риска развития БА и прогрессирования ее симптомов. Постепенная нормализация артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией уменьшает риск возникновения различных типов деменций, включая БА. Употребление в большом количестве свежих фруктов или овощей, средиземноморская диета, регулярные физические нагрузки и умственная активность сочетаются со снижением частоты развития БА. Обсуждаются особенности ведения пациентов с БА в нашей стране, применение Церебролизина и методы вакцинации.

Ключевые слова: профилактика болезни Альцгеймера, лечение болезни Альцгеймера, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, мемантин, Церебролизин.

V.A. PARFENOV, MD, Prof., A.R. KABAEVA

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

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

The article presents a literature review on the management of patients with Alzheimer's disease (AD). Psychosocial and behavioural trends form the core of the management of a patient with AD and should be used as early as possible and remain in use for the rest of her/his life. Inhibitors of central acetylcholinesterase (donepezil, galantamine, rivastigmine) and memantine are able to improve cognitive functions. Stroke prevention has been considered the mainstay in reducing the risk of developing AD and the progression of its symptoms. Gradual normalization of arterial pressure in patients with hypertension reduces the risk of various types of dementia, including asthma. The use of a large number of fresh fruits or vegetables, the Mediterranean diet, regular exercise and mental activity are associated with a decrease in the incidence of AD. The article discusses the management of patients with AD in our country, the use of Cerebrolysin and methods of vaccination.

Keywords: prevention of Alzheimer's disease, treatment of Alzheimer's disease, inhibitors of central acetylcholinesterase, memantine, Cerebrolysin.

ВВЕДЕНИЕ

Ведение пациентов с БА представляет одну из актуальных проблем современной медицины, потому что БА – одна из наиболее частых причин приобретенных когнитивных нарушений (КН) и вследствие этого инвалидности среди людей пожилого возраста [1]. В настоящее время более 44 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции [2, 3]. Число больных деменцией может увеличиться в два раза к 2030 г. и в три раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КР расценивается как приоритетная проблема здравоохранения [3].

В настоящее время проблема КН приобретает особую актуальность в связи с возможностью диагностики БА на ранней стадии, когда нет выраженных КН, или даже при нормальных когнитивных функциях у людей с биологическими маркерами БА и(или) подтвержденной наследственной мутацией. Статистические расчеты показывают, что, если какой-либо метод профилактики замедлит развитие деменции на один год, ее частота снизится на 7–10%, если замедлит на 5 лет – на 40–50% [4].

БА – самое частое из дегенеративных заболеваний головного мозга, приводящих к развитию когнитивных

нарушений, оно возникает преимущественно в пожилом и старческом возрасте, в возрасте старше 60 лет БА встречается почти у 5% лиц, в возрасте старше 85 лет – у 30–40%; женщины болеют чаще мужчин [5]. БА в настоящее время рассматривается как генетически детерминированное заболевание со значительным влиянием факторов внешней среды на темпы реализации врожденной генетической программы; семейные случаи этого заболевания встречаются относительно редко (менее 10% случаев) и характеризуются ранним началом (пятое-шестое десятилетие жизни) и быстрым прогрессированием; большинство случаев БА с началом в пожилом возрасте носят спорадический характер, они ассоциированы с носительством 4-й аллели гена апополипротеина Е [5].

В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности какого-либо лекарственного или нелекарственного метода лечения и профилактики БА, однако некоторые лекарственные средства и нелекарственные методы имеют основание для использования в повседневной практике.

Психосоциальные и поведенческие направления составляют основу ведения пациента с БА, они должны использоваться как можно раньше и оставаться на протяжении

всей оставшейся жизни. В идеальном варианте члены семьи, ухаживающие лица и лечащие врачи (семейные врачи, неврологи, психиатры), психологи образуют единую команду, обеспечивающую различные нелекарственные методы лечения [6, 7]. Члены семьи и ухаживающие лица сообщают врачам об изменении состояния пациента, эффективности различных методов терапии. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например в приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Различные аспекты поведения пациента обсуждаются с врачами, при этом рекомендуется поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций, например встречи с соседями или знакомыми, которые могут закончиться конфликтной ситуацией, скандалом. При появлении агрессивности, опасного для окружающих поведения требуется консультация психиатра.

Необходима деликатная информация пациенту, членам его семьи о природе БА, его течении, симптомах и прогнозе. Следует выяснить мнение пациента в отношении дальнейшего ухода при прогрессировании симптомов болезни, обсудить с ним и его родственниками решение финансовых, юридических и других вопросов. Желательно выяснить отношение пациента к возможным медицинским методам лечения в случае неотложных ситуаций, вызванных ухудшением состояния: проведению искусственной вентиляции легких, парентеральному кормлению, лечению возникающих сопутствующих инфекционных заболеваний. При установлении диагноза БА, а также в периоды ее прогрессирования психологическая и психотерапевтическая помощь показана не только пациенту, но и членам его семьи.

В настоящее время более 44 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции. Число больных деменцией может увеличиться в два раза к 2030 г. и в три раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КР расценивается как приоритетная проблема здравоохранения

Когнитивный тренинг имеет большое значение для сохранения и поддержания когнитивных функций у пациентов с БА. Когнитивный тренинг, проведенный подготовленными специалистами, обычно хорошо воспринимается пациентом и членами его семьи, может сопровождаться существенным улучшением показателей когнитивных функций, оказывает благоприятное психологическое действие и не имеет нежелательных последствий. Тренинги показали хорошие результаты при умеренных когнитивных нарушениях, а также у пациентов в группе риска БА [8]. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные когни-

тивные функции, что более эффективно, чем тренировка одной из функций [9]. Частые и короткие занятия эффективнее, чем редкие и продолжительные [10]. Возможно влияние на утраченные или сниженные функции пациента посредством менее нарушенных или сохраненных функций, например запоминанием слов с помощью зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с тонкой моторикой рук для улучшения процессов запоминания и речи.

Психосоциальные и поведенческие направления составляют основу ведения пациента с БА, они должны использоваться как можно раньше и на протяжении всей оставшейся жизни

Целесообразно сочетание когнитивного тренинга с музыкальными паузами, в которых пациенты могут потанцевать или просто послушать музыку, цветовыми эффектами, ароматерапией. Указанные методы используются в первую очередь для уменьшения сенсорной депривации, которая возникает у пациента со снижением зрения и слуха, а также при дефиците общения. Влияние на разные органы чувств может способствовать лучшему запоминанию информации и улучшению памяти.

ПРОТИВОДЕМЕНТНЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ БА

В качестве лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции и повседневную активность пациентов с БА, наиболее убедительно доказана эффективность блокатора глутаматных рецепторов мемантина по 20 мг/сут и препаратов холиномиметического действия (ингибиторов ацетилхолинэстеразы) – ривастигмина (Экселон) по 3–12 мг/сут, галантамина (Реминил) по 8–24 мг/сут и донепезила (Арисепт, Алзепил) по 5–10 мг/сут [1].

Дефицит ацетилхолина рассматривается как важный патогенетический механизм развития БА, что обосновывает необходимость постоянного приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Эффективность современных ингибиторов ацетилхолинэстеразы наиболее значительна у пациентов с БА на стадии легкой и умеренной деменции [11]. Существенное улучшение когнитивных функций отмечается более чем у половины пациентов с БА, принимающих ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы [12]. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы обычно хорошо переносятся, но требуют постепенного (обычно в течение 1–3 месяцев) подбора оптимальной дозы. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря веса. Данные побочные эффекты не представляют опасности для жизни и здоровья пациентов и проходят при отмене препарата или уменьшении дозы.

Мемантина гидрохлорид (Акатинол Мемантин) – неконкурентный антагонист N-метил D-аспартат (NMDA) рецепторов – используется в большинстве стран мира

для лечения БА. Блокада NMDA-рецепторов рассматривается как патогенетическое направление терапии при БА и других дегенеративных деменциях, направленное на уменьшение эксайтотоксичности и патологическое накопление кальция в нейронах.

Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени показана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [13, 14]. Применение мемантина приводило к улучшению когнитивных функций, поведения пациентов. Положительный эффект от лечения также выражался в том, что пациентам, принимавшим мемантин, требовалось меньше времени по уходу со стороны обслуживающего персонала. У пациентов с умеренной или выраженной деменцией добавление мемантина к донепезилу приводило к достоверному улучшению когнитивных функций и поведения пациентов [15]. Метаанализ исследований эффективности мемантина в сравнении с плацебо также показал его положительное влияние на поведение пациентов, при этом было отмечено, что лечение мемантином ассоциируется с улучшением состояния обслуживающих лиц и удлинением того времени, когда требуется направить пациента в интернат в связи с тяжестью его состояния [16]. Применение мемантина рассматривается как возможное средство лечения таких нарушений поведения, как повышенная возбудимость и агрессивность у пациентов с деменцией [16, 17].

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ДЕПРЕССИИ

При развитии выраженных психотических расстройств могут быть использованы различные антипсихотические средства, однако их применение ассоциируется с ухудшением когнитивных функций пациентов, повышением риска смертельного исхода, развитием экстрапирамидных осложнений, включая злокачественный нейролептический синдром [18]. Длительное наблюдение пациентов, страдающих БА и принимающих антипсихотические средства, показывает, что они умирают быстрее, чем остальные пациенты [19, 20]. Назначение нейролептиков наиболее опасно пациентам с БА, страдающим сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Поэтому использование антипсихотических средств рекомендуется только у пациентов с низким риском осложнений и(или) в тех случаях, когда нет эффекта от других методов терапии [18, 21].

При развитии у пациентов с БА депрессии, в клинической картине которой обычно преобладают ангедония, анорексия, потеря веса и инсомния, ведущее место отводится психотерапевтическим методам воздействия. Рекомендуется увеличить общение с друзьями, знакомыми, способствовать увеличению занятий любимыми делами, избегать стрессовых и неприятных ситуаций, пройти курс психотерапевтического лечения. Могут быть эффективны антидепрессанты, среди которых предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного

захвата серотонина; применение трициклических антидепрессантов связано с риском ухудшения когнитивных функций вследствие их холинолитического действия. Однако результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не показывают достоверного улучшения состояния пациентов с деменцией при использовании антидепрессантов, например сертралина [22].

НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Регулярная физическая активность, составляющая основу здорового образа жизни человека, может препятствовать развитию деменции путем уменьшения массы тела, снижения уровня артериального давления (АД), повышения толерантности тканей к глюкозе, увеличения кровоснабжения головного мозга, а также ряду других возможных изменений. Регулярная физическая активность снижает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, возникновение которого часто провоцирует и усиливает развитие дегенеративного процесса, лежащего в основе БА.

Регулярная физическая активность снижает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, возникновение которого часто провоцирует и усиливает развитие дегенеративного процесса, лежащего в основе БА

Длительное наблюдение пожилых людей показывает, что регулярная физическая активность сочетается с замедлением прогрессирования когнитивных расстройств, снижением частоты развития деменции [23]. Наблюдение 1 740 людей в возрасте 65 лет и старше в течение 6 лет показало, что регулярная физическая активность сочетается с уменьшением частоты развития деменции [24]. Наблюдение 2 736 пожилых женщин без признаков деменции (в начале исследования) установило, что когнитивные функции оставались лучше, а когнитивные расстройства возникали реже, если женщины имели высокую физическую активность [25]. Метаанализ проспективных исследований показал, что риск развития БА у лиц старше 65 ниже, если они физически активны в течение всей жизни [26].

Остаются неясными длительность, интенсивность и характер физических нагрузок, во многом они требуют индивидуального подхода с учетом имеющегося опыта и сочетанных заболеваний. В целом пожилым людям с наличием и без когнитивных нарушений показаны прогулки не менее 30 минут три раза в неделю и(или) аэробные упражнения либо занятия спортом [23].

Правильное питание играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Содержащиеся в свежих фруктах и овощах антиоксиданты могут ослабить процессы оксидативного стресса, име-

ющего большое значение в развитии БА [27]. В определенной степени это связано со снижением частоты инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих факторы риска когнитивных нарушений, а также с уменьшением процессов воспаления и метаболических нарушений в головном мозге.

Наблюдение 3 700 пожилых людей в течение 6 лет показало, что использование в большом количестве овощей сочетается с уменьшением риска развития когнитивных нарушений [28]. Однако у пациентов с БА богатое антиоксидантами питание не дает существенного положительного результата [27]. Возможно, что антиоксиданты, ослабляющие процессы оксидативного стресса, дают положительный эффект преимущественно у здоровых людей (без когнитивных нарушений) и не оказывают существенного влияния в случае гибели большого количества нейронов, возникающего при БА.

Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты), ассоциируется со снижением частоты развития БА, умеренных когнитивных расстройств и скорости прогрессирования их в деменцию [29]. Отмечено, что умеренное употребление вина (250–500 мл в день) сочетается с уменьшением риска развития деменции в сравнении с более значительным употреблением алкоголя или отказом от него [30].

Длительное образование, регулярная умственная работа создают церебральный резерв, позволяющий замедлить клинические проявления органического поражения головного мозга, вызванного БА [1]. Функциональные методы исследования головного мозга демонстрируют, что люди, получившие высокий уровень образования и длительно занимающиеся умственной работой, имеют менее значительные когнитивные расстройства при наличии дегенеративного поражения головного мозга, чем люди с низким уровнем образования и умственной деятельности [31]. Поэтому есть все основания рекомендовать умственную деятельность как здоровым людям, так и пациентам с когнитивными расстройствами. Конкретные рекомендации должны учитывать индивидуальные особенности, приобретенные интересы и уровень образования пациента.

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Профилактика инсульта имеет большое значение как в профилактике БА, так и в предупреждении прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с БА. Профилактика инсульта включает как нелекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточного веса, достаточная физическая активность, правильное питание), так и лекарственные средства (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины) [32].

Нормализация АД на основе антигипертензивной терапии представляет одно из возможных направлений предупреждения деменции и более легких когнитивных

нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. Особое значение в этом аспекте имеет антигипертензивная терапия у пожилых пациентов, имеющих высокий риск развития деменции в ближайшие годы. Канадской медицинской ассоциацией людям старше 60 лет рекомендуется постепенное снижение систолического АД до 140 мм рт. ст. для снижения риска деменции, что рассценивается как высокий (I) уровень доказательности рекомендации для населения [33]. Появление даже легких когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией требует более активных мероприятий по контролю АД и, видимо, более агрессивной антигипертензивной терапии, хотя при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций.

ПРОФИЛАКТИКА БА НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), по данным нескольких метаанализов, ассоциируется со снижением частоты развития деменции [34, 35]. Однако многоцентровые плацебо-контролируемые исследования не показали эффективности НПВС (при значительном увеличении числа нежелательных, преимущественно желудочно-кишечных осложнений), в частности напроксена (220 мг три раза в день) или целекоксиба (200 мг два раза в сутки) [36]. В настоящее время нет оснований рекомендовать НПВС для профилактики деменции, однако, если пациент в связи с заболеванием вынужден постоянно принимать НПВС, есть вероятность, что у него снижается риск развития БА.

Функциональные методы исследования головного мозга демонстрируют, что люди, получившие высокий уровень образования и длительно занимающиеся умственной работой, имеют менее значительные когнитивные расстройства при наличии дегенеративного поражения головного мозга, чем люди с низким уровнем образования и умственной деятельности

Заместительная терапия эстрогенами у женщин, по данным метаанализа нескольких исследований, ассоциируется со снижением риска развития деменции почти на одну треть [37]. Однако большое исследование, включившее 75 000 женщин, напротив, показало, что заместительная терапия эстрогенами повышает риск развития деменции и умеренных когнитивных расстройств [38].

Применение витаминов не доказано как средство профилактики деменции, при использовании витаминов Е и С не получено эффекта [39]. В большинстве плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние приема фолиевой кислоты и витаминов группы В

(B6 и B12) на развитие когнитивных нарушений при гипергомоцистеинемии, не отмечено существенного снижения прогрессирования когнитивных нарушений; только в одном исследовании на фоне приема фолиевой кислоты наблюдалось замедление прогрессирования когнитивных нарушений [40]. В целом в настоящее время нет убедительных данных о том, что коррекция гипергомоцистеинемии предупреждает развитие когнитивных расстройств, однако во всех случаях ее выявления лечение представляется обоснованным для профилактики инсульта.

Препараты стандартизированного экстракта гинкго билоба – EGb 761 изучались как средство профилактики деменции в 2 больших плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [41, 42]. В США в исследование были включены 2 851 человек с нормальными когнитивными функциями и 481 пациент с умеренным когнитивным расстройством, которые стали принимать EGb 761 по 120 мг два раза в сутки или плацебо, не отмечено достоверного преимущества EGb 761 над плацебо [41]. Во Франции завершено большое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, в котором изучалась эффективность стандартизированного экстракта EGb 761 (танакан) для профилактики развития деменции у 2 854 пациентов в возрасте 70 лет и старше (средний возраст 78 лет) с жалобой на нарушение памяти; не отмечено достоверного преимущества EGb 761 над плацебо [42]. В недавнем метаанализе отмечена эффективность EGb 761 для лечения поведенческих расстройств у пациентов с БА [43].

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА В НАШЕЙ СТРАНЕ, ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

В нашей стране БА плохо диагностируется, пациенты часто наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического сосудистого поражения головного мозга даже в случаях классических проявлений заболевания [44]. По нашим данным, не менее 10% пациентов пожилого возраста, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания, страдают БА [44, 45]. Такие пациенты длительно (несколько лет) наблюдаются в поликлинике с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (или хронической ишемии головного мозга), у них не проводится оценка их когнитивных функций, они (и их родственники) не получают эффективных психологических и поведенческих методик, противодementных средств, у них проводится курсовое лечение препаратами с целью улучшения кровоснабжения головного мозга.

В нашей стране среди не только пациентов, но и врачей приоритетным при лечении пациентов с различными заболеваниями головного мозга служит парентеральное (инъекционное) назначение лекарственных средств. Среди всех лекарств, зарегистрированных в нашей стране, только церебролизин детально изучался при БА.

Церебролизин представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и

содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, которые оказывают многомодальное положительное воздействие на головной мозг. В эксперименте показано, что активные вещества церебролизина оказывают на нейроны головного мозга действие, аналогичное эффекту фактора роста нервов [46]. Отмечаются увеличение нейрональной пластичности и числа дендритов, образование новых синапсов, активация внутринейронального метаболизма, активация нейрогенеза, образование новых сосудов и улучшение кровоснабжения головного мозга.

Церебролизин представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, которые оказывают многомодальное положительное воздействие на головной мозг

Церебролизин эффективен в отношении улучшения когнитивных функций при БА по данным метаанализа, проведенного в 2007 г. и включившего 772 пациента, которые получали церебролизин в дозе от 10 до 60 мл в сутки на протяжении не менее месяца [47]. Церебролизин в дозе 30 мл 5 дней в неделю в течение 4 недель уменьшает выраженность клинических проявлений БА, эффект сохраняется в течение 6 месяцев, уменьшается число пациентов, которые не реагируют на лечение ингибиторами ацетилхолинэстеразы [48]. Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в Канаде, Юго-Восточной Азии, Австрии и России, свидетельствуют, что внутривенное введение церебролизина по 10–60 мл/сут оказывает благоприятный эффект в отношении когнитивных функций и повседневного функционирования у пациентов с БА, сосудистой деменцией легкой или умеренной выраженности [48, 49]. К выгодным сторонам применения церебролизина следует отнести его эффективность при КН различной этиологии (нейродегенеративной, сосудистой), хорошую переносимость, возможный нейропротективный и нейротрофический эффект (активация репаративных процессов в головном мозге). Эффект курсового лечения (20 вливаний) может сохраняться в течение 6 месяцев. В один из последних метаанализов 2015 г. включены 6 плацебо-контролируемых исследований церебролизина (длительность ≥4 нед.) при мягкой и умеренной форме БА [49]. Отмечены эффективность (по показателям когнитивных функций и общему клиническому впечатлению) и безопасность применения церебролизина 30 мл в/в 5 дн/нед в течение 4 недель. В метаанализе рассчитаны число больных, которых нужно лечить, чтобы получить один положительный эффект от терапии (3 больных), и число больных, у которых лечение осложняется одним нежелательным явлением, требующим отмены терапии (501 больной), что отражает благоприятное соотношение «польза/риск» при использовании церебролизина [49].

МЕТОДЫ ВАКЦИНАЦИИ

В настоящее время активно изучаются методы патогенетической терапии, направленные на уменьшение образования бета-амилоида и тау-протеина с помощью специальных вакцин и сывороток. Накопление во внеклеточном пространстве головного мозга бета-амилоида, оказывающего токсическое действие на нейроны, рассматривается как важная причина нарушения функции и гибели нейронов при БА, поэтому в последние 20 лет изучались методы, направленные на предупреждение образования и накопления в головном мозге бета-амилоида [50]. Однако эти методы лечения не дали положительного результата, иммунизация сопровождалась серьезными побочными эффектами; они продолжают активно изучаться, однако не используются широко в клинической практике. Предполагается, что вакцинация наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания. Однако первые исследования с использованием препаратов моноклональных антител у пациентов на ранних стадиях БА не имели клинически значимого эффекта. В настоящее время проходит испытание препарат Адуканумаб, который в отличие от других антител связывается не только с олигомерами амилоида, но и с нерастворимыми бета-амилоидными фибриллами [51]. Препарат уже показал дозозависимый эффект в фазе испытания 1b у пациентов с доклинической БА и умеренными когнитивными нарушениями в виде снижения

накопления амилоида и замедления темпов когнитивного снижения.

Таким образом, при ведении пациентов с БА ведущее значение имеют психосоциальные и поведенческие методы.

Профилактика инсульта, основанная на нормализации АД и при необходимости на приеме антитромботических средств и статинов, может снизить риск развития БА и прогрессирование ее симптомов

Применение противодементных средств (ингибиторов АХЭ, Акатинола Мемантина) способно улучшить когнитивные функции. В нашей стране БА плохо диагностируется, большинство пациентов наблюдается с диагнозом хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии), в качестве популярных инъекционных лекарственных препаратов наиболее обосновано применение церебролизина. Для профилактики БА целесообразно использовать нелекарственные средства: употребление в большом количестве свежих фруктов или овощей, средиземноморская диета, регулярные физические нагрузки и умственная активность. Профилактика инсульта, основанная на нормализации АД и при необходимости на приеме антитромботических средств и статинов, может снизить риск развития БА и прогрессирование ее симптомов.



Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ

ЧМТ О 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 ЧМТ
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и БА
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ



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** применяют 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. **ПОБОЧНОЕ 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 Унтрах, 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.

©ЗБЕР 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

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CER-RUS2017/09/300

ЛИТЕРАТУРА

1. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. Edited by O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al. London, N.Y.: Martin Dunitz; 2004.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*, 2013, 9: 63–75.
3. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. [Internet] Geneva: World Health Organization, 2012.
4. Reiman EM, Langbaum JB, Tariot PN. Alzheimer's Prevention Initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomark Med*, 2010, 4(1): 3–14.
5. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, et al. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(Suppl 1): S2.
6. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290: 2015–2022.
7. Kales H, Gitlin L, Lyketsos C. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62: 762–769.
8. Carretti B, Borella E, Fostinelli S, et al. Benefits of training working memory in amnesic mild cognitive impairment: specific and transfer effects. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(4): 617–26.
9. Gates N, Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, 12: 20–27.
10. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6: CD003260.
11. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 1: CD005593.
12. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 370–378.
13. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14: 135–146.
14. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1333–1341.
15. van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT, Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14: 428–437.
16. Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27: 164–172.
17. Ishikawa I, Shinno H, Ando N, et al. The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 2016, 28(3): 157–164.
18. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 2005, 294: 1934–1943.
19. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): Long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 151–157.
20. Kales H, Kim H, Zivin K, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*, 2012, 169: 71–79.
21. Reus V, Fochtmann L, Eyler A, et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*, 2016, 162: 1996–2021.
22. Weintraub D, Rosenberg PB, Dye LT, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: Week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18: 332–340.
23. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science*, 2003, 14: 125–130.
24. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 2006, 144: 73–81.
25. Barnes DE, Blackwell T, Stone KL, et al. Cognition in older women: the importance of daytime movement. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008, 56: 1658–1664.
26. Beckett MW, Arden CI, Rotondi MA. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatr*, 2015, 15: 9.
27. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Research Bulletin*, 2006, 69: 1–19.
28. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*, 2006, 67: 1370–1376.
29. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2009, 66: 216–225.
30. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, et al. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8: 150–154.
31. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, 69: 1911–1920.
32. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012, 288 с.
33. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *Canadian Medical Association Journal*, 2008, 178: 548–556.
34. De Craen AJM, Gussekloo J, Vrijnsen B, et al. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol*, 2005, 161: 114–120.
35. Wang J, Tan L, Wang HF, et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2): 385–96.
36. ADAPT Research Group. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*, 2007, 68: 1800–1808.
37. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*, 2002, 288: 872–881.
38. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 2004, 291: 2947–2958.
39. Boothby LA, Doering PL. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 2073–2080.
40. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*, 2007, 369: 208–216.
41. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300: 2253–2262.
42. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 851–859.
43. von Gunten A, Schlaefke S, Überla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract Egb 761® in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(8): 622–633.
44. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014, 224 с.
45. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2013, 5(2): 38–42.
46. Alvarez XA, Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*, 2011, 47: 487–513.
47. Wei ZH, He QB, Wang H, et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 2007, 114(5): 629–34.
48. Plosker GL, Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*, 2009, 26(11): 893–915.
49. Gauthier S, Proano JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39: 340–55.
50. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, et al. Disease modifying approach to the treatment of Alzheimer's disease: from alpha-secretase activators to gamma-secretase inhibitors and modulators. *Drugs Aging*, 2009, 26(7): 537–555.
51. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 2016, 537(7618): 50–6.

НАЧАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИКО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ «ПРОФИЛЬ»)

В статье приведены результаты исследования эффективности и безопасности препарата Кавинтон Комфорт® (винпоцетин) у пациентов с начальными проявлениями хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) в амбулаторной неврологической и терапевтической практике. В программу было включено 4 410 пациентов с верифицированным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии I–II стадии. Показана высокая эффективность терапии препаратом Кавинтон Комфорт® как по субъективным характеристикам, так и по данным нейропсихологических тестов. Положительная динамика результатов нейропсихологического исследования, как и жалоб пациентов, была отмечена уже через 1 мес. лечения. При продолжении терапии до 3 мес. позитивная тенденция сохранялась. Более 90% врачей и пациентов оценили эффективность и переносимость лечения как хорошую и отличную. Продemonстрирована целесообразность применения препарата у пациентов на ранних стадиях хронического ЦВЗ. С целью дальнейшего изучения эффективности Кавинтона Комфорт у пациентов с хронической ишемией мозга целесообразно проведение сравнительного плацебо-контролируемого исследования.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, цереброваскулярные заболевания, дисциркуляторная энцефалопатия, винпоцетин, Кавинтон.

N.N. KOBERSKAYA, PhD in medicine, G.R. TABEEVA, MD, Prof., E.Yu. KALIMEEVA, PhD in medicine, S.I. GEREEVA

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

INITIAL FORMS OF CEREBROVASCULAR INSUFFICIENCY: DIFFERENT APPROACHES TO THERAPY (ON THE RESULTS OF THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROGRAM «PROFILE»)

The article presents the results of a study of the efficacy and safety of Cavinton Comfort® (vinpocetine) in patients with initial manifestations of chronic cerebrovascular disease (CCD) in outpatient neurological and therapeutic practice. 4,410 patients with a verified diagnosis of stage I - II discirculatory encephalopathy were enrolled to the program. The study showed high efficacy of therapy with Cavinton Comfort® in terms of both subjective characteristics and neuropsychological tests data. Positive changes in neuropsychological test results, as in patient complaints, were already evident after one month of treatment. The positive trend persisted with continued therapy up to 3 months. More than 90% of doctors and patients evaluated the efficacy and tolerability of treatment as good and excellent. The study proved the expediency of using the drug in patients with early stages of the chronic CCD. A comparative placebo-controlled study is advisable to further study the efficacy of Cavinton Comfort in patients with chronic cerebral ischemia.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cerebrovascular diseases, discirculatory encephalopathy, vinpocetine, cavinton.

Хроническая цереброваскулярная недостаточность (ХЦВН), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), – это состояние, при котором в результате хронического нарушения кровообращения в головном мозге развивается нарушение его функций [1, 2]. Основными клиническими проявлениями ДЭ являются эмоциональная лабильность, нарушения равновесия и походки, псевдобульбарные нарушения, ухудшение памяти и других когнитивных функций, нейрогенные расстройства мочеиспускания, постепенно приводящие к дезадаптации больных [1–4]. ХЦВН встречается преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста и представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний головного мозга.

Термины ХЦВН и ДЭ, традиционно используемые в отечественной практике, относят к цереброваскулярным

заболеваниям (ЦВЗ), которые в МКБ-10 соответствуют кодам I60–I69. Понятие «хроническая недостаточность мозгового кровообращения» в МКБ-10 также отсутствует. Кодировать ДЭ (хроническую недостаточность мозгового кровообращения) можно в рубрике I67 («Другие цереброваскулярные заболевания») или I67.8 («Другие уточненные цереброваскулярные заболевания», подразбрика «Ишемия мозга (хроническая)»). Остальные коды из этой рубрики отражают либо только наличие сосудистой патологии без клинических проявлений (аневризма сосуда без разрыва, церебральный атеросклероз и др.), либо развитие острой патологии (гипертензионная энцефалопатия). Следствием несовершенства этих диагностических подходов является существующая в клинической практике избыточная диагностика ДЭ, что связано с отсут-

ствием общепризнанных диагностических критериев этого состояния.

В 2001 г. Н.Н. Яхно и И.В. Дамулиным с соавт. были предложены следующие критерии диагноза ДЭ [5]:

- 1) наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга,
- 2) наличие признаков острой или хронической дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных),
- 3) наличие причинно-следственной связи между 1-м и 2-м пунктом – связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики,
- 4) клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Наиболее эффективными методами профилактики ХЦВН являются коррекция факторов риска – контроль артериального давления, уровня глюкозы, устранение факторов, способствующих развитию атеросклероза, лечение соматических заболеваний

Позднее, в 2007 г., О.С. Левиным предложены критерии диагноза ДЭ, которые включали данные нейровизуализации [6]:

- 1) объективно выявляемые нейропсихологические и неврологические симптомы,
- 2) признаки цереброваскулярного заболевания, включающие факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, нарушения сердечного ритма и др.), и/или анамнестические признаки, и/или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов или вещества мозга,
- 3) свидетельства причинно-следственной связи между (1) и (2):
 - а) соответствие динамики нейропсихологического и неврологического дефицита особенностям течения цереброваскулярного заболевания (тенденция к прогрессированию с чередованием периодов резкого ухудшения, частичного регресса и относительной стабилизации),
 - б) соответствие выявляемых при КТ/МРТ изменений вещества мозга сосудистого генеза ведущим клиническим проявлениям,
- 4) исключены другие заболевания, способные объяснить клиническую картину.

Нужно отметить, что в критериях, предложенных О.С. Левиным, требование нейровизуализационного подтверждения ЦВЗ не является обязательным (и/или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов или вещества мозга).

В отличие от острого нарушения кровообращения в головном мозге (инсульта), которое сопровождается очаговым поражением вещества головного мозга, при ХЦВН происходит более диффузное, многоочаговое поражение головного мозга, как правило связанное с патологией

мозговых сосудов мелкого калибра (церебральная микроангиопатия), чаще всего вследствие артериальной гипертензии, ангиопатий различной этиологии (амилоидная, воспалительная и др.).

В развитии ХЦВН выделяют несколько стадий развития симптоматики. Согласно Н.Н. Яхно и И.В. Дамулину с соавт. принято выделять три стадии развития проявлений ДЭ [5].

I стадия

1. Характеризуется отсутствием симптомов, или неврологическая симптоматика носит преимущественно субъективный характер (головная боль, головокружение, шум в голове, повышенная утомляемость, расстройства сна).
2. Могут быть отдельные очаговые симптомы (рефлексы орального автоматизма, анизорефлексия, пошатывание при ходьбе, легкие когнитивные нарушения и др.), не формирующие целостного неврологического синдрома.
3. Параклинические признаки поражения головного мозга (например, инфаркты мозга и лейкоареоз по данным нейровизуализации).

II стадия

Объективные неврологические расстройства, достигающие синдромального значения (умеренные когнитивные нарушения, пирамидный, экстрапирамидный, псевдобульбарный или атактический синдром).

III стадия

Выраженные неврологические расстройства. Сочетание нескольких неврологических синдромов. Обычно – сосудистая деменция.

О.С. Левиным были предложены критерии диагностики стадий ДЭ согласно нейровизуализационным изменениям головного мозга [6]:

I стадия: 1) лейкоареоз – тип перивентрикулярный и/или пунктирный субкортикальный, ширина менее 10 мм, 2) лакуны – число 2–5, 3) территориальные инфаркты – число 0–1, площадь не более 1/8 полушарий, диаметр до 10 мм, 4) атрофия головного мозга – +/-.

II стадия: 1) лейкоареоз – тип пятнистый, частично сливающийся субкортикальный, ширина более 10 мм, 2) лакуны – число 3–5, 3) территориальные инфаркты – число 2–3, площадь не более 1/4 полушарий, диаметр до 25 мм, 4) атрофия головного мозга – +/-++.

III стадия: 1) лейкоареоз – тип сливающийся субкортикальный, ширина более 20 мм, 2) лакуны – число более 5, 3) территориальные инфаркты – более 3, площадь не менее 1/4 полушарий, диаметр более 25 мм, 4) атрофия головного мозга – ++/+++.

Ведущими корригируемыми факторами риска ЦВЗ являются атеросклероз и гипертоническая болезнь. Существенную роль играют и другие факторы, такие как сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, недостаточная физическая активность, нерациональное питание. Наиболее эффективными метода-

ми профилактики ХЦВН являются коррекция вышеперечисленных факторов риска – контроль артериального давления (АД), уровня глюкозы, устранение факторов, способствующих развитию атеросклероза, лечение соматических заболеваний. В связи с этим наиболее перспективным считается непрерывное ведение этих пациентов в общетерапевтической практике с соблюдением преемственности и взаимодействия врачей разных специальностей (неврологов, кардиологов, окулистов и др.).

Используется несколько основных подходов к ведению больных с ХЦВН. Одним из наиболее разработанных направлений является коррекция факторов риска инсульта и прогрессирования хронических нарушений кровообращения: контроль АД и адекватная антигипертензивная терапия, назначение статинов, коррекция уровня глюкозы, метаболических нарушений, отказ от курения и достаточная физическая активность, а также длительный прием антиагрегантов. У больных с выраженным стенозом сонных артерий проводится каротидная эндоартерэктомия. Основной целью лечения больных с ХЦВН является улучшение перфузии головного мозга, процессов микроциркуляции и нейропротекция, а также коррекция аффективных, эмоциональных и поведенческих расстройств.

Следует иметь в виду, что ранние стадии ХЦВН протекают с относительной сохранностью когнитивных функций или минимальными их нарушениями, которые трудно идентифицировать клинически. Между тем именно пациенты с начальными и субклиническими формами ЦВЗ нуждаются в клинической оценке с целью более раннего начала профилактических и лечебных мероприятий.

Среди фармакологических средств, традиционно используемых в терапии больных с ХЦВН, одним из наиболее изученных является Кавинтон (винпоцетин) – производное винкамина, алкалоида растений рода Барвинок (*Vinca minor*). Он был синтезирован в конце 1960-х гг. и с 1978 г. широко применяется в ряде стран для лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения [7]. Клинические эффекты Кавинтона осуществляются посредством нескольких механизмов, среди которых рассматривается прежде всего его вазоактивное, антиоксидантное и нейропротективное действие.

Антивазоспастический эффект винпоцетина реализуется благодаря его свойству ингибирования Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой фосфодиэстеразы (PDE) типа 1, что приводит к увеличению внутриклеточного цАМФ и может лежать в основе эффектов улучшения мозгового кровообращения и снижения агрегации тромбоцитов, наблюдаемой при введении винпоцетина [8]. В нескольких исследованиях показана способность винпоцетина перераспределять и усиливать кровообращение в ишемизированных участках головного мозга без эффекта «обкрадывания» интактных областей [9]. Винпоцетин одновременно увеличивает транспорт и утилизацию глюкозы, кислорода и стимулирует синтез аденозинтрифосфата в тканях мозга [10].

Антиоксидантные свойства винпоцетина осуществляются за счет его способности поглощения гидроксильных радикалов. Кроме того, было показано, что он ингибирует перекисное окисление липидов в синапсах тканей головного мозга и защищает от глобальной аноксии и гипоксии, что сопровождается уменьшением площади нейронального некроза до 60% на моделях экспериментально индуцированной ишемии [11]. Винпоцетин ингибирует активность натриевых каналов в нервной ткани, что является основным механизмом фармакологических агентов с нейропротективными свойствами. Это свойство винпоцетина продемонстрировано в том числе в экспериментах эффективной блокады накопления натрия в нейронах, уменьшении зоны реперфузионного повреждения и нивелировании токсического воздействия окислительного стресса в результате аноксии [12]. Показано, что винпоцетин защищает нейроны от токсичности глутамата и N-метил-D-аспартата (NMDA) [13], с чем также связаны его нейропротективные свойства. Все указанные выше эффекты винпоцетина рассматриваются в контексте мультимодальных эффектов препарата, позволяющих широко использовать его в лечении пациентов с ЦВЗ.

Одним из основных подходов к ведению больных с ХЦВН является коррекция факторов риска инсульта и прогрессирования хронических нарушений кровообращения: контроль АД и адекватная антигипертензивная терапия, назначение статинов, коррекция уровня глюкозы, метаболических нарушений, отказ от курения и достаточная физическая активность, а также длительный прием антиагрегантов

Программа изучения эффективности применения винпоцетина включает в целом около 100 экспериментальных и клинических исследований. В лечении пациентов с хроническими формами ЦВЗ винпоцетин продемонстрировал потенциальные возможности влияния на когнитивные и неврологические проявления заболевания. Так, в 2009 г. были опубликованы результаты многоцентровой программы по изучению эффективности и безопасности курса лечения Кавинтоном и его влияния на выраженность когнитивных нарушений и качество жизни у 159 больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью [14]. Результаты исследования отчетливо продемонстрировали достоверно значимую динамику балльной оценки краткой шкалы оценки психического статуса, качества жизни SF-36, а также шкал CGIC-PGIC на фоне курса лечения. При этом отмечен хороший уровень переносимости препарата, что совпадает с данными других исследований пациентов с хроническими формами ЦВЗ [13].

Создание новой лекарственной формы Кавинтона в форме ородиспергируемых таблеток (ОДТ) (Кавинтон Комфорте) явилось заметным достижением на пути оптимизации его клинического применения. Новая

лекарственная форма препарата Кавинтон Комфорт® позволяет добиться более быстрого растворения лекарственного средства, что, в свою очередь, обеспечивает более быстрое его всасывание, и, соответственно, наступление клинического эффекта при приеме ОДТ происходит в значительно более ранние сроки, чем при приеме обычных пероральных форм лекарственных средств [13]. Использование этой формы не требует запивания водой и предпочтительно у широкого круга пациентов, в том числе пожилого возраста, больных с нарушениями глотания, а также у лиц, ведущих активный образ жизни.

Кроме этого, достигается улучшенный профиль безопасности препарата. Эти преимущества, несомненно, повышают комплаентность со стороны пациентов разного профиля. Между тем исследований этой формы лекарственного средства в клинической практике, и прежде всего у пациентов с ранними формами ЦВЗ, ранее не проводилось.

В 2017 г. в России завершена крупная исследовательская клиничко-эпидемиологическая программа «ПРОФИЛЬ» («Оценка распространенности и эффективности лечения начальных форм хронической цереброваскулярной болезни Кавинтоном Комфорт®»). Целью программы была оценка эффективности и безопасности терапии Кавинтоном Комфорт® (винпоцетин) пациентов с начальными проявлениями ДЭ в амбулаторной неврологической и терапевтической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном мультицентровом наблюдательном несравнительном исследовании оценивали клиническую эффективность и безопасность курсового лечения препаратом Кавинтон Комфорт® у пациентов с диагнозом ДЭ I–II стадии. Пациенты, включенные в программу, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 85 лет, наличие субъективных расстройств в виде головной боли и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, несистемного головокружения, наличие объективных расстройств в виде анизорефлексии или негрубой атаксии, симптомов орального автоматизма, снижения памяти и астении, наличие следующих нейровизуализационных изменений по данным КТ/МРТ: 1) лейкоареоз – тип перивентрикулярный и/или пунктирный субкортикальный, ширина <10 мм, 2) лакуны – 2–5, 3) территориальный инфаркт – 0–1, площадь <1/8 полушарий, диаметр <10 мм, 4) атрофия головного мозга +/-.

Основными критериями исключения из исследования были: наличие деменции и грубых интеллектуально-мнестических расстройств, препятствующих выполнению нейропсихологического тестирования, недавно (1 мес. и ранее) перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака

(ТИА), наличие сопутствующей патологии головного мозга (в том числе по данным нейровизуализации), наличие онкологических заболеваний, недавно (6 мес. и ранее) перенесенная черепно-мозговая травма, судорожный синдром (в том числе в анамнезе), сердечно-сосудистая патология: тяжелые формы ИБС, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия в анамнезе, неконтролируемое повышение АД, повышение АД >200/100 мм рт. ст., наличие застойной сердечной недостаточности, QT>500 мс по данным электрокардиографии (ЭКГ), выраженные отклонения в лабораторных параметрах (уровень печеночных ферментов, в 3 раза превышающий максимальное значение нормы, уровень щелочной фосфатазы и билирубина, в 2 раза больший максимального значения нормы), беременность и лактация, повышенная чувствительность к винпоцетину, участие в других клинических исследованиях, отказ пациента от участия в программе.

Всем пациентам проводилось лечение препаратом Кавинтон Комфорт® в форме диспергируемых таблеток, содержащих винпоцетин (10 мг), растворимых в воде или слюне, не требующих запивания водой. Препарат назначали в дозе 10 мг 3 раза в день (суточная доза – 30 мг) в течение 3 мес.

Осуществляли клиничко-неврологическое и общесоматическое обследование, в том числе лабораторные исследования, функциональную диагностику (ЭКГ, МРТ, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга). Для объективной оценки динамики состояния пациентов использовали следующие клинические тесты: тест Мюнстерберга – для оценки восприятия и избирательного внимания, батарея тестов лобной дисфункции п. 2 (БТЛД) [15] – для оценки беглости речи, Trail Making Test (ТМТ), части А и В [16] – для оценки зрительного внимания, тест зрительной ретенции Бентона [17] – для оценки зрительной кратковременной памяти. Пациенты были обследованы при включении в исследование (визит 0), через 1 мес. (визит 1) и 3 мес. (визит 2) после начала лечения. Программа исследования представлена в таблице.

Таблица. Схема исследования программы «ПРОФИЛЬ»

Оцениваемые параметры	Визит 0	Визит 1	Визит 2
Жалобы	+	+	+
Анамнез	+		
Неврологический статус	+	+	+
Соматический статус (АД, ЧСС, ЧД, уровень глюкозы, ЭКГ)	+	–	+
Тест Мюнстерберга	+	+	+
БТЛД	+	+	+
ТМТ	+	+	+
Тест Бентона	+	+	+
Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания.			

В исследование было включено 4 410 пациентов (1 352 мужчины и 3 058 женщин). Средний возраст пациентов составил $55,95 \pm 10,81$ года: до 45 лет было 17,8% больных, 46–55 лет – 27,1%, 56–65 лет – 36%, при этом 19,1% (827) пациентов были старше 65 лет. Диагноз ДЭ был подтвержден на основании данных анамнеза, неврологического и общесоматического обследования, нейровизуализации и УЗИ (по материалам историй болезни). В исследовании принимали участие также 526 врачей из 85 городов Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой популяции средний возраст пациентов составил $55,95 \pm 10,81$ года. При этом 17,8% больных составили лица до 45 лет, 27,1% – в возрасте 46–55 лет, 36% – в возрасте 56–65 лет, а в 19,1% случаев (827 пациентов) пациенты были старше 65 лет.

Основными жалобами, которые предъявляли пациенты, были жалобы на головокружение, головные боли и общую слабость. При анализе жалоб было выявлено, что общая слабость и головокружение отмечались в основ-

Рисунок 1. Распространенность (в %) субъективных жалоб у пациентов разных возрастных групп

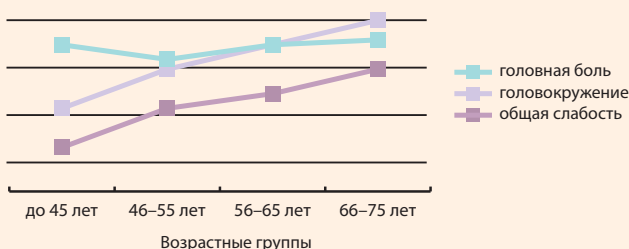
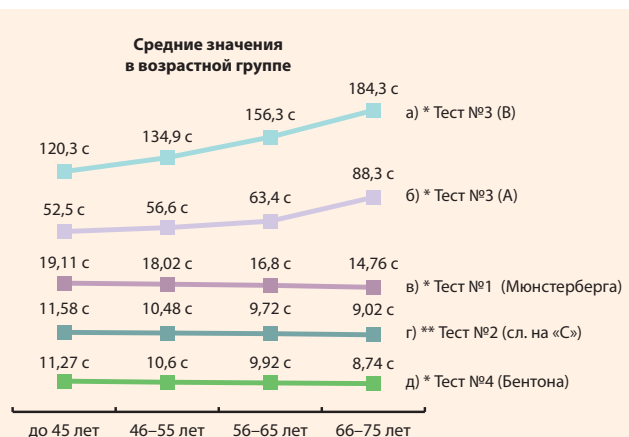


Рисунок 2. Результаты выполнения нейропсихологических тестов пациентами разных возрастных групп при первичном тестировании



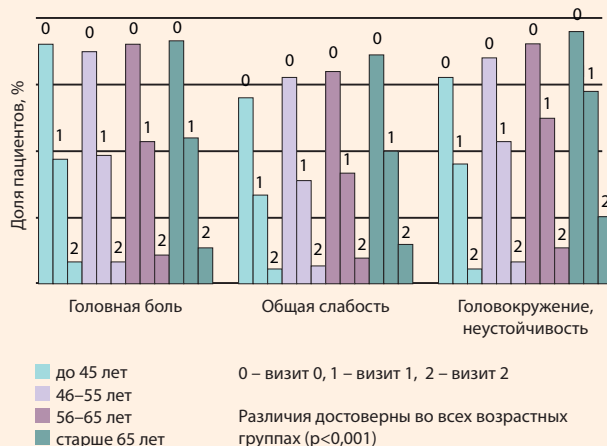
* $p < 0,001$, ** $p \leq 0,015$,
а – ТМТ, часть В (секунды), б – ТМТ, часть А (секунды),
в – тест Мюнстерберга (количество слов),
г – батарея тестов лобной дисфункции, п. 2 (слова на «С», количество слов),
д – тест Бентона (количество опознанных рисунков)

ном у пациентов более старшего возраста, тогда как частота головной боли не зависела от возраста (рис. 1).

Успешность выполнения нейропсихологических тестов также была связана с возрастом. Пациентам старших возрастных групп на выполнение заданий требовалось больше времени, а количество слов в тесте Мюнстерберга и БТЛД п. 2 и опознанных рисунков в тесте Бентона у них было меньше (рис. 2).

При назначении пациентам препарата Кавинтон Комфорт® отмечалась достоверная положительная динамика ($p < 0,001$) всех оцениваемых жалоб независимо от возраста (рис. 3). Результаты выполнения тестов после лечения также достоверно улучшились в каждой возрастной группе ($p < 0,001$, рис. 4).

Рисунок 3. Динамика распространенности жалоб у пациентов разных возрастных групп на фоне терапии препаратом Кавинтон Комфорт®



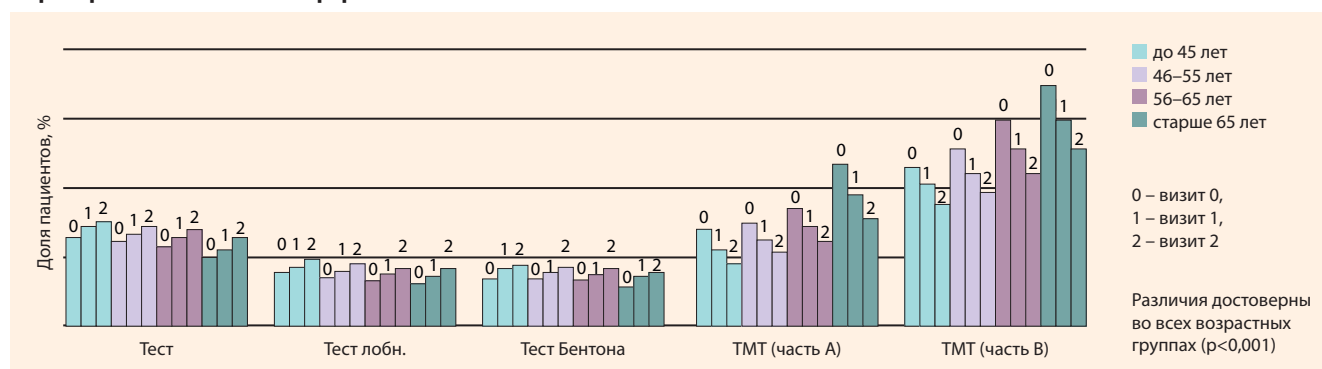
При обследовании пациентов, помимо эффективности препарата, оценивалась его переносимость с точки зрения врача и пациента. Более 90% врачей и пациентов оценили эффективность и переносимость лечения как хорошую и отличную (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов амбулаторной клинической практики значительна доля лиц с хроническими формами ЦВЗ [18]. Среди пациентов с начальными формами ХЦВН обычно доминируют лица среднего возраста. В исследуемой нами популяции наибольшую группу (63,1%) также составили лица 45–65 лет, тогда как пациентов старше 65 лет было существенно меньше, что, вероятно, объясняется доминированием более развернутых стадий ХЦВН в этой возрастной категории.

Пациенты с начальными проявлениями ЦВЗ наиболее часто предъявляют неспецифические жалобы (на общую слабость, головокружение и головную боль). В нашем исследовании частота субъективных нарушений зависела

Рисунок 4. Динамика результатов выполнения тестов пациентами разных возрастных групп на фоне терапии препаратом Кавинтон Комфорте®



от возраста: наиболее высокий процент пациентов с активными жалобами на слабость и головокружение отмечали лица более старшего возраста. Между тем жалобы на головные боли одинаково часто встречались у пациентов всех исследуемых возрастных групп.

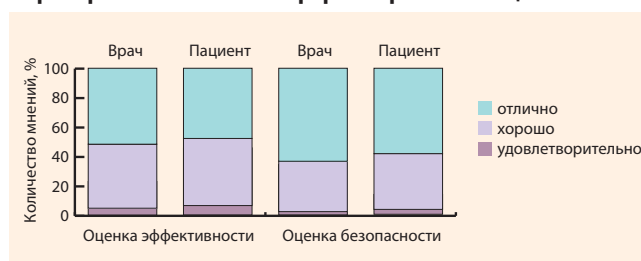
Результаты нашего исследования, включавшего более 4 000 пациентов, продемонстрировали в целом очевидный положительный эффект терапии препаратом Кавинтон Комфорте®. Данные обследования пациентов свидетельствуют о снижении числа основных жалоб, таких как головная боль, головокружение, общая слабость, уже через 1 мес. после начала приема препарата, а к завершению 3-месячного курса лечения наблюдалось еще более выраженное улучшение этих проявлений, что сопровождалось достоверной динамикой по сравнению с данными промежуточного анализа.

Когнитивные нарушения зачастую служат важнейшим диагностическим критерием цереброваскулярной патологии, являются маркером тяжести состояния больных и используются для оценки динамики заболевания. При этом локализация и степень нейровизуализационных изменений частично коррелируют с наличием, типом и выраженностью нейропсихологических симптомов. При ДЭ отмечена корреляция тяжести когнитивных нарушений со степенью атрофии коры головного мозга. Коррекция когнитивных нарушений часто имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациента и его окружения [18].

Основной целью лечения больных с ХЦВН является улучшение перфузии головного мозга, процессов микроциркуляции и нейромпротекция, а также коррекция аффективных, эмоциональных и поведенческих расстройств

Специальный анализ динамики когнитивных функций у пациентов разного возраста позволил выявить преимущественные эффекты Кавинтона Комфорте на параметры, отражающие уровень избирательного внимания, что отражалось в достоверной количественной динамике количества идентифицированных слов в тесте Мюнстер-

Рисунок 5. Оценка эффективности и переносимости препарата Кавинтон Комфорте® врачом и пациентом



берга. Причем у пациентов всех возрастных групп эта динамика носила схожий характер. Аналогичной была и динамика параметров по всем субтестам батареи тестов на лобную дисфункцию (концептуализация, беглость речи, динамический праксис). Анализ показателей теста на зрительно-моторную координацию показал уменьшение времени выполнения обеих его частей, что характеризовалось достоверными сдвигами параметров уже через 1 мес. терапии и свидетельствовало о снижении выраженности нейродинамических нарушений (улучшение скорости психических реакций). Результаты анализа динамики теста зрительной ретенции Бентона выявили достаточно гармоничное в процессе терапии увеличение количества опознанных фигур, что отражает улучшение функции зрительно-пространственного гнозиса и зрительной памяти пациентов.

Результаты нейропсихологического тестирования, проводимого при каждом визите, в целом свидетельствовали о высокой эффективности препарата Кавинтон Комфорте® у пациентов с ранними формами хронического ЦВЗ. При этом улучшение в равной мере было выражено у пациентов всех возрастных групп. Следует отметить заметную динамику и разносторонние эффекты проводимого лечения на различные составляющие когнитивных функций, что в целом повышает активность когнитивного функционирования этих пациентов. Положительная динамика результатов тестов, как и жалоб, была заметна уже через 1 мес. лечения. При продолжении терапии до 3 мес. позитивная тенденция сохранялась, что демонстри-

рует явные преимущества длительного приема препарата. Субъективная общая оценка эффективности терапии в подавляющем большинстве случаев (90%) была «отличная» или «хорошая» как по мнению врачей, так и по отчетам пациентов. Полученные результаты сопоставимы с результатами клинико-эпидемиологической программы «Калипсо» (2010 г.) [19]. В данную программу вошли 4 865 пациентов (из 42 городов РФ) с ХЦВН, ассоциированной с артериальной гипертензией. Лечение Кавинтоном и Кавинтоном форте также привело к статистически значимому снижению субъективных жалоб у пациентов, уменьшению выраженности неврологической симптоматики и улучшению показателей оценки походки и когнитивных функций пациентов. В данном исследовании также был подтвержден безопасный профиль препарата Кавинтон.

Пациенты с начальными и субклиническими формами ЦВЗ нуждаются в клинической оценке с целью более раннего начала профилактических и лечебных мероприятий

Препарат рекомендуется для улучшения когнитивных функций в первую очередь у людей пожилого возраста с нарушениями памяти. Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности перорального приема Кавинтона в различных дозировках (15, 30 и 60 мг/сут) у 685 больных в возрасте старше 60 лет с деменцией легкой или средней степени тяжести. Было выявлено улучшение состояния у 85% больных, в том числе в 51% случаев – значительное. По выводам исследователей, лечение Кавинто-

ном достоверно улучшает расстройства внимания и памяти, настроения и поведения, увеличивает повседневную активность и удовлетворенность жизнью [20].

Достоинства препарата заключаются в его высокой эффективности, хорошей переносимости, безопасности лечения пациентов пожилого возраста даже при длительном применении, избирательности действия на центральную нервную систему и отсутствии синдрома обкрадывания. Препарат не имеет взаимодействия с другими лекарственными средствами, не оказывает влияния на функции других органов, токсического действия и кумуляции. Кавинтон имеет большую доказательную базу клинических исследований.

Таким образом, исследование в рамках клинической программы «ПРОФИЛЬ» показало клиническую эффективность Кавинтона Комфорте у пациентов с начальными проявлениями ХЦВН, что ранее не исследовалось, и позволило восполнить существующий недостаток представлений о его эффектах у этой категории больных. Следует отметить существующие в клинической практике трудности верификации пациентов с ХЦВН, особенно на ранних стадиях заболевания. Трактовка субъективных жалоб на головные боли, головокружения, слабость и другое требует тщательного клинического анализа и проведения дифференциального диагноза с наиболее распространенными заболеваниями, что позволит избежать часто существующей практики гипердиагностики диагноза ДЭ [17]. В ходе проведенного исследования показана необходимость проведения дальнейших, в том числе сравнительных, плацебо-контролируемых исследований с целью изучения его влияния на клинические проявления и патофизиологические механизмы заболевания. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скородец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005: 231-302.
2. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журн. невропатол. психиатр. им. С.С. Корсакова*, 1985, 85(9): 1281-8.
3. Захаров В.В. Современные представления о хронической недостаточности мозгового кровообращения. *PMЖ*, 2014, 16: 1188-1192.
4. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. *Клиницист*, 2008, 1: 38-44.
5. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*, 2001, 3: 10-18.
6. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum*, 2007, 8: 72-79.
7. Bereczki D, Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischaemic stroke. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999, 55: 349-352.
8. Chiu PJ, Tetzloff G, Ahn HS, Sybertz EJ. Comparative effects of vinpocetine and 8-Br-cyclic GMP on the contraction and ⁴⁵Ca-fluxes in the rabbit aorta. *Am J Hypertens*, 1988, 1: 262-268.
9. Imamoto T, Tanabe M, Shimamoto N, et al. Cerebral circulatory and cardiac effects of vinpocetine and its metabolite, apovincaminic acid, in anaesthetized dogs. *Arzneimittelforschung*, 1984, 34: 161-169.
10. Gulyas B, Halldin M, Karlsson P, et al. Brain uptake and plasma metabolism of [¹¹C] vinpocetine: a preliminary PET study in a cynomolgus monkey. *J Neuroimaging*, 1999, 9: 217-222.
11. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*, 2000, 53: 245-254.
12. Szatmári S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, 1: CD003119.
13. Ковальчук В.В. Возможности и преимущества терапии новой диспергируемой формой препарата Кавинтон для пациентов с неврологическими заболеваниями. *PMЖ*, 2015, 24: 1437-1440.
14. Чуканова Е.И., Никонов А.А., Никонова А.А. Новые возможности использования препарата Кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения. *PMЖ*, 2009, 11: 751.
15. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 2000, 55: 1621-1626.
16. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 1958, 8: 271-276.
17. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Клиническая психология. Руководство для врачей и клинических психологов. М.: Издательство Московского психолого-социального института, Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК», 2002. 512 с.
18. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017, 125 с.
19. Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «Калипсо». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010, 110(12): 49-52.
20. Fenzl E, Apecchea V, Schaltenbrand R et al. Long-term study concerning tolerance and efficacy of vinpocetine in elderly patients suffering from a mild to moderate organic psychosyndrome in Senil Dementia: Early Detection. *Eurotext*, 1986: 580-585.

В.В. ЗАХАРОВ, д.м.н., профессор, Н.В. ВАХНИНА, д.м.н.

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

ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

В статье приводится описание клинического случая умеренных когнитивных нарушений после лакунарного инфаркта в таламусе на фоне артериальной гипертензии. Обсуждается дифференциальный диагноз когнитивных нарушений после инсульта, клинические признаки сосудистого и дегенеративного заболевания головного мозга с интеллектуальными расстройствами. Обсуждаются подходы к ведению пациентов с артериальной гипертензией, распространенные в широкой клинической практике ошибки. Приводятся новые данные об эффективности актовегина в лечении постинсультных когнитивных нарушений, полученные в исследовании «АРТЕМИДА».

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, Актовегин.

V.V. ZAKHAROV, MD, Prof., N.V. VAKHNINA, MD

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

TREATMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT AFTER STROKE

The paper presents case report of mild cognitive impairment developed after lacunar infarct of thalamus due to arterial hypertension. Differential diagnosis of post-stroke cognitive impairment and clinical features of cerebral vascular and neurodegenerative diseases with intellectual disturbances is discussed. The paper shows approaches to management of patients with arterial hypertension and discusses common mistakes of it. New data about clinical efficacy of actovegin in post-stroke cognitive impairment get in ARTEMIDA study is also presented.

Keywords: stroke, cognitive impairment, arterial hypertension, Actovegin.

Инсульт – один из наиболее сильных факторов когнитивных нарушений (КН). По данным крупных международных исследований, у 20–30% больных, перенесших ишемический инсульт, в последующие несколько месяцев развивается деменция [1–6]. Еще у 50% больных отмечаются КН, не достигающие выраженности слабоумия (рис. 1) [7]. КН, в том числе значительные, могут развиваться при любой локализации и тяжести инсульта. Наиболее ожидаемо развитие КН у пациентов пожилого и старческого возраста и с низким уровнем образования [1–7].

Если до инсульта у пациента не было КН, а в восстановительном периоде инсульта не наблюдается их прогрессирования, предполагается их сосудистая природа (табл. 1) [8]. Однако даже в этом случае нельзя полностью исключить патогенетического вклада сопутствующего нейродегенеративного процесса. Следует подчеркнуть, что как нейродегенеративные, так и сосудистые заболевания головного мозга, в течение длительного времени измеряемого годами, остаются бессимптомными. Инсульт в таких случаях может играть роль триггера, который декомпенсирует ранее молчаливый патологический процесс.

С нашей точки зрения, для дифференциального диагноза сосудистого и смешанного сосудисто-дегенеративного заболевания головного мозга большое значение имеют качественные особенности мнестических расстройств. Признаки так называемого гиппокампального типа нарушений памяти с большой степенью вероятности указывает на наличие сопутствующей болезни Альцгеймера (табл. 2). По данным Парфенова В.А. и соавт., названные выше особенности мнестических рас-

стройств наблюдаются у трети пациентов с КН после инсульта [9].

КН после инсульта – важный предиктор эффективности реабилитационных мероприятий в восстановительном периоде. Это связано с тем, что наличие клинически значимых КН является индикатором тяжелого повреждения головного мозга. Кроме того, снижение интеллектуальных способностей затрудняет взаимодействие пациента со специалистами по нейрореабилитации, снижает мотивацию пациентов и обучаемость. Поэтому практический алгоритм обследования пациента после инсульта обязательно должен включать оценку состояния высших мозговых функций. При наличии отклонений от нормы следует как можно раньше начинать терапию.

Рисунок 1. Когнитивные нарушения после инсульта. Результаты нейропсихологического исследования 100 пациентов, перенесших ишемический инсульт [7]

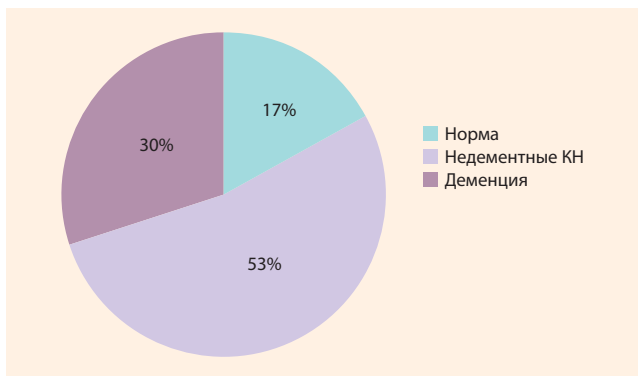


Таблица 1. Диагностические критерии сосудистых когнитивных нарушений [8]

1. Наличие когнитивных нарушений и цереброваскулярного заболевания Наличие очевидной временной связи между сосудистым событием (например, инсультом) и возникновением когнитивных нарушений ИЛИ Наличие очевидной связи (качественные особенности, соответствие выраженности) между когнитивными нарушениями и диффузной подкорковой сосудистой патологией
2. Отсутствие анамнестических данных о наличии когнитивных нарушений до или после инсульта, которые могли бы указывать на нейродегенеративную природу расстройств

Таблица 2. Нейropsychологические признаки нарушений памяти по гиппокампальному типу

- Значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением
- Неэффективность категориальных подсказок при воспроизведении
- Нарушение припоминания в заданиях с множественным выбором
- Большое число посторонних влечений

Приводим описание клинического случая.

Пациент 3. 68 лет, по профессии электрик, в настоящее время не работает. Жалуется на неприятные ощущения, шум и тяжесть в голове, чувство жжения в правых конечностях, которые возникают в основном в вечернее и ночное время. Также жалуется на общую слабость, повышенную утомляемость при физической и умственной работе, снижение памяти.

Из анамнеза заболевания: последние 15 лет отмечает регулярное повышение артериального давления (АД) до 140–160/80–90 мм рт. ст. До последнего времени систематического лечения по этому поводу не получал, при высоком АД принимал каптоприл. При этом ориентировался на самочувствие: измерял АД в том случае, если ощущал ломящие головные боли в области затылка.

Три месяца тому назад на фоне повышения АД до 180/100 остро в течение нескольких часов развилось онемение левой руки и ноги. При этом сила в конечностях была достаточной. Обратился к врачу на следующий день, так как первый день ждал, что «само пройдет». При осмотре на момент обращения: снижение всех видов чувствительности по церебрально-проводниковому типу в правых конечностях, других неврологических расстройств нет. Выполнена МРТ головного мозга: в области левого таламуса визуализируется очаг повышенной интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях диаметром 8 мм, что может соответствовать лакунарному инфаркту. Кроме этого, в перивентрикулярных и субкортикальных отделах выявляется умеренная сосудистая лейкоэнцефалопатия, соответствующая II стадии по классификации Fazecas. Назначены ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, валсартан 80 мг/сут, пирацетам 400 мг три раза в день. На этом фоне в течение месяца сенсорные расстройства регрессировали, однако остаются субъективные ощущения жжения в левых конечностях, умеренные по

выраженности, которые беспокоят в вечернее или ночное время. АД стабилизировано на уровне 130/80 мм рт. ст.

После перенесенного инсульта стали беспокоить общая слабость, утомляемость и снижение памяти, что послужило главным поводом для обращения через три месяца.

Из анамнеза жизни: рос и развивался без каких либо существенных отклонений. Работал электриком, в последние 8 лет – на пенсии. Женат, имеет двух детей (сын – 48, дочь – 44 года), трех внуков. Вредные привычки отрицает. В семейном анамнезе обращает на себя внимание повышенная забывчивость у матери пациента, которая отмечалась в последние годы жизни. Умерла в 72 года от инсульта.

При осмотре: состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Пациент повышенного питания: вес – 90 кг при росте 178 см. Окружность живота – 105 см. По органам и системам – без существенных отклонений.

Неврологический статус: черепно-мозговая иннервация интактна. Парезов нет. Мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексы живые, D = S, без расширения рефлексогенных зон и патологических пирамидных знаков. Чувствительность при объективном исследовании интактна, однако сохраняются жалобы на субъективное ощущение жжения в правых конечностях. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга определяется незначительная неустойчивость независимо от закрывания глаз. Походка: без особенностей. Тазовые органы контролирует.

Нейropsychологическое исследование: в месте и времени ориентирован, критичен, обращенную речь понимает полностью, собственная речь пациента беглая, развернутая, грамматически правильная. Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – 28 баллов. Познавательная деятельность протекает в значительно замедленном темпе, отмечаются частые колебания концентрации внимания, при этом пациент жалуется на усталость. Выявляются умеренные нарушения памяти по гиппокампальному типу (тест «12 слов»: непосредственное воспроизведение – 10, отсроченное воспроизведение – 8, посторонних влечений – 4). Фон настроения снижен, отмечается эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность. Со слов супруги, пациент полностью себя обслуживает, справляется с домашними обязанностями так же как и раньше, но часто жалуется на усталость. Заключение: умеренные нейрокогнитивные нарушения по полифункциональному амнестическому типу.

Клинический диагноз: инфаркт головного мозга, вызванный неутонченной закупоркой или стенозом мозговых артерий с гипертензией. Чисто сенсорный лакунарный синдром. Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия. Синдром умеренных нейрокогнитивных нарушений по полифункциональному амнестическому типу.

Рекомендовано: продолжить антигипертензивную и антитромбоцитарную терапию. Отменить пирацетам. Назначен актовегин в дозе 2000 мг в виде внутривенных медленных капельных инфузий числом 20, далее по

1200 мг/сут внутрь в течение 6 месяцев. Рекомендованы также антидепрессанты, однако от их использования пациент категорически отказался. Назначен прегабалин в дозе 75 мг два раза в день.

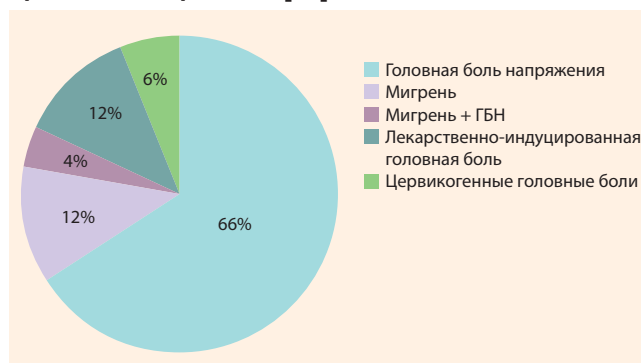
Повторная консультация через 3 месяца: пациент сообщает о значительном улучшении самочувствия. Уменьшились неприятные ощущения в голове, существенно возросла переносимость умственных и физических нагрузок, улучшилась память. При повторном нейропсихологическом исследовании – положительная динамика в виде нормализации темпа познавательной деятельности, значительного регресса частоты и глубины колебаний концентрации внимания. Улучшилась память. Тест «12 слов»: непосредственное воспроизведение – 11, повторное – 10 слов, посторонних влечений – 1. КШОПС – 28 баллов. Улучшился фон настроения. Регрессировали неприятные ощущения в правых конечностях. Рекомендовано продолжить начатую терапию.

Комментарий. Представлен пациент, у которого после инсульта впервые были диагностированы КН. Причиной инсульта была длительная неконтролируемая артериальная гипертензия. К сожалению, описываемая ситуация не является исключительной. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы в Российской Федерации, частота назначения антигипертензивных препаратов в нашей стране достаточно велика – около 70% гипертоников получает соответствующие препараты. Однако эффективного контроля артериальной гипертензии удается достичь лишь в 23,2% случаев [10]. Соответственно, у большинства пациентов сохраняется высокий риск острых нарушений мозгового кровообращения и других сосудистых событий.

Дополнительное увеличение риска сосудистых событий связано со значительной вариабельностью АД в течение суток. Вариабельности АД способствует прием короткодействующих антигипертензивных препаратов и в особенности прием препаратов «по требованию» как в представленном случае. Поэтому перед началом антигипертензивной терапии следует постараться объяснить пациенту, что цель терапии заключается не в экстренном понижении АД при его подъеме, а в недопущении подъемов АД.

Другой не менее существенной ошибкой ведения пациента до инсульта была избыточная фиксация внимания на самочувствии как на индикаторе уровня АД. До сих пор как среди пациентов, так и среди части врачей чрезвычайно распространено ошибочное мнение, что высокое АД проявляется головной болью. На самом деле, головная боль сопровождает лишь быстрый и значительный подъем АД или острую гипертоническую энцефалопатию [11]. В то же время стабильно повышенный уровень АД не сопровождается какими-либо неприятными субъективными ощущениями. Многочисленные исследования свидетельствуют, что нозологическая структура головной боли у гипертоников аналогична таковой в популяции в целом [12–14]. При этом чаще всего отмечаются первичные головные боли, такие как головные боли напряжения и мигрень (рис. 2). Поэтому головные боли не

Рисунок 2. Причины головной боли у пациентов с артериальной гипертензией [14]



могут служить индикатором уровня АД при артериальной гипертензии и требуют аналогичного клинического анализа, как и головная боль у нормотоника.

Клинический диагноз в представленном случае был сформулирован в соответствии с МКБ-10 как «инфаркт головного мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий с гипертензией». Такая формулировка диагноза отражает несовершенство принятой на сегодняшний день классификации. Как известно, в МКБ-10 имеются диагнозы «инфаркт головного мозга, вызванный закупоркой прецеребральных или церебральных артерий» и «инфаркт головного мозга, вызванный эмболией прецеребральных или церебральных артерий», но нет диагноза «лакунарный инфаркт». Между тем лакунарный инфаркт является одним из трех наиболее распространенных патогенетических вариантов инфаркта головного мозга. Его частота встречаемости не уступает, а если учитывать так называемые «немые инфаркты», то превосходит атеротромботический и кардиоэмболический патогенетические варианты [15, 16].

Последствиями лакунарного инфаркта у нашего пациента были сенсорные и когнитивные нарушения, что соответствует локализации инфаркта в области левого таламуса. Объективные сенсорные расстройства регрессировали в течение месяца, однако оставались неприятные субъективные ощущения в виде чувства жжения в правых конечностях. Указанные ощущения можно расценить как эквивалент центральной боли, что также соответствует локализации ишемического очага в области таламуса. К счастью, эти ощущения были выражены в умеренной степени и полностью регрессировали на фоне терапии прегабалином в минимальной терапевтической дозе. Следует отметить, что во многих других случаях поражение афферентных сенсорных систем в результате инсульта приводит к тяжелому, длительному и резистентному к терапии болевому синдрому [17].

Другим серьезным последствием перенесенного инсульта в представленном случае были КН. Они были классифицированы как «умеренные», так как, по словам пациента и его супруги, никак не ограничили самостоятельность пациента в самообслуживании и выполнении привычных домашних дел. По определению, негативное

влияние КН на повседневные дела разграничивают умеренные и выраженные КН [18]. Однако, несмотря на умеренный характер, имеющиеся интеллектуальные расстройства существенно снижали качество жизни пациента. Именно с КН мы связываем жалобы пациента на повышенную утомляемость и снижение памяти, которые были ведущими через 3 месяца после перенесенного инсульта.

КН у пациента были впервые диагностированы после инсульта. При активном расспросе пациента и его супруги не было получено информации о наличии каких-либо КН до инсульта. Также мы не располагаем данными о неуклонном прогрессировании КН. Поэтому описанные расстройства интеллектуальных функций полностью соответствуют постинсультному варианту сосудистых КН (табл. 1) [8]. О сосудистой природе расстройств косвенно свидетельствует высокий балл по КШОПС (28 баллов). Как известно, данная шкала не является чувствительной по отношению к КН сосудистой природы.

В структуре КН у нашего пациента преобладают снижение темпа познавательной деятельности (брадифрения) и колебания концентрации внимания (флюктуации), что также соответствует представлениям о сосудистых КН [19–22]. Однако, наряду с этим, выявляются еще умеренные нарушения памяти по гиппокампальному типу. Можно было бы предположить наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса, который является самой частой причиной гиппокампальных расстройств памяти. В пользу этой гипотезы свидетельствует также отягощенный семейный анамнез: мать пациента в конце жизни, возможно, страдала болезнью Альцгеймера.

Однако, с нашей точки зрения, в описанной ситуации оснований для предположения о сопутствующем нейродегенеративном заболевании все же недостаточно. Гиппокампальный характер нарушений памяти у пациента объясняется локализацией лакунарного инфаркта в области левого таламуса. Как известно, нарушения памяти по гиппокампальному типу развиваются не только при поражении собственно гиппокампа, но и других церебральных структур, которые находятся с ним в тесной функциональной связи. К таким структурам относятся медиальные ядра таламуса и медиобазальные отделы лобных долей.

КН у представленного пациента сочетаются с изменениями в эмоциональной сфере в виде эмоциональной лабильности и снижения фона настроения. Сочетание когнитивных и эмоциональных расстройств типичны для подкоркового поражения головного мозга, к которому относится сосудистая лейкоэнцефалопатия [23–25]. У нашего пациента МРТ головного мозга выявляет умеренно выраженную, предположительно сосудистую, лейкоэнцефалопатию, которая, вероятно, развилась в результате длительной неконтролируемой артериальной гипертензии.

Однако такое сочетание всегда ставит вопрос о взаимоотношении когнитивных и эмоциональных нарушений. Как эмоциональные расстройства могут быть причиной когнитивных симптомов, так и ощущение нарастающей когнитивной недостаточности при сохранной критике может приводить к реактивным изменениям в эмоциональной сфере. С нашей точки зрения, когнитивные и

эмоциональные нарушения у представленного пациента, безусловно, усиливают друг друга, но в то же время изначально являются параллельными и независимыми последствиями подкоркового повреждения головного мозга в виде сосудистой лейкоэнцефалопатии и лакунарного инфаркта. Вообще распространенность клинически значимой депрессии после инсульта, по данным международных эпидемиологических исследований, составляет 30% [26, 27].

Как эмоциональные, так и когнитивные нарушения в описанном случае требуют лечения. Целесообразность назначения антидепрессантов обусловлена не только собственно депрессией, но и неприятными сенсорными феноменами, которые наблюдаются у пациента. Препаратами первого выбора для уменьшения выраженности данных феноменов являются антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Однако пациент категорически отказался от терапии антидепрессантами в силу иррационального предубеждения против этой группы препаратов, которое бытует в нашей стране.

Для терапии КН в представленном случае был выбран актовегин, так как это единственный препарат, эффективность которого при умеренных КН после инсульта была доказана в рамках крупного международного рандомизированного исследования. Актовегин представляет собой лекарственный препарат, полученный из крови телят. Он содержит в своем составе биологически активные соединения, которые оказывают комплексное метаболическое действие. В эксперименте показано, что на фоне применения актовегина наблюдается уменьшение процессов перекисного окисления липидов, увеличивается утилизация кислорода без увеличения потребности в нем, усиливается инсулиннезависимый вход глюкозы в нейроны. Важно, что нейропротективный эффект актовегина имеет место не только в условиях хронической ишемии и гипоксии, но и при моделировании нейродегенеративного процесса. Как уже отмечалось выше, нередко патогенез постинсультных КН в пожилом возрасте комплексный и включает как сосудистые, так и нейродегенеративные факторы [28, 29].

Эффективность актовегина при постинсультных КН изучалась в исследовании «АРТЕМИДА». Было рандомизировано 503 пациента из 36 неврологических центров в 3 странах СНГ (Россия, Белоруссия, Казахстан). Критериями включения в исследования были нетяжелый ишемический инсульт, подтвержденный нейровизуализацией, и КН, не достигающие выраженности деменции. Пациенты случайным образом распределялись на две группы. Первая получала актовегин по схеме: 2000 мг/сут внутривенно в течение 3 недель, далее по 1200 мг/сут перорально в течение 21 недели. Пациенты второй группы получали аналогичное по внешнему виду плацебо. Эффективность терапии оценивалась с помощью нейропсихологических методик (ADAS-Cog+, мокастет) в конце третьего, шестого и двенадцатого месяца после начала терапии [30].

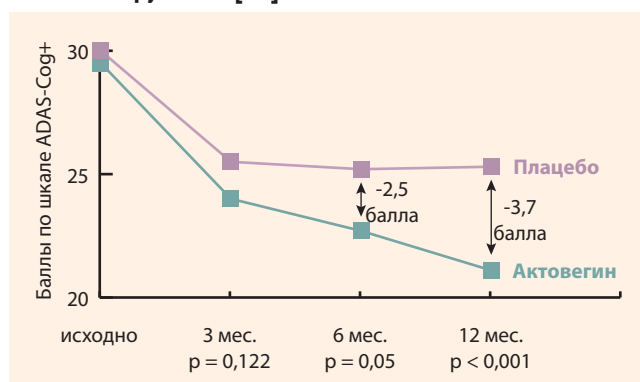
Было получено, что в первые три месяца улучшение когнитивных функций наблюдается в обеих группах

пациентов, что можно объяснить естественными физиологическими нейрорепаративными процессами в раннем восстановительном периоде инсульта. В группе актовегина когнитивное улучшение характеризуется более быстрым темпом; тем не менее через три месяца различия между сравниваемыми группами недостоверны. В следующие три месяца когнитивное улучшение в группе плацебо приостанавливается, а в группе актовегина продолжается. Поэтому через 6 месяцев терапии различия между сравниваемыми группами приобретают статистически значимый характер. Важно, что когнитивное улучшение в группе актовегина продолжается и после окончания терапии, что говорит об отсроченном эффекте препарата. Через 12 месяцев наблюдения величина терапевтического эффекта более значительна, чем через 6 месяцев (рис. 3) [30].

Таким образом, в исследовании «АРТЕМИДА» клиническая эффективность актовегина при постинсультных КН была полностью доказана, что может служить основанием для использования данного препарата в широкой клинической практике. Важно подчеркнуть, что на настоящее время «АРТЕМИДА» не имеет аналогов – это единственное крупное рандомизированное исследование эффективности терапии постинсультных КН.

В представленном случае мы также наблюдали положительный эффект актовегина: на фоне проводимой терапии достоверно увеличился темп познавательной

Рисунок 3. Актовегин в лечении постинсультных когнитивных нарушений [30]



деятельности, повысилась концентрация внимания, улучшилась память. Это сопровождалось регрессом жалоб пациента на утомляемость и общую слабость, повышением качества жизни в целом.

Таким образом, КН после инсульта представляют собой важную клиническую проблему в силу своей распространенности и медико-социальной значимости. Своевременное назначение эффективных лекарственных препаратов способствует достоверному улучшению интеллектуальных функций и улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Gutiérrez Pérez C, Sayborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26: 622-629.
- Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of post-stroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*, 2013, 44: 138-145.
- Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 32: 401-407.
- Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 21: 275-283.
- Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 2004, 35: 1264-1268.
- Lisabeth LD, Sanchez BN, Baek J, et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke*, 2014, 45: 1096-1101.
- Вербичая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. *Неврологический журнал*, 2008, 13(4): 45-47.
- Gorelik PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contribution to cognitive impairment and dementia. *Stroke*, 2011, 42: 2672-2713.
- Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные нарушения посл инсульта и их лечение мемантином. *Клиническая геронтология*, 2005, 11(8): 49-52.
- Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*, 2009, 12: 39-42.
- Headache classification committee of the international headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorder, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 1988, 8(Suppl. 7): 96.
- Шварева И.С., Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Головные боли при гипертонической болезни. *Биомедицинские технологии и радиозлектроника*, 2002, 8: 4-10.
- Парфенов В.А., Алексеев В.В., Шварева И.С., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертензией. *Клиническая геронтология*, 2001, 5(6): 3-9.
- Вахнина Н.В., Милованова О.В., Гринюк В.В. Неврологические расстройства у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, 7(4): 57-64.
- Longstreth W, Bernick C, Manolio T et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the cardiovascular health study. *Arch Neurol*, 1998, 55(9): 1217-1225.
- Желтищев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко А.Р. Распространенность и факторы риска развития асимптомного инфаркта головного мозга. *Клиницист*, 2015, 1: 13-17.
- Сашина А.Б., Кадыков А.С., Черникова Л.А. Постинсультные болевые синдромы. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2004, 3: 25-27.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual, 5th edition (DSM-V). Washington D.C. 2013.
- Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 4: 19-23.
- Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврол. журн.*, 2001, 6(3): 10-19.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2005, 105(2): 13-17.
- Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*, 2007, 12(5): 45-50.
- Alexopoulos GS, Meners BS, Young RC et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997, 9: 22-29.
- Alexopoulos GS, Meners BS, Young RC et al. «Vascular depression» hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54: 915-922.
- Янакаева Т.А. Депрессивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга. *РМЖ*, 1998, 6: 57-60.
- Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 4: 84-88.
- Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 1: 116-119.
- Elminger MW, Kriebel M, Zigler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med*, 2011, 13: 266-274.
- Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of microvascular endothelium in human skin. *Microvascular research*, 2012, 84: 86-92.
- Guekht AB, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn A. ARTEMIDA trial (a randomized trial of efficacy, 12 months international double blind actovegin). A randomized controlled trial to control the efficacy of actovegin in poststroke cognitive impairment. *Stroke*, 2017, 48: 1262-1270.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Благодаря уникальному механизму действия Актовегин оказывает нейтропротективное и антигипоксическое действие, а также улучшает показатели микроциркуляции

Показания к применению препарата Актовегин

- Постинсультные когнитивные нарушения и деменция
- Когнитивные нарушения при хронической ишемии мозга
- Нарушения периферического кровообращения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия

Различные формы выпуска позволяют индивидуально подобрать схему и способ введения (перорально, в/м, в/в).

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Регистрационный номер: П №014635/03 от 05.04.2017 и ЛС-001323 от 26.04.2017. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** В составе комплексной терапии: симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию; симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий; симптоматическое лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Детский возраст до 18 лет. Только для таблеток: непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность. Только для раствора для инъекций: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **Состорожность.** Беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутриаириартериально, внутривенно, внутримышечно, препарат можно добавлять к растворам для инфузий. В зависимости от степени тяжести клинической картины сначала следует вводить по 10-20 мл препарата внутривенно или внутриаириартериально ежедневно; для дальнейшего лечения – по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно ежедневно или несколько раз в неделю. **Постинсультные когнитивные нарушения:** в остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5-7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 6 месяцев. **Деменция:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель или по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 20 недель. **Нарушения периферического кровообращения и их последствия:** по 800-2000 мг в сутки внутриаириартериально или внутривенно капельно – до 4 недель или по 1-2 таблетки 3 раза в день (600-1200 мг/день) – от 4 до 6 недель. **Диабетическая полинейропатия:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день), продолжительность – от 4 до 5 месяцев. **Побочное действие.** Редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока), крапивница, внезапное покраснение. Только для раствора для инъекций: миалгия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: январь 2018.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru



nevrologia.info

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ
И ВРАЧЕЙ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Более подробная информация о препарате – на портале www.nevrologia.info

А.В. СЕРГЕЕВ, к.м.н., **В.А. ПАРФЕНОВ**, д.м.н., профессор

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) – это вторичная/симптоматическая головная боль (ГБ) с частотой более 15 дней в месяц при избыточном приеме анальгетиков в течение трех и более месяцев. ЛИГБ часто сочетается с хроническими формами первичных ГБ (хроническая мигрень и хроническая головная боль напряжения). Около 1% населения периодически принимает около 10 таблеток различных анальгетиков в месяц. В связи с высокой распространенностью, выраженными социально-экономическими затратами, высокой частотой рецидивов ЛИГБ представляет значительную проблему как для системы здравоохранения, так и для практических врачей. В обзоре обсуждаются вопросы эпидемиологии, механизмы формирования, диагностические критерии и наиболее эффективные подходы к лечению ЛИГБ.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль, диагностические критерии, период отмены, лечение, практические рекомендации.

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

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Kozhevnikov Clinic for Nervous Diseases

MEDICATION OVERUSE HEADACHE: PRACTICAL GUIDELINES

Medication overuse headache (MOH) is defined as a secondary/symptomatic headache when HA occurs on 15 or more days per month, when the therapeutic agent is used excessively for three or more months. MOH is often combined with chronic forms of primary HA (chronic migraine and chronic tension headache). About 1% of the population periodically receives about 10 tablets of various analgesics per month. Due to high prevalence, high social and economic costs, high rates of recurrence, MOH represents a significant problem for both the health care system and practitioners. The review discusses issues of epidemiology, mechanisms of formation, diagnostic criteria and the most effective approaches to the treatment of MOH.

Keywords: Medication overuse headache, diagnostic criteria, treatment free period, treatment, practical guidelines.

Хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) – это не диагноз, а синдром, собирательный описательный термин, включающий в себя различные формы и причины головных болей. ХЕГБ объединяет заболевания с головной болью (ГБ) с частотой более 15 дней в месяц и продолжительностью более 4 часов в день. В эту группу входят хроническая мигрень (ХМ), хроническая головная боль напряжения (ХГБН), гемикrania континуа и новая ежедневная персистирующая головная боль (НЕПГБ). Длительное избыточное использование анальгетиков на фоне частых ГБ приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ).

В настоящее время ЛИГБ рассматривают как вторичную/симптоматическую ГБ с частотой более 15 дней в месяц при избыточном приеме анальгетиков в течение трех и более месяцев. ЛИГБ часто сочетается с хроническими формами первичных ГБ (ХМ, ХГБН и т. д.). Обсуждается возможность развития ЛИГБ на фоне вторичных форм ГБ (цervикогенная ГБ, идиопатическая внутричерепная гипертензия) [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛИГБ

Несмотря на постоянное совершенствование системы оказания медицинской помощи, остается нерешенной

проблема бесконтрольного применения анальгетиков. Около 1% населения периодически принимает около 10 таблеток различных анальгетиков в месяц [2].

По данным большинства эпидемиологических исследований, распространенность ЛИГБ в общей популяции выше у женщин и составляет 1–2% [3]. Результаты Европейского кросс-секционного исследования, включавшего опрос 8 271 человека, показали распространенность ЛИГБ в течение 1 года у 3,1% населения (4,3% у женщин и 1,8% у мужчин) [4]. Значительно выше распространенность ЛИГБ среди пациентов, обратившихся за помощью в специализированные клиники ГБ, от 4 до 80%. ЛИГБ составляет до 20% случаев среди всех видов ГБ [2]. В группе пациентов с ХЕГБ распространенность ЛИГБ достигает 70%, женщины страдают чаще мужчин (соотношение М : Ж 1 : 3–5) [5, 6]. По нашим данным, около 40% пациентов, обращающихся за медицинской помощью в клинику нервных болезней по причине ГБ, избыточно (более 10 таблеток в месяц) принимают различные анальгетики.

Наиболее часто ЛИГБ ассоциирована с мигренью. По результатам метаанализа 29 исследований, включающих 2 612 пациентов с ЛИГБ, в 65% формой первичной ГБ была мигрень, в 27% – ГБН и в 8% – сочетание мигрени и ГБН [7].

ДИАГНОСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагностика ЛИГБ полностью основывается на клинических критериях.

1. Анамнез течения ГБ (мигрень, ГБН и др.).
2. Анамнез приема анальгетиков.
3. Частота приема анальгетиков.

В большинстве случаев ЛИГБ развивается на фоне ХМ или ХГБН при регулярном приеме анальгетиков более 2–3 раз в неделю. На практике часть пациентов недооценивает роль избыточного приема анальгетиков и может некорректно указывать количество употребляемых обезболивающих препаратов. При расспросе пациента важно рассказать о механизме развития ЛИГБ и ее роли в поддержании хронической ГБ. Поэтому необходимо активное вовлечение пациента в процесс диагностики и лечения на этапе как отмены, так и профилактической терапии.

Согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ III, 2013), диагноз ЛИГБ ставится в случае хронической головной боли с частотой 15 и более дней в месяц на фоне регулярного избыточного приема одного или более обезболивающих препаратов в течение трех месяцев и более (табл. 1) [8].

Таблица 1. Диагностические критерии ЛИГБ

- | |
|--|
| <p>А. Головная боль с частотой 15 и более дней в месяц у пациента с наличием предшествующих форм ГБ.</p> <p>В. Избыточный прием одного или более обезболивающих препаратов, указанных в пп. 1 и 2, в течение трех и более месяцев.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Прием эрготамин, триптанов, опиоидов или комбинированных обезболивающих препаратов с частотой 10 дней в месяц и более. 2. Прием простых анальгетиков и НПВП с частотой 15 дней в месяц и более. <p>С. ГБ лучше не классифицируется согласно МКГБ III</p> |
|--|

По результатам исследования 8 219 пациентов с мигренью установлено, что различные классы анальгетиков обладают различным потенциалом к хронизации заболевания и развития ЛИГБ [9]. Отмечен более высокий риск хронизации при приеме опиоидов и барбитуратов по сравнению с триптанами и НПВП.

Длительность избыточного приема анальгетиков, необходимая для развития ЛИГБ, также отличается для разных классов препаратов. Для хронизации мигрени и развития ЛИГБ необходимо меньшее количество и длительность использования триптанов в сравнении с эрготамином и комбинированными анальгетиками. Установлен временной интервал между началом избыточного использования препарата и развитием ЛИГБ: 1,7 года – для триптанов, 2,7 года – для эрготамин и 4,8 года – для комбинированных анальгетиков [10].

Некоторые клинические характеристики ЛИГБ также отличались в зависимости от класса обезболивающего препарата. При избыточном приеме триптанов ежедневная ГБ носила мигренозные проявления и/или увеличи-

валась частота типичных приступов мигрени. В то же время ГБ периода отмены абузусного препарата была достоверно меньше по интенсивности и продолжительности на фоне триптанов (4,1 дня) в сравнении с эрготамином (6,7 дня) и комбинированными анальгетиками (9,5 дня; $p < 0,002$) [11].

В большинстве случаев ЛИГБ развивается на фоне ХМ или ХГБН при регулярном приеме анальгетиков более 2–3 раз в неделю

Резюмируя данные проведенных исследований, можно выделить три группы анальгетиков в зависимости от их роли в развитии ЛИГБ.

1. Высокий риск хронизации ГБ и развития ЛИГБ (опиоиды, барбитуратсодержащие комбинированные анальгетики и комбинация «аспирин – парацетамол – кофеин»).
2. Средний – низкий риск (триптаны).
3. Низкий риск (НПВП, парацетамол).

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛИГБ

Несмотря на то что убедительно показана связь между злоупотреблением обезболивающими препаратами, хронизацией ГБ и развитием ЛИГБ, точные механизмы, лежащие в основе этого процесса, не известны. Обсуждается роль многих факторов. Доказана роль генетической предрасположенности, периферической и центральной сенситизации и поведенческих факторов.

Генетическая предрасположенность

На основании результатов большого количества исследований показано, что ЛИГБ развивается чаще мигрени только у пациентов с наличием различных предшествующих вариантов ГБ. ЛИГБ не развивается de novo у лиц, не имевших предшествующей ГБ [12].

Было проведено исследование 103 пациентов, регулярно принимающих анальгетики (НПВП) по причине суставной боли. Только у 8 пациентов отмечалась ХЕГБ, у всех ранее была диагностирована мигрень [13]. Это исследование еще раз доказывает, что ЛИГБ развивается у пациентов с ГБ и при наличии предрасположенности. Наиболее часто ЛИГБ развивается у пациентов с мигренью и ГБН, но также отмечены случаи ЛИГБ при хронической кластерной ГБ, НЕПГБ и гемикрании континуа.

В нескольких исследованиях показана ассоциация между генетическими особенностями дофаминергической и серотонинергической систем у пациентов с ЛИГБ и течением заболевания [14]. Совместно с коллегами нами получены данные, указывающие на достоверную ассоциацию между -1021C/T-полиморфизмом гена дофамин- β -гидроксилазы и уровнем лекарственного абузуса у пациентов с ЛИГБ [15, 16].

Центральная и периферическая сенситизация

Полученные данные указывают на общие патогенетические механизмы, участвующие в хронизации мигрени и развитии ЛИГБ. Избыточный прием анальгетиков усили-

вает активность ноцицептивной системы, которая на фоне корковой и тригеминальной гипервозбудимости, специфичной для мигрени, может приводить к повышенной чувствительности к экзо- и эндогенным триггерам. При этом длительное применение обезболивающих препаратов может влиять на основные нейробиологические механизмы мигрени (корковая распространяющаяся депрессия, периваскулярное нейрогенное воспаление) с акцентированием процессов центральной и периферической сенситизации, снижением активности нисходящих антиноцицептивных влияний. Все это может находиться в основе легкой провокации приступов и хронизации мигрени при ЛИГБ.

Согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ III, 2013), диагноз ЛИГБ ставится в случае хронической головной боли с частотой 15 и более дней в месяц на фоне регулярного избыточного приема одного или более обезболивающих препаратов в течение трех месяцев и более

Хронический прием триптанов и других анальгетиков может приводить к нарушению регуляции серотонинергических рецепторов, в первую очередь 5-HT 1B и 5-HT 1D, снижению центрального ингибирующего ноцицептивного контроля и хронизации мигрени с развитием ЛИГБ. Установлено, что длительное использование ацетаминофена снижает порог корковой распространяющейся депрессии (КРД), увеличивает частоту КРД и экспрессию c-Fos в корковых нейронах, а также нарушает активность тригеминальной ноцицептивной системы. Корковая и тригеминальная сенситизация развивается одновременно с увеличением экспрессии рецепторов 5-HT_{2A} [17, 18]. На основании данных фМРТ показано, что при ЛИГБ экспрессия серотониновых рецепторов преобладает в орбитофронтальной, медиальной нижней фронтальной, первичной сенсомоторной, задней цингулярной областях, что еще раз подчеркивает роль поведенческих и личностных факторов в злоупотреблении анальгетиками [17].

Нами были выявлены нейрофизиологические изменения (зрительные вызванные потенциалы) у пациентов с ЛИГБ. Увеличение общей амплитуды ответа N75/P100 с акцентом в период отмены препарата, а также дефицит габитуации в группе пациентов с АГБ указывает на повышение корковой возбудимости, вероятно, за счет снижения ингибирующих таламо-кортикальных и интракортикальных влияний. Данные изменения были характерны именно для пациентов с ЛИГБ и не отмечались у пациентов с ХЕГБ, что еще раз указывает на влияние избыточного приема анальгетиков на корковую гипервозбудимость [19].

Поведенческие факторы

Одной из гипотез является предположение, что ЛИГБ – это поведенческое расстройство. Рассматривается вопрос

о ЛИГБ в свете синдромов зависимости или злоупотребления. Это подтверждается данными исследований. Часть пациентов с ЛИГБ имеет расстройства аддиктивного спектра с характерным навязчивым поведением касательно приема анальгетиков, в т. ч. с использованием обезболивающих впрок, до развития боли. Другая часть пациентов может использовать барбитуратсодержащие анальгетики или опиоиды с седативной и анксиолитической целью для купирования собственно ГБ и тревоги с ней связанной [20].

В ходе проведенного исследования был выявлен достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, реактивной и личностной тревожности, депрессии и нарушений сна у пациентов с ЛИГБ. С одной стороны, аддиктивные расстройства пациентов с ЛИГБ являются фактором злоупотребления анальгетиками, содержащими психоактивные субстанции (кодеин, фенobarбитал, кофеин). Анализ нейropsychологических особенностей пациентов с ЛИГБ показал, что у части пациентов отмечаются поведенческие паттерны, свойственные лекарственной зависимости. С другой стороны, длительный прием комбинированных анальгетиков является достоверным фактором хронизации первичных форм ГБ.

Именно поведенческие расстройства могут быть основным фактором поддержания ЛИГБ и высокого риска рецидива заболевания после курса терапии. В развитии ЛИГБ доказана роль тревоги, связанной с ожиданием ГБ, навязчивого (впрок) использования анальгетиков и психологической зависимости.

В Норвегии в проспективном популяционном исследовании 32 067 человек выявлено, что у лиц, регулярно употребляющих анальгетики, достоверно выше риск развития хронического болевого расстройства, особенно (относительный риск 13,3, 95% CI 9,3–19,1) у пациентов с мигренью [21].

На основании результатов большого количества исследований показано, что ЛИГБ развивается чаще мигрени только у пациентов с наличием различных предшествующих вариантов ГБ

Однако часть пациентов с ЛИГБ не имеет поведенческих расстройств, и, соответственно, этот компонент нельзя рассматривать как универсальный механизм хронизации ГБ и развития ЛИГБ.

В настоящее время предложено разделить пациентов с ЛИГБ на 2 группы [20, 22]. 1-я – это пациенты, у которых нет выраженных поведенческих и психиатрических расстройств, где избыточный прием анальгетиков в первую очередь связан с хронизацией первичной формы ГБ. Как правило, у пациентов этой группы при отмене абзусного препарата слабо выраженные проявления синдрома отмены, нет признаков лекарственной зависимости и поведенческих нарушений. 2-я – пациенты с длительным анамнезом ХЕГБ и злоупотреблением

Таблица 2. Практические рекомендации EAN (EFNS) по проведению отмены абзусного препарата (2011)

- Объяснение пациенту необходимости отмены абзусного препарата (уровень В).
- При злоупотреблении простыми анальгетиками, производными эрготамина или триптанами рекомендована одномоментная отмена (практические рекомендации).
- При злоупотреблении опиоидами, барбитуратами, бензодиазепинами рекомендовано проводить постепенную отмену (практические рекомендации).
- Проводить отмену абзусного препарата не обязательно в стационаре. Условия проведения отмены (амбулаторно или стационарно) не влияют на долгосрочный прогноз (уровень А).
- Пациентам, злоупотребляющим приемом опиоидов, барбитуратов, бензодиазепинов, имеющим психиатрическую или тяжелую соматическую отягощенность или опыт предшествующей неудачной отмены в амбулаторных условиях, проводить отмену в стационарных условиях (практические рекомендации).
- Назначение профилактического лечения требует индивидуального подхода, его необходимо назначать в первый день отмены или даже до отмены (уровень доказательности С).
- Топирамат в суточной дозе 100 мг (до 200 мг) является эффективным при профилактическом лечении ЛИГБ (уровень В).
- Глюкокортикостероиды (преднизолон ≥ 60 мг/сут) и амитриптилин (≥ 50 мг/сут) можно применять для купирования симптомов отмены (детоксикация, терапевтический мост) (практические рекомендации).
- После проведения отмены абзусного препарата необходимо длительное наблюдение для предотвращения рецидива (практические рекомендации).

анальгетиками, как правило, комбинированными препаратами или препаратами из различных групп, в т. ч. снотворными или транквилизаторами. В данной группе у пациентов часто встречаются поведенческие и личностные расстройства. В данной группе необходим мультидисциплинарный подход, совместная с психиатрами терапия и программа ведения и реабилитации на всех этапах лечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия ЛИГБ складывается из нескольких основных пунктов:

1. Отмена абзусного препарата.
2. Терапия периода отмены (детоксикация, терапевтический мост).
3. Профилактическая терапия ЛИГБ и основной формы ХЕГБ.

При этом обязательно используется сочетание нелекарственных и медикаментозных методов.

Когнитивная поведенческая терапия является неотъемлемым звеном лечения пациентов с ЛИГБ. Объяснение пациенту причин его состояния, роли злоупотребления анальгетиками и активное его вовлечение и поддержка на всех этапах терапии являются одним из ключевых этапов. Особенно важно подчеркнуть роль ведения пациента, наличие обратной связи с доктором или ассистентом доктора, возможность использования электронных дневников ГБ. Данные нелекарственные подходы достоверно повышают эффективность лечения и снижают риск рецидива во время избыточного приема анальгетиков [23].

Отмена абзусного препарата является основным принципом лечения. Без отмены абзусного анальгетика практически невозможно ожидать положительного результата от лечения. По этой причине в 40–60% отмечается возврат к злоупотреблению анальгетиками, особенно у пациентов 2-го типа ЛИГБ. В большинстве случаев рекомендуется полная и одномоментная отмена препарата. Постепенная отмена рекомендуется только при злоупотреблении барбитуратами или неудачных предшествующих попытках отмены [24]. Основные принципы European Academy Neurology (EAN) по отмене абзусного препарата представлены в *таблице 2* [25].

Отмена абзусного анальгетика в первые 2–7 дней ведет к усилению ГБ. Синдром отмены развивается в течение 2–14 дней после отказа от абзусного анальгетика и проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, гипотонией, тахикардией, нарушениями сна и тревогой, редко (при отмене барбитуратов) судорожным синдромом, галлюцинациями. В ряде случаев возникает необходимость в фармакологической детоксикационной терапии в условиях стационара [22, 26]. Показаниями для стационарного лечения являются: неудачная попытка отмены амбулаторно, злоупотребление комбинированными препаратами, прием барбитуратов, снотворных или транквилизаторов, побочные эффекты от приема абзусного препарата, сопутствующие тревога и депрессия.

Эффективность амбулаторной отмены показана в случаях злоупотребления одним анальгетиком или препаратами, не содержащих барбитуратов, у мотивированных пациентов с низким уровнем депрессии и тревоги.

Метод детоксикационной терапии (медикаментозный мост) направлен на облегчение симптомов периода отмены, профилактику быстрого возврата к абзусному анальгетику и позволяет быстро (в течение 7–10 дней) уменьшить клинические проявления ЛИГБ и сопутствующих коморбидных расстройств.

В зависимости от степени выраженности симптомов периода отмены, особенно тошноты и рвоты, проводится выбор по использованию пероральных или парентеральных форм лекарственных средств (*табл. 3*) [27]. Важной является необходимость регидратации, достаточного потребления жидкости из расчета не менее 30 мл/кг массы тела. При трипановом абзусе амбулаторно в качестве медикаментозного моста возможно использовать различные формы НПВП (доказана эффективность

Таблица 3. Препараты выбора для медикаментозного моста в период отмены абзусного препарата

- НПВП (напроксен, кетопрофен, целекоксиб и др.)
- НПВП + тизанидин
- Флуипиртин
- Триптаны (суматриптан)
- MgSO₄ 25% внутривенно капельно 5–20 мл/сут
- Преднизолон (≥ 60 мг/сут) или дексаметазон 8–16 мг/сут
- Амитриптилин внутривенно капельно 20–40 мг/сут
- Метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в сутки, домперидон 20 мг 2–3 раза в сутки
- Прохлорперазин/хлорпротиксен

напроксена), НПВП в сочетании с миорелаксантами (показана эффективность напроксена и тизанидина); в российском исследовании показана эффективность флу-пиртина при отмене триптанов и собственно НПВП. При злоупотреблении НПВП анальгин-, кодеин-, кофеинсодержащими комбинированными анальгетиками в случае сочетания ЛИГБ и ХМ возможно купирование ГБ отмены триптанами (суматриптан 50–100 мг). В данном случае важно отметить, что при использовании триптанов, например суматриптана (Сумамигрэн®) 50–100 мг, наступает быстрый, в течение 30 мин, обезболивающий эффект. Кроме того, триптаны высокоэффективны в купировании сопутствующих симптомов (тошнота, фото- и фонофобия), которые нарушают повседневную активность пациента не меньше, чем болевой синдром.

При сочетании ГБ отмены с тошнотой/рвотой используются противорвотные препараты (метоклопрамид, домперидон). При тревоге, нарушениях сна в медикаментозный мост могут включаться транквилизаторы, нейролептики или антидепрессанты. Длительность детоксикационной терапии подбирается индивидуально в зависимости от степени тяжести симптомов отмены и коморбидной патологии и обычно составляет 7–14 дней. В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова доказала свою эффективность схема для стационарной отмены злоупотребляющего анальгетика при ЛИГБ 2-го типа: детоксикационная терапия 7–10 дней, внутривенное капельное введение амитриптилина (20–40 мг/сут), дексаметазона (8–16 мг/сут) и 25%-ного магния сульфата (5,0–20,0 мл/сут) [22]. Также доказана эффективность хлорпроксена и прохлорперазина коротким курсом в течение 7–10 дней.

С целью снижения риска хронизации мигрени и развития ЛИГБ важно использовать эффективную патогенетическую терапию (триптаны, например, суматриптан) приступов мигрени и своевременное профилактическое лечение. С этой целью показано использование индивидуально-ориентированного стратификационного подхода, основанного на клинических особенностях течения мигрени. Чрезмерное использование, как правило, неэффективных при мигрени простых и комбинированных анальгетиков является фактором хронизации мигрени и развития ЛИГБ.

Избыточный прием анальгетиков усиливает активность ноцицептивной системы, которая на фоне корковой и тригеминальной гипервозбудимости, специфичной для мигрени, может приводить к повышенной чувствительности к экзо- и эндогенным триггерам

С целью купирования мигренозных приступов средней и тяжелой степени, не связанных с выраженными тошнотой и/или рвотой, показано использование триптанов, например Сумамигрена 50–100 мг, или комбинации триптанов и НПВП, например Сумамигрена 50–100 мг и напроксена 275–550 мг или ибупрофена 400–600 мг. При сочетании ГБ с тошнотой и/или рвотой используется

сочетание триптанов (Сумамигрэн® 50–100 мг) и противорвотных препаратов (метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в сутки или домперидон 20 мг 2–3 раза в сутки).

Триптаны являются агонистами 1b/1d-серотониновых рецепторов. В отличие от простых/комбинированных анальгетиков и НПВП использование триптанов является патогенетической специфической и высокоэффективной терапией приступов мигрени. Модулируя работу 1b/1d-серотониновых рецепторов, триптаны блокируют выделение провоспалительных вазоактивных нейропептидов и ноцицептивную стимуляцию как на периферическом, так и центральном уровне. Триптаны косвенно снижают уровень кальцитонин-ген-родственного пептида – основного медиатора, участвующего в процессе развития приступа мигрени.

Классическим представителем триптанов является суматриптан (например, препарат Сумамигрэн®). Эффективность и безопасность суматриптана доказана на протяжении около 30 лет практического использования. Применение 100 мг суматриптана однократно является одним из наиболее эффективных способов купирования приступа мигрени. Для некоторых пациентов эффективна дозировка 50 мг суматриптана, которая является стандартом баланса эффективности и безопасности. Около 60% пациентов, которые ранее безуспешно купировали приступы НПВП и комбинированными препаратами, в дальнейшем успешно отвечают на триптаны (например, препаратом Сумамигрэн®) [28]. С целью повышения эффективности терапии и предотвращения рецидива приступа необходимо использовать любые обезболивающие препараты как можно раньше от момента начала приступа. Установлено, что после приема внутрь суматриптан быстро всасывается, 70% от максимальной плазменной концентрации достигается через 45 мин. При этом терапевтический обезболивающий эффект развивается в течение 30 мин. Кроме того, суматриптан (Сумамигрэн®) эффективно купирует не только болевой синдром, но и сопутствующие симптомы приступа мигрени (тошнота, фото- и фонофобия) [28].

Данные клинических исследований и практического опыта применения триптанов позволили выделить основные предикторы эффективности и неэффективности [29]:

- Поздний прием обезболивающих препаратов во время интенсивной боли является предиктором снижения анальгетического эффекта не во всех группах пациентов.
- В группе пациентов, у которых выявляется феномен кожной аллодинии в фазу приступа, достоверно ниже эффективность триптанов в период выраженной боли. В таких случаях рекомендуется обязательный прием препаратов на ранней стадии (через 20–30 мин от начала приступа).
- В группе пациентов, у которых не отмечается кожной аллодинии в течение приступа, триптаны достоверно эффективны при любой интенсивности боли.

Следует отметить необходимость доступности препарата для скорейшего его приема. Сейчас имеется возможность использовать упаковки суматриптана (Сумамигрэн®) в дозировках 50 и 100 мг по 6 таблеток, в отличие от обычных, содержащих по 2 таблетки.

В настоящее время продолжают споры касательно необходимости профилактической терапии ЛИГБ. Часть специалистов полагает, что отмены абзусного препарата и детоксикации достаточно для терапии ЛИГБ, и рекомендует решать вопрос о назначении профилактической терапии через 2–3 месяца после отмены.

Факторами неблагоприятного течения и риска рецидива ЛИГБ являются: наличие лекарственной зависимости, продолжение приема препаратов злоупотребления, прием анальгетиков по другим показаниям (артрит, боли в спине и др.), наличие комбинированных форм головной боли (сочетание мигрени и ГБН) и сопутствующих психиатрических расстройств (аддитивные расстройства, депрессия, тревога)

Однако большая часть клиницистов, в т. ч. и авторы статьи, рекомендуют начинать профилактическое лечение как можно раньше, в т. ч. до периода отмены. Подбор терапии тесно связан с формой ГБ, предшествующей ЛИГБ (как правило, это ХМ или ХГБН), и коморбидной патологией (совместно с психиатрами, поведенческие, тревожные расстройства, депрессия). При сочетании ХМ и ЛИГБ препаратами выбора для профилактической терапии являются антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота, ламотриджин), антидепрессанты (ами-

триптилин, миртазапин, венлафаксин), β -блокаторы (метопролол, пропранолол, бисопролол), ботулинический токсин типа А, ингибиторы АПФ (лизиноприл) и АТ2-рецепторов (кандесартан, валсартан). Важно помнить, что для эффективной фармакотерапии при необходимости нужно использовать комбинированное лечение. Например, один препарат направлен на первичную форму ГБ (например, ХМ, топирамат), второй – на коморбидную патологию (например, генерализованное тревожное расстройство, сертралин). Согласно последним данным, длительность профилактического лечения при ЛИГБ должна составлять не менее 12 месяцев.

ПРОГНОЗ

После успешного периода отмены восстановление предшествующей формы ГБ (мигрени или ГБН) отмечается в период до 2 месяцев. Возможны варианты, когда отмена абзусного препарата не ведет к восстановлению исходной ГБ. Факторами неблагоприятного течения и риска рецидива ЛИГБ являются: наличие лекарственной зависимости, продолжение приема препаратов злоупотребления, прием анальгетиков по другим показаниям (артрит, боли в спине и др.), наличие комбинированных форм головной боли (сочетание мигрени и ГБН) и сопутствующих психиатрических расстройств (аддитивные расстройства, депрессия, тревога) [30].



Сумамигр^{БН}
суматриптан 50 мг, 100 мг

Лидирующий^{1*} противомигренозный препарат для купирования основных симптомов мигрени уже через 30 минут² после приема препарата

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ:

- Эффективен даже при тяжелых приступах мигрени³
- В удобной упаковке №6
- «Золотой стандарт»^{**} в лечении мигрени⁴

6 в упаковке ТАБЛЕТОК

1. Головная боль страны. Обзор рынка противомигренозных препаратов, Фармацевтический вестник, Мирозон А., №26 (855)2016, с.23. *рынок триптанов в денежном выражении. 2. Медицинская инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сумамигрен-ЛС-001522. 3. Мигрень, Табеева Г.Р., Ясно Н.Н., Москва, 2011, стр. 500. 4. Екушева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее// РМЖ. Неврология. - 2012. - №10. - с.522-526. ** триптаны- золотой стандарт в лечении мигрени.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СУМАМИГРЕН®. Регистрационное удостоверение: № ЛС-001522. МНН: суматриптан. Фармакотерапевтическая группа: противомигренозное средство. Показания для применения: купирование приступов мигрени с аурой или без нее. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; дефицит лактазы, непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; гемиплегическая, базилярная и офтальмоплегическая формы мигрени; ишемическая болезнь сердца; окклюзионные заболевания периферических сосудов; инсульт или транзиторная ишемическая атака; артериальная гипертензия II-III ст.; неконтролируемая АГ; одновременный прием с эрготамином или его производными (включая метизергид), другими триптанами/агонистами рецептора 5-HT₁, ингибиторами МАО; выраженные нарушения функции печени и/или почек; возраст до 18 лет и старше 65 лет; беременность; период лактации. Способ применения: внутрь, во время приема пищи или натощак, проглатывать целиком, запивая водой. Рекомендуемая доза – 50 мг. Некоторым пациентам может потребоваться доза 100 мг. При улучшении после первой дозы и возобновлении симптомов, вторую дозу принять в течение следующих 24 ч, интервал между приемами не менее 2 ч. Максимальная суточная доза – 300 мг. Побочное действие: головокружение, сонливость, нарушения чувствительности; переходящее повышение АД, «приливы»; тошнота, рвота; переходящее чувство тяжести, жжения; одышка; слабо выраженное и переходящее ощущение слабости, чувство усталости и др. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 100 мг; №2 или №6 в картонную пачку. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Сумамигрен®.

АО «АКРИХИН», 142540, Россия, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, дом 29, тел.: (495) 702 95 03

акрихин

Информация для медицинских и фармацевтических работников

На правах рекламы

Рег. Уд. № ЛС-001522

Согласно результатам метаанализа, рецидив после терапии в специализированном центре ГБ составляет 34–48% в течение 3–5 лет [31]. Наибольший риск рецидива отмечался у пациентов с ГБН при злоупотреблении комбинированными анальгетиками.

В ходе проведенного исследования был выявлен достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, реактивной и личностной тревожности, депрессии и нарушений сна у пациентов с ЛИГБ

Важнейшую часть лечения составляет динамическое наблюдение/ведение пациентов с ЛИГБ. Именно

внедрение специализированных программ наблюдения/поддержки пациентов с ЛИГБ с возможностью обратной связи с лечащим доктором в течение последних 5–7 лет изменило эффективность лечения с 55 до 72% и достоверно снизило частоту рецидивов [32].

Возможен возврат к эпизодическому приему абзусного препарата для купирования приступов первичной формы ГБ (например, суматриптан при мигрени), но не ранее чем через 2 месяца после отмены. Кратность приема не должна превышать двух раз в неделю. При этом категорически противопоказан возврат к использованию опиоидов, кодеин-, барбитуратсодержащих комбинированных анальгетиков из-за высокого риска повторного развития ЛИГБ.



ЛИТЕРАТУРА

- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*, 2004, 24: 483.
- Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*, 2004, 3: 475.
- Табеева Г.Р., Чечет Е.А. Лекарственно-индуцированная головная боль. Эпидемиология, диагностика, лечение. *Медицинский совет*, 2015, 17: 62–67.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*, 2014, 15: 31.
- Айзенберг И.В., Кацарова З. Хроническая абзусная головная боль. *Российский журнал «Боль»*, 2005, 1(6): 57–65.
- Куцмелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичной головной боли (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону). *Журнал «Боль»*, 2004, 4(5): 25–31.
- Diener HC, Dahlof CG. Headache associated with chronic use of substances. In: *The Headaches*, Second ed, Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. p. 871.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33: 629.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*, 2008, 48: 1157–1168.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*, 2002, 59: 1011–1014.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*, 2001, 57: 1694–1698.
- Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache*, 1988, 28: 61.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*, 2003, 43: 179.
- Cargnin S, Viana M, Ghiotto N, Bianchi M, Sances G, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA, Terrazzino S. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *Eur J Neurol*, 2014 Jul, 21(7): 989–95.
- Sergeev A, Mesharina M, Tabeeva G. Predictive factors for the relapse medication overuse headache. A prospective study. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14(Suppl 1): 173.
- Sergeev A, Azimova J, Klimov E, Skorobogatikh K, Kokaeva Z, Kondratieva N, Kochetkova T, Tabeeva G. Positive association between -1021C/T polymorphism of dopamine-b-hydroxylase gene and level substance dependence in medication-overuse headache. *The Journal of Headache and Pain*, 2014, 15(Suppl 1): B33.
- Meng EI, Dodick D, Ossipov M, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: Insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*, 2011, 31(7): 851–60.
- Supornsilpchai W, Supang MG, Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT2A receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache*, 2010, 50: 185–197.
- Mesharina MI, Tabeeva GR, Sergeev AV, Osipova VV. Visual evoked potentials during withdrawal period in patients with medication overuse headache. Abstract of 15th International Headache Congress. Berlin, 2011.
- Saper JR, Hamel RL, Lake AE 3rd. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia*, 2005, 25: 545.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K et al. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. *Neurology*, 2003, 61: 160.
- Сепреев А.В., Мещерина М.И., Табеева Г.Р. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периодам отмены. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2011, 3(3): 21–28.
- Golovacheva V, Parfenov V, Tabeeva G, Osipova V. Combined cognitive-behavioral and pharmacological therapies for chronic migraine and chronic TTH: are treatment response different? *Cephalalgia*, 2015, 35(6S): 33.
- Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Usai S, Kass S, Bussone G. Disability in chronic migraine patients with medication overuse: Treatment effects at 1 year follow-up. *Headache*, 2004, 44: 678–683.
- Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache—guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*, 2011, 18: 1115.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*, 2001, 57: 1694.
- Freitag FG, Lake A 3rd, Lipton R et al. Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. *Headache*, 2004, 44: 342.
- Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMI*, 2014, 348: g2285.
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 2004, 55: 19.
- Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*, 2009, 29: 221.
- Hagen K, Stovner LJ. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. *Acta Neurol Scand. Suppl*, 2011, 32: 38.
- Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*, 2016, 36: 371.

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА

В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Мелатонин – эндогенный хронобиотик, продемонстрировавший в ряде экспериментальных и клинических работ свои анальгетические возможности. Он оказался эффективен при фибромиалгии, синдроме раздраженного кишечника, боли в спине и различных типах головной боли. Наиболее высокий уровень доказательности анальгетических свойств мелатонина при мигрени и кластерной головной боли. В данном обзоре рассмотрены основные работы, имеющиеся на данный момент, где мелатонин используется при первичных головных болях различного типа. Обсуждаются возможные механизмы реализации мелатонином анальгетического действия и перспективы его использования в комплексной терапии головной боли.

Ключевые слова: мелатонин, боль, головная боль, анальгетик.

Yu.M. KURGANOVA, A.B. DANILOV, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State Medical University
THE ROLE OF MELATONIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEADACHE

Melatonin is an endogenous chronobiotic that demonstrated its analgesic potential in an array of experimental and clinical studies. It proved efficient in fibromyalgia, irritable bowel syndrome, back pain and various types of headache. The level of evidence supporting melatonin's analgesic properties in treating migraine and cluster headache is the highest. This review provides a summary of main papers currently available about the use of melatonin in the treatment of primary headache disorders of various types. It discusses possible mechanisms of melatonin analgesic action and prospects of its use in combination therapy of headache.

Keywords: Melatonin, pain, headache, analgesic.

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин – это нейрогормон, продуцируемый преимущественно эпифизом и играющий решающую роль в регулировании циркадианных ритмов, включая инициацию сна и поддержание его ритмов. Секреция мелатонина подвержена суточному циклу – она усиливается в темное время суток и подавляется в присутствии света, этот процесс регулируется посредством супрахиазматических ядер гипоталамуса [1].

Мелатонин обладает широким спектром возможностей, среди которых описан анальгетический эффект мелатонина. Известно, что мелатонин использовали для лечения целого ряда первичных головных болей, таких как мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль, гипническая головная боль, гемикрания континуа, первичная стреляющая головная боль, SUNCT- и SUNA-синдромы. Уровень доказательности, подтверждающий эффективность мелатонина при лечении этих заболеваний, варьирует. Для кластерной головной боли и мигрени имеются рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в то время как для более редких синдромов головной боли уровень доказательности представлен серией случаев или единичным описанным клиническим случаем.

Неясно, что побудило клиницистов впервые попробовать использовать мелатонин в терапии первичных головных болей, но, в частности, при кластерной головной боли участие циркадианных механизмов было известно уже по крайней мере с 1970-х гг. [2], и, возможно, именно это стало основой для предложения терапевтической роли мелатонина при головных болях. Механизм активности мелатонина при боли до конца не изучен и, веро-

ятно, может различаться при различных типах головной боли. В частности, при кластерной головной боли и мигрени эффект мелатонина может быть опосредован воздействием на гипоталамус [3, 4]. Примечательно, что в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [5, 6] определяются мелатониновые рецепторы MT1 и MT2, что делает возможным прямое воздействие экзогенного мелатонина на гипоталамус. Во время периода кластеров ночной пик выделения эндогенного мелатонина может снижаться или даже отсутствовать [7–11], при этом экзогенное введение мелатонина может восстановить этот ритм.

С другой стороны, анальгетический эффект мелатонина может быть опосредован путем улучшения сна при некоторых видах головной боли. Например, существует достоверная связь между сном и мигренью. Известно, что качественный полноценный сон уменьшает риск возникновения мигрени [12], а короткий, нерегулярный или некачественный сон часто является одним из триггеров мигрени [13]. Кроме того, сон может прерывать возникший мигренозный приступ [13, 14].

Вместе с тем эффект мелатонина при головной боли может быть независим от сна или воздействия на гипоталамус, в ряде экспериментальных работ на животных и в клинических исследованиях мелатонин продемонстрировал свои противовоспалительные и антиноцицептивные свойства [15–17].

И наконец, мелатонин и индометацин имеют индольную структуру, которая делает мелатонин эффективным при заболеваниях, чувствительных к индометацину [16]. Благоприятный профиль безопасности мелатонина в сравнении с индометацином делает его более желательным кандидатом на лечение. Побочные эффекты мелато-

нина обычно незначительны и умеренно выражены даже в высоких дозах, среди основных возможных нежелательных реакций описаны дневная сонливость и головокружение [16, 18–22].

МИГРЕНЬ

Наблюдательные исследования подтверждают роль мелатонина в лечении мигрени. Известно, что у пациентов с мигренью в дни приступов уровень мелатонина ниже, чем в дни без головной боли, а пациенты, страдающие хронической мигренью, имеют уровень мелатонина ниже, чем пациенты с эпизодической мигренью [23, 24].

Имеются также экспериментальные данные, подтверждающие терапевтическую роль мелатонина в профилактике мигрени, хотя и с некоторыми противоречивыми результатами. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 65 пациентов в каждой из трех групп эффективность 3 мг мелатонина быстрого высвобождения превосходила плацебо и amitriptilin в дозе 25 мг перед сном в отношении способности урезать приступы мигрени на протяжении 3 месяцев терапии. При этом переносимость мелатонина была сопоставима с плацебо и превосходила amitriptilin [22]. В другом же, меньшем по выборке рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 46 пациентов применение мелатонина пролонгированного высвобождения в дозе 2 мг не продемонстрировало никаких различий по эффективности в отношении профилактики мигрени по сравнению с плацебо на протяжении 8 недель терапии. У трех участников (7%) была дневная сонливость и головокружение во время лечения мелатонином [20]. Вероятнее всего, различия в полученных результатах были обусловлены целым рядом факторов, таких как различия в дозе мелатонина (3 мг против 2 мг), форма препарата (быстрое высвобождение против пролонгированного высвобождения), продолжительность исследования (3 месяца против 8 недель), недостаточный объем выборки во втором исследовании.

В пилотном исследовании взрослых пациентов, страдающих мигренью и головной болью напряжения, мелатонин в дозе 4 мг продемонстрировал свою эффективность для профилактики мигрени. Из 49 включенных в исследование пациентов 41 человек окончил 6-месячную фазу лечения, и оказалось, что частота приступов головной боли и уровень влияния головной боли на качество жизни статистически достоверно ниже после 6-месячного лечения мелатонином по сравнению с исходным уровнем [25].

Аналогичные работы были выполнены в педиатрии для оценки возможностей мелатонина при детской и подростковой мигрени. Так, в одном из исследований приняли участие 60 детей и подростков, страдающих мигренью, они получали 6 мг мелатонина перед сном. Через 3 месяца терапии средняя частота приступов мигрени снизилась с $15,6 \pm 7,6$ до $7,1 \pm 4,4$ в месяц. При использовании у детей мелатонин также демонстрирует хорошую переносимость. Так, только 12% пациентов в данном исследовании демонстрировали дневную сонливость, других побочных эффектов зарегистрировано не было [26].

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ

Применение мелатонина при головной боли напряжения не изучалось широко. На настоящий момент существует ряд неконтролируемых исследований использования мелатонина у детей и взрослых при головной боли напряжения. В частности, в одной из работ с участием 12 пациентов мелатонин в дозе 4 мг продемонстрировал уменьшение частоты приступов головной боли напряжения [25]. В другом исследовании мелатонин 3 мг применяли у детей – всего было включено 8 пациентов, половина из которых сообщила о снижении частоты приступов головной боли, однако у другой половины пациентов эффекта достигнуто не было [27].

КЛАСТЕРНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

У пациентов с эпизодической кластерной головной болью уровень ночной выработки мелатонина снижается во время периода обострения [8, 10, 28] или может совсем отсутствовать суточная ритмика выработки мелатонина [9, 10]. В ряде исследований у пациентов, страдающих кластерной головной болью, во время ремиссии определяется более низкий уровень мелатонина по сравнению со здоровыми людьми [29, 30]. Одной из гипотез возникновения кластерной головной боли является гипоталамическая дисфункция [31], а применение экзогенного мелатонина, предположительно, может оказать положительный эффект.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применение перорального мелатонина 10 мг исследовалось при кластерной головной боли, препарат использовался в начале кластерного периода, то есть со 2-го по 10-й день, и продемонстрировал свою эффективность по сравнению с плацебо в отношении уменьшения частоты кластерных атак. На первой неделе лечения частота атак в группе мелатонина по сравнению с группой плацебо составила $1,9 \pm 1,5$ против $2,7 \pm 0,9$ ($p < 0,03$), а на второй неделе лечения она составляла $1,5 \pm 1,7$ против $2,5 \pm 0,9$ ($p = 0,01$). В группе мелатонина было 10 пациентов, половина из которых отреагировала на мелатонин. Учитывая малый размер выборки, определить предикторы эффективности мелатонина не удалось. Никаких существенных побочных эффектов не было [21].

ГЕМИКРАНИЯ КONTИНУА

Мелатонин, как упоминалось выше, имеет индолную структуру, сходную с индометацином [32], а принимая во внимание его более желательный, чем у индометацина, профиль безопасности, он был изучен для лечения гемикрании континуа. Учитывая, что это заболевание является относительно редким состоянием, данные, подтверждающие эффективность мелатонина, представлены отдельными небольшими исследованиями или сериями случаев. Терапевтические дозы мелатонина в данном случае варьировались от 3 до 30 мг перорально [33–35].

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ
1 МЕСЯЦ

МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН
И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ



ГИПНИЧЕСКАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Считается, что гипническая головная боль, возникающая обычно у пожилых людей, связана с возрастной дисфункцией супрахиазматического ядра гипоталамуса [36]. Синтез и секреция мелатонина уменьшаются с возрастом [37]. Имеются отдельные сообщения о том, что мелатонин может быть эффективен в терапии гипнической головной боли как в качестве терапии, так и в комплексном лечении [38, 39]. В одном из исследований приняли участие 12 пациентов с гипнической головной болью, 3 пациента, принимающих мелатонин в дозе 3–5 мг, отметили уменьшение частоты и интенсивности головной боли наполовину [40].

ДРУГИЕ ПЕРВИЧНЫЕ ГОЛОВНЫЕ БОЛИ

Первичная стреляющая головная боль

Описаны 3 случая попытки лечения мелатонином в дозе 3–12 мг перед сном пациентов, страдающих первичной стреляющей головной болью, чувствительной к индометацину. Во всех трех случаях пациенты полностью избавились от головной боли [41].

Пароксизмальная гемикрания

Учитывая, что мелатонин может быть потенциально эффективным при болевых синдромах, чувствительных к индометацину, можно предположить, что он может быть использован в случае пароксизмальной гемикрании, однако в литературе в настоящее время не описаны такие работы.

SUNCT-/SUNA-синдромы

В литературе не встречаются случаи использования мелатонина при первичных SUNCT-/SUNA-синдромах, однако есть описанный случай вторичного SUNCT, который развился в результате травмы головы и шеи с положительной терапевтической динамикой на фоне комплексного лечения, одним из компонентов которого был мелатонин 10 мг в день [42].

ОБСУЖДЕНИЕ

Мелатонин продемонстрировал свою эффективность в лечении различных первичных головных болей. Учитывая беспрецедентный профиль безопасности препарата, он может быть перспективным в комплексной терапии головной боли. Для этого необходимо выяснить возможные механизмы анальгетической активности мелатонина при различных видах головной боли, определить оптимальную дозу мелатонина и выделить предикторы эффективности терапии болевых синдромов мелатонином. Существует ряд возможных механизмов, с помощью которых мелатонин может осуществлять свою анальгетическую активность при головной боли, включая нормализацию циркадианных ритмов и/или улучшение сна. Мелатонин также действует как антиоксидант и анксиолитик, что может быть обусловлено его способностью улучшать ГАМК-передачу, увеличивать высвобождение бета-эндорфинов и ингибировать образование оксида азота [17, 43–46]. Анальгетический

эффект мелатонина также опосредован воздействием на мелатониновые рецепторы – их активация приводит к уменьшению внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и ионов Ca^{2+} , кроме того, диацилглицерол, инозитол фосфат и арахидоновая кислота также ингибируются мелатонином [47]. Обезболивающее действие мелатонина частично связано с активацией калиевых каналов и блокированием кальциевых каналов а также, как следствие, активацией выхода ионов K^{+} и снижением концентрации внутриклеточного свободного Ca^{2+} [48–51]. Также известно, что мелатонин и его аналоги способны связываться с ГАМК-рецепторами, и через их модуляцию происходит облегчение ГАМКергической передачи и увеличение концентрации ГАМК на 60–70% [52].

В отношении возможных доз использования мелатонина можно сказать, что, вероятно, при различных типах головной боли дозы будут различны и должны подбираться индивидуально. К счастью, даже при очень высоких дозах мелатонин остается абсолютно безопасным препаратом и не вызывает серьезных побочных эффектов. У здоровых добровольцев дозы 20–100 мг персонально не вызывали никаких побочных эффектов, за исключением легкой сонливости [18]. Кроме этого, продолжительный прием мелатонина также не вызывает никаких опасений в отношении развития нежелательных реакций. Так, при применении мелатонина на протяжении 6 месяцев пациентами с мигренью и пациентами с нарушением сна риск развития побочных эффектов не возрастает [25, 53–55]. Для мигрени наиболее вероятная минимальная эффективная доза у взрослых составляет 3–4 мг [22, 25]. При лечении кластерной головной боли, возможно, требуется более высокая доза: так, по различным источникам, доза 10–30 мг мелатонина может быть эффективной [21, 33].

Исследований, касающихся вопросов возможных предикторов эффективности мелатонина при головной боли, в настоящее время нет, однако подобная работа существует на модели хронической боли в спине. В российском исследовании была изучена анальгетическая роль препарата Мелаксен (мелатонин 3 мг) у пациентов, страдающих болью в спине, и отдельно были обсуждены исходные факторы, предрасполагающие к благоприятному или неблагоприятному исходу терапии. Оказалось, что исходно более высокий уровень депрессивных проявлений предопределял более значимый ответ болевого синдрома на терапию мелатонином [56]. Эти данные могут представлять особый интерес в контексте данного обзора, учитывая чрезвычайно распространенную коморбидность головной боли и депрессии.

Таким образом, анальгетические возможности мелатонина в настоящее время не вызывают сомнений. В экспериментальных и клинических исследованиях мелатонин продемонстрировал свою эффективность в лечении различных болевых синдромов, среди которых различные виды первичных головных болей. Безусловно, рассматривать препарат как непосредственно анальгетик пока рано, однако, учитывая высокий уровень безопасности препарата, он может быть перспективным в комплексной терапии головной боли.



ЛИТЕРАТУРА

- Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England journal of medicine*, 1997, 336: 186–195.
- Ferrari E, Nappi G, Vailati A, Martignoni E, Bossolo PA, Polleri A. Circadian periodicity of plasma prolactin in some neurological diseases. *International journal of chronobiology*, 1979, 6: 231–242.
- Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 2014, 137: 232–241.
- May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*, 1998, 352: 275–278.
- Weaver DR, Stehle JH, Stopa EG, Reppert SM. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1993, 76: 295–301.
- Wu YH, Ursinus J, Zhou JN, et al. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. *Journal of affective disorders*, 2013, 148: 357–367.
- Nagtegaal JE, Smits MG, Swart AC, Kerkhof GA, van der Meer YG. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*, 1998, 38: 303–307.
- Leone M, Frediani F, D'Amico D, et al. Dexamethasone suppression test, melatonin and TRH-test in cluster headache. *Italian journal of neurological sciences*, 1992, 13: 227–232.
- Leone M, Lucini V, D'Amico D, et al. Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 1995, 15: 224–229.
- Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B. A chronobiological study of melatonin, cortisol growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 1984, 4: 213–220.
- Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1987, 50: 207–213.
- Woldeamanuel YW, Cowan RP. The impact of regular lifestyle behavior in migraine: a prevalence case-referent study. *Journal of neurology*, 2016, 263 (4): 669–676.
- Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*, 2005, 45: 904–910.
- Ahn AH, Brennan KC. Unanswered questions in headache: how does a migraine attack start? *Headache*, 2012, 52: 186–187.
- El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacological research*, 2002, 46: 235–243.
- Gitto E, Aversa S, Salpietro CD, et al. Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant. *Journal of pineal research*, 2012, 52: 291–295.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Potential Use of Melatonin in Procedural Anxiety and Pain in Children Undergoing Blood Withdrawal. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 2015, 29: 509–514.
- Galley HF, Lowes DA, Allen L, Cameron G, Aucott LS, Webster NR. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. *Journal of pineal research*, 2014, 56: 427–438.
- Gonzalez R, Sanchez A, Ferguson JA, et al. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma research*, 1991, 1: 237–243.
- Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2010, 75: 1527–1532.
- Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 1996, 16: 494–496.
- Peres M, Goncalves A. Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Clinical Trial Comparing Melatonin 3 mg, Amitriptyline 25 mg and Placebo for Migraine Prevention. *Neurology*, 2013, 80: S40.005.
- Masruha MR, de Souza Vieira DS, Minett TS, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *The journal of headache and pain*, 2008, 9: 221–224.
- Masruha MR, Lin J, de Souza Vieira DS, et al. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. *Headache*, 2010, 50: 413–419.
- Bougea A, Spantideas N, Lyras V, Avramidis T, Thomaidis T. Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study. *Functional neurology*, 2016: 1–5.
- Fallah R, Shoroki FF, Ferdosian F. Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Current drug safety*, 2015, 10: 132–135.
- Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2008, 29: 285–287.
- Bruera O, Sances G, Leston J, et al. Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches: evaluation during sleep and waking. *Functional neurology*, 2008, 23: 77–81.
- Leone M, Lucini V, D'Amico D, et al. Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 1998, 18: 664–667.
- Waldenlind E, Ekblom K, Wetterberg L, et al. Lowered circannual urinary melatonin concentrations in episodic cluster headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 1994, 14: 199–204.
- Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 1993, 13: 309–317.
- Peres MF, Stiles MA, Oshinsky M, Rozen TD. Remitting form of hemicrania continua with seasonal pattern. *Headache*, 2001, 41: 592–594.
- Rozen TD. How effective is melatonin as a preventive treatment for hemicrania continua? A clinic-based study. *Headache*, 2015, 55: 430–436.
- Hollingworth M, Young TM. Melatonin responsive hemicrania continua in which indomethacin was associated with contralateral headache. *Headache*, 2014, 54: 916–919.
- Spears RC. Hemicrania continua: a case in which a patient experienced complete relief on melatonin. *Headache*, 2006, 46: 524–527.
- De Simone R, Marano E, Ranieri A, Bonavita V. Hypnic headache: an update. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2006, 27(Suppl 2): S144–S148.
- Iguichi H, Kato KI, Ibayashi H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1982, 55: 27–29.
- Dodick DW. Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache*, 2000, 40: 748–752.
- Domitrz I. Hypnic headache as a primary short-lasting night headache: a report of two cases. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 2005, 39: 77–79.
- Holle D, Naegel S, Krebs S, et al. Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 2010, 30: 1435–1442.
- Rozen TD. Melatonin as treatment for idiopathic stabbing headache. *Neurology*, 2003, 61: 865–866.
- Rojas-Ramirez MV, Bertoli E, Smith JH. Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache with Conjunctival Injection and Tearing Secondary to Head and Neck Trauma: Literature Review and Case Report. *Journal of oral & facial pain and headache*, 2016, 30: 68–72.
- Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Bramanti P, Cuzzocrea S. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *Journal of pineal research*, 2010, 49: 321–331.
- Cardinali DP, Golombek DA. The rhythmic GABAergic system. *Neurochemical research*, 1998, 23: 607–614.
- Shavali S, Ho B, Govitrapong P, et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain research bulletin*, 2005, 64: 471–479.
- Amir Aslani B, Ghobadi S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life sciences*, 2016, 146: 163–173.
- Yu C, Wu G, Xu S, Chen C. Effect of melatonin on release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao*, 2000, 52: 207–210.
- Hernández-Pacheco A, Araiza-Saldaña C, Granados-Soto V, Mixcoatl-Zecuatl T. Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K⁺ channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin. *Europ J of Pharmacol*, 2008, 596(1-3): 70–76.
- Nelson C, Marino J, Allen C. Melatonin receptors activate heteromeric G-protein coupled Kir3 channels. *Neuro Report*, 1996, 7(2): 717–720.
- Van Den Top M, Buijs R, Ruijter J, Delagrènde P, Spanswick D, Hermes L. Melatonin generates an outward potassium current in rat supraquiasmatic nucleus neurons in vitro independent of their circadian rhythm. *Neuroscience*, 2001, 107(1): 99–108.
- Ayar A, Duncan J, Ozcan M, Kelestimur H. Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience Letters*, 2001, 313(1-2): 73–77.
- Coloma F, Niles L. Melatonin enhancement of [3H]-gamma-aminobutyric acid and [3H] muscimol binding in rat brain. *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37(7): 1271–1274.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC medicine*, 2010, 8: 51.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of pineal research*, 2009, 47: 1–7.
- Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clinical drug investigation*, 2016, 36: 169–175.
- Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин при боли в спине и предикторы его эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2017, 111(10): 49–54.

Д.В. РОМАНОВ, к.м.н., **Д.С. ПЕТЕЛИН**, **Б.А. ВОЛЕЛЬ**, д.м.н., профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Научный центр
психического здоровья, Москва

ДЕПРЕССИИ

В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В публикации дан краткий обзор литературы, посвященной депрессиям в неврологической практике. Обобщена информация о распространенности депрессий при основных формах неврологической патологии, их негативном влиянии на качество жизни и течение неврологического заболевания, клинических особенностях аффективной патологии при некоторых заболеваниях, а также представлены современные подходы к терапии депрессий, коморбидных с неврологическими нарушениями. Публикация иллюстрирована клиническим примером, подтверждающим важность своевременной диагностики и лечения депрессивных расстройств.

Ключевые слова: психоневрология, депрессия, хроническая боль, инсульт, психотерапия, антидепрессанты, агомелатин (Вальдоксан).

D.V. ROMANOV, PhD in medicine, **D.S. PETELIN**, **B.A. VOLEL**, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University

Center for Mental Health, Moscow

DEPRESSION IN NEUROLOGICAL PRACTICE

The article presents a short literature review on depressive disorders in neurological practice. It summarizes information on the prevalence rates for depressive disorders in the main forms of neurological pathology, their negative impact on the quality of life and the course of a neurological disease, the clinical features of the affective pathology in certain diseases, and modern approaches to the therapy of depression comorbid with neurological disorders. The article is illustrated with a clinical case that confirms the importance of timely diagnostics and treatment of depressive disorders.

Keywords: psychoneurology, depression, chronic pain, stroke, psychotherapy, antidepressants, agomelatine (Valdoxan).

Депрессии, наблюдаемые при различных неврологических заболеваниях, являются значимой медицинской проблемой [1–6]. Распространенность депрессий при основных формах неврологической патологии достаточно высока (соответствующие показатели приведены в *таблице*). Частота депрессии при большинстве неврологических нозологий превышает 10%, достигая максимума при инсульте (30%), болевых синдромах (36% при боли в спине, 42% при головной боли напряжения) и наследственных неврологических болезнях (Гентингтона – 30%, Вильсона – Коновалова – до 60%). Такие показатели коморбидности депрессии и неврологических заболеваний (значительно превышающие популяционный показатель на момент обследования – 3,2% [7]) свидетельствуют о том, что депрессия является не только «психологически объяснимым» последствием тяжелого заболевания ЦНС (нозогенный фактор [8]), но также обнаруживает сложные патогенетические связи с патологическими процессами, имеющими биологическую основу¹.

¹ Биологические процессы, лежащие в основе ассоциации депрессии и неврологической патологии, включают поражения зон и нейрональных сетей мозга, ответственных за положительное подкрепление, мотивацию, эмоции и реакцию на стресс (префронтальная кора, поясная кора, гиппокамп, миндалина и др.) [9]. Справедливость этого положения доказана на модели многих неврологических заболеваний при помощи современных нейровизуализационных исследований (в первую очередь с применением функциональной МРТ). Так, при болезни Паркинсона возникновение депрессии связывают с нарушением функции мезокортикального пути и префронтальной коры. В пользу этого говорит функциональное уменьшение серотонинергической нейротрансмиссии в задней поясной коре и комплекс миндалины-гиппокампа [10]. При болезни Гентингтона развитие депрессии связано, по современным данным, с нарушением функциональной связи между передней поясной корой и латеральной префронтальной корой, а также со снижением метаболизма в паралимбической лобной доле [11]. При височной эпилепсии депрессия обусловлена тем, что в височной доле располагаются миндалина и гиппокамп, играющие значительную роль в обработке эмоционально окрашенной информации [12].

На модели ряда неврологических заболеваний показано, что наличие аффективных расстройств приводит к более выраженному ухудшению качества жизни (по сравнению с пациентами с той же неврологической патологией, но без депрессии). Так, установлено, что коморбидная депрессия при болезни Паркинсона приводит к значительному снижению качества жизни по всем доменам опросника PDQ-29. Причем именно депрессия наиболее отчетливо выступает в качестве предиктора снижения качества жизни по сравнению с другими факторами – возрастом, тяжестью моторных симптомов и выраженностью когнитивных нарушений [13]. При эпилепсии депрессия выступает предиктором снижения качества жизни более значимым, чем локализация эпилептического очага в головном мозге или частота припадков [12, 14].

Установлено, что наличие коморбидной депрессии приводит к более тяжелому течению основного заболевания, оказывая влияние на выраженность основных симптомов, повышая вероятность осложнений и неблагоприятного исхода неврологических расстройств. Это связано как с симптоматикой самой депрессии (например, с общим снижением мотивации и приверженности лечению вследствие выраженности апатии), так и с не до конца выясненными нейробиологическими механизмами, приводящими к тому, что при коморбидной депрессии большинство неврологических заболеваний протекают тяжелее, чем без нее [5]. Справедливость данной закономерности подтверждена практически для всех основных неврологических заболеваний – паркинсонизма, инсульта, эпилепсии,

деменции, рассеянного склероза, хронических болевых синдромов. Само по себе наличие депрессии, по некоторым данным, выступает в качестве предиктора менее благоприятного течения болезни Паркинсона, в первую очередь ускоренного когнитивного снижения [15]. Также показано, что при инсульте депрессия является независимым фактором риска нарушений мозгового кровообращения, в том числе и повторного [16]. По данным Ohira и соавт., при наличии депрессии (объективизированной по шкале Цунга) вероятность развития очередного инсульта любого генеза повышается в 1,9 раза, а ишемического – в 2,7 раза [17]. Наличие постинсультной депрессии приводит к значительному уменьшению продолжительности жизни, в частности, по данным масштабного исследования Morris и соавт. [18], при депрессии после эпизода нарушения мозгового кровообращения вероятность умереть в течение последующих 10 лет увеличивается в 3,4 раза. Наиболее частыми непосредственными причинами смерти больных постинсультной депрессией называют повторные ОНМК и суицид [16, 19]. В свою очередь, коморбидная депрессия при эпилепсии приводит к повышению вероятности развития побочных эффектов противоэpileптических препаратов, более частым визитам к врачам и росту затрат на лечение [20]. Как при деменции альцгеймеровского типа, так и при сосудистой деменции наличие коморбидной депрессии повышает риск смерти. Например, при болезни Альцгеймера – в 1,88 раза (95% доверительный интервал – 1,12–3,18%) [21]. При рассеянном склерозе в случаях коморбидной депрессии оказываются более выраженными когнитивные нарушения, а само заболевание прогрессирует быстрее [22]. В случаях бокового амиотрофического склероза (БАС) депрессия снижает приверженность больных терапии и способствует нарушению тера-

певтического альянса с врачами, что способствует более агрессивному течению заболевания [23].

Отдельного обсуждения заслуживает соотношение депрессии и хронических болевых синдромов (боль в спине, головная боль напряжения, мигрень). Согласно современным данным, аффективные и болевые расстройства часто сосуществуют (табл. 1), а в их патогенезе задействованы общие процессы (нарушение нейропластичности, дефицит экспрессии трофических факторов в ЦНС, нейровоспаление, снижение ветвления нейронов) [24]. Депрессия и болевой синдром оказывают взаимное негативное влияние друг на друга, образуя патологический «порочный круг». Так, наличие болей в клинической картине депрессии приводит к трудностям диагностики и позднему началу адекватной антидепрессивной терапии, в то время как депрессия в значительной степени усугубляет течение болевых расстройств и приводит к ослаблению ответа на терапию, нарушению функционирования в повседневной жизни, большему риску инвалидизации и меньшей приверженности реабилитационным мероприятиям [25, 26].

Переходя к вопросам клиники и диагностики депрессий при некоторых формах неврологической патологии, отметим следующее. Несмотря на то что в большинстве исследований для диагностики депрессий у неврологических больных используются те же диагностические методики, включая формализованные шкалы/опросники, что и в других областях медицины, а также в психиатрической практике, депрессивные состояния при неврологической патологии обнаруживают некоторые значимые клинические особенности [5]. Потому большой интерес как в научном плане, так и для рутинной диагностической работы представляют данные о психопатологии и клинике депрессий, сопровождающих различные неврологические забо-

левания, прежде всего, наиболее распространенные и/или инвалидизирующие, например инсульт, болезнь Паркинсона, хорею Гентингтона и пр. В рамках настоящей публикации остановимся на наиболее значимых в клиническом отношении вариантах сочетания неврологической патологии и депрессии. При этом необходимо подчеркнуть тот факт, что независимо от нозологической принадлежности неврологического страдания в неврологии сохраняет значимость клиническая дифференциация депрессий, актуальная и для других областей соматической медицины. Имеется в виду выделение, наряду с органическими, нозогенных и эндоформных аффективных расстройств [8].

Нозогенные депрессии при неврологической патологии представляют собой реактивные состояния, обусловленные психотравмирующим (нозогенным) воздействием информации, которую несет в себе установленный

Таблица. Распространенность депрессий при основных неврологических заболеваниях

Заболевание	Распространенность депрессий	Источник
Болезнь Альцгеймера	12,7%	Chi S. et al., 2015 [52]; Колыхалов И. В., 2015 [53]
Сосудистая деменция	20%	Krishna P. et al., 2010 [54]
Инсульт	30%	Paolucci S., 2008 [55]
Эпилепсия	23%	Garcia C., 2012 [20]
Болезнь Паркинсона	17%	Reijnders J. et al., 2008 [31]
Болезнь Гентингтона	30%	Slaughter J. et al., 2001 [34]
Болезнь Вильсона – Коновалова	30–60%	Carta M. et al., 2012 [56]
Опухоли мозга	15–20%	Boele F. et al., 2015 [57]
Рассеянный склероз	20%	Siebert R. and Abernathy D., 2005 [33]
Черепно-мозговая травма	25%	Fann J. et al., 2009 [58]
Боковой амиотрофический склероз	9–11%	Kurt A. et al., 2007 [36]
Мигрень	8,6–47,9%	Antonaci F. et al., 2015 [59]
Головная боль напряжения	42%	Song T. et al., 2016 [60]
Боль в спине	36%	Sullivan M. et al., 1992 [61]

диагноз, проявлениями заболевания (например, тяжелыми субъективно тягостными симптомами неврологической патологии, плохо поддающимися контролю), а также получаемыми больным сведениями о прогнозе и исходе заболевания (например, о высокой частоте утраты трудоспособности и инвалидизации, значительном риске летального исхода и т. п.). Клиническую картину нозогенной депрессии определяют симптомы тревожно-ипохондрического ряда: подавленность, пессимистическое восприятие болезни, гипертрофированная оценка ее последствий, опасения повторных приступов заболевания, страх смерти или неминуемой инвалидизации. Поведение пациентов обусловлено обостренным самонаблюдением и регистрацией малейших изменений самочувствия в сочетании с предъявлением массы жалоб, нередко не имеющих достаточного соматического обоснования (соматизированные, функциональные). Значительное место среди других составляющих депрессивного расстройства занимают конверсионные («ком в горле» и тремор, онемение конечностей в форме «перчаток» и «носов») и неврастенические симптомокомплексы (повышенная истощаемость, снижение активности, жалобы на слабость, сочетающиеся с повышенной раздражительностью, плаксивостью).

Органические депрессии, напротив, обусловлены, прежде всего, непосредственным биологическим воздействием неврологического заболевания – органическим поражением и/или нарушением функции головного мозга вследствие патологического процесса в ЦНС. Интенсивность аффективных расстройств (тревожно-дисфорический аффект, апатия, плаксивость) при этом коррелирует с тяжестью неврологического расстройства. Среди основных психопатологических признаков важное место отводится астеническим симптомокомплексам, общей слабости, непереносимости физических нагрузок, а также выраженной сонливости в дневное время с явлениями ранней бессонницы. Другая составляющая таких депрессий – когнитивные расстройства, нередко амплифицирующие/дублирующие проявления неврологического заболевания по типу общих симптомов [27]: снижение памяти на события прошлого, ограничение способности к осмыслению происходящего вокруг, сложности запоминания новой информации, нарушение концентрации внимания.

Эндоформные (эндогенноморфные) депрессии по клиническим признакам (тоска, тревога, нарушение сна и аппетита, моторная и идеаторная заторможенность, идеи безнадежности и вины) сопоставимы с картиной циркулярной меланхолии (витальной эндогенной депрессии). Выраженность аффективных расстройств, как правило, подчинена суточному ритму. Пик плохого самочувствия регистрируется утром, к вечеру возможно значительное ослабление симптоматики. Однако в отличие от депрессий при эндогенной психической патологии (РДР, БАР, шизофрения) такие аффективные состояния манифестируют впервые в связи с дебютом неврологического заболевания.

Необходимо оговориться, что указанные механизмы формирования депрессий могут сосуществовать, сочетаясь в различных комбинациях, давая картину атипичных и смешанных аффективных симптомокомплексов.

Постинсультные депрессии

Нозогенные аффективные нарушения в постинсультном периоде, как правило, непродолжительны, а содержательный комплекс депрессии полностью обусловлен ситуацией острой мозговой катастрофы [28, 29] и имеет тревожную и ипохондрическую симптоматику (тревожное ожидание повторного ОНМК, страх упасть на улице, оказаться без помощи окружающих).

Особого обсуждения заслуживают органические депрессии после инсульта, также обозначаемые как сосудистые [30]. Их клинические проявления характеризуются выраженной атипией – на первый план в клинической картине выступают ангедония, апатия, повышенная утомляемость, истощаемость при интеллектуальной и физической нагрузке, а также многочисленные соматические/соматизированные симптомы (головная боль напряжения, боли другой локализации, головокружения, шум в ушах). Для диагностики сосудистой депрессии обязательным является наличие когнитивных нарушений, в первую очередь по лобному типу – недостаточность планирования и контроля. Согласно современным данным, такие депрессии чаще формируются при поражении левой лобной доли, а также подкорковых ядер левого полушария, которые задействованы в формировании положительного подкрепления [30].

Депрессии при болезни Паркинсона

Депрессивные состояния, формирующиеся при болезни Паркинсона, согласно доступным данным [31], отличаются значительной атипией. Собственно аффективные феномены (гипотимия, тоска, идеи вины и безнадежности) обычно мало выражены, а депрессия реализуется, как правило, в сфере соматопсихики и в виде когнитивных нарушений. В связи с этим отмечаются значительные трудности диагностики таких депрессий – многие их проявления дублируют и амплифицируют симптомы болезни Паркинсона (общие симптомы [27]) – речь идет о моторной и когнитивной заторможенности, когнитивных нарушениях, расстройствах сна и аппетита. Наиболее часто депрессии отмечаются при болезни Паркинсона в дебюте заболевания (нозогенные), а также на отдаленных этапах (органические), что позволяет говорить о так называемом двухфазном распределении депрессий на протяжении заболевания [13, 32].

Депрессии при рассеянном склерозе

При обсуждении клинических особенностей депрессий при рассеянном склерозе традиционно указывают, что их манифестация мало связана с динамикой демиелинизирующего процесса, а сами депрессии имеют характеристики, сходные с эндогенными/эндоформными депрессиями (суточный ритм, идеи вины, выраженная ажитация) [8].

Особого внимания заслуживает повышенный суицидальный риск у больных рассеянным склерозом, превышающий таковой в общей популяции в 7,5 раза [33]. Особенно подвержены суициду молодые пациенты мужского пола. Повышенный суицидальный риск у больных с рассеянным склерозом предположительно связан со свойственной таким больным импульсивностью.

Депрессии при хорее Гентингтона

При данном заболевании депрессивные проявления зачастую амальгамированы с характерологическими

изменениями, нарастающими по мере прогрессирования неврологической патологии [34]. На инициальном этапе заболевания типичны тоскливо-дисфорические нозогенные депрессии в ответ на факт диагностики заболевания, в то время как для поздних этапов болезни депрессии нехарактерны в связи с нарастанием безразличия и эйфории, обусловленной прогрессированием неврологического дефицита. При депрессиях, коморбидных с болезнью Гентингтона, в значительной степени повышен суицидальный риск (в 4–6 раз), что связано как с влиянием депрессии, так и с импульсивностью, свойственной больным с данным неврологическим страданием [11].

Депрессии при боковом амиотрофическом склерозе

Данные о клинических особенностях депрессивных расстройств при БАС ограничены. В отечественной литературе имеются указания на то, что такие депрессии являются преимущественно нетяжелыми (нозогенные), не имеют тенденции к эндогенизации и характеризуются преобладанием тревожных симптомов [23]. Депрессии отмечаются на разных этапах заболевания: они могут предшествовать появлению первых моторных симптомов, формироваться на диагностическом этапе, а также развиваться после достоверного установления диагноза [35]. На позднем этапе заболевания клиническая картина депрессии обычно усложняется за счет присоединения псевдобульбарных симптомов (насилованный смех и плач) [36].

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИЙ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Необходимо подчеркнуть, что депрессии при неврологических заболеваниях, согласно современным данным, как правило, поддаются лечению, прежде всего, антидепрессантами. Так, авторами систематического обзора [37], посвященного терапии депрессий при неврологических заболеваниях (инсульт, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, эпилепсия), была показана значимо более высокая эффективность антидепрессантов² по сравнению с плацебо в 18 из 20 проанализированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Помимо редукции собственно аффективных симптомов, при терапии антидепрессантами отмечается улучшение качества жизни, функционального и когнитивного статуса больных.

Тем не менее выбор антидепрессанта для лечения депрессии при неврологическом заболевании представляется непростой задачей [38] в связи с вероятностью побочных эффектов, свойственных большинству классов этих препаратов. Так, ТЦА (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) в неврологической практике следует применять с осторожностью в связи с широким спектром побочных эффектов, как относительно неопасных (запоры, сухость во рту, нечеткость зрения и седация), так и потенциально жизнеугрожающих (кардиотоксичность, снижение порога судорожной готовности) [5]. Необходимо учитывать и холинолитическое действие препаратов этой

группы, которое может приводить к утяжелению когнитивных нарушений и провоцировать острые эпизоды спутанности сознания. В свою очередь, применение СИОЗС противопоказано при геморрагическом инсульте и кровоизлияниях в ткань головного мозга, а также при наличии такого риска в связи с тем, что препараты этой группы, обладая антиагрегантными свойствами, хоть и незначительно, но достоверно повышают риск внутричерепного и внутримозгового кровотечения [39].

В связи с указанными выше проблемами подбора эффективной и безопасной антидепрессивной терапии при неврологических заболеваниях особый интерес представляют препараты с альтернативными механизмами действия, минимизирующие вероятность перечисленных нежелательных явлений, но обладающие выраженным тимоаналептическим эффектом. Среди таких средств следует отметить препарат агомелатин (Вальдоксан®), представляющий собой антидепрессант с комбинированным механизмом действия, который стимулирует мелатониновые (MT1 и MT2) и блокирует серотониновые рецепторы (5-HT3C) [40].

Эффективность препарата в купировании депрессий непсихотического уровня была доказана в ряде исследований, в том числе и крупномасштабных (программы ОКТАВА, ХРОНОС, РИТМ, ДЖАЗ) [41–44].

Необходимо отметить, что агомелатин зарекомендовал себя в том числе при лечении депрессий, коморбидных с различными соматическими заболеваниями. Так, в 12-недельной наблюдательной программе ФОРУМ (204 наблюдения) была показана высокая эффективность и безопасность агомелатина у пациентов с неврологической, а также кардиологической, онкологической, пульмонологической и другой патологией [45]. В частности, продемонстрировано, что за время лечения у пациентов не отмечалось достоверного изменения основных биохимических показателей (АСТ, АЛТ и др.), сердечного ритма и индекса массы тела.

Целенаправленное изучение эффективности и безопасности агомелатина, обнаружившее их оптимальное соотношение, осуществлялось и непосредственно в неврологической практике [46] при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в российском мультицентровом исследовании КАМЕРТОН. В него было включено 1 398 пациентов с единичным эпизодом или рекуррентным депрессивным расстройством и, как правило, сопутствующей соматической и/или неврологической патологией (артериальная гипертензия – 44% больных, головная боль напряжения – 37,2%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 29,9%, дисциркуляторная энцефалопатия – 28,58%). Вальдоксан, назначавшийся в течение 6 недель в дозах от 25 до 50 мг/сут, продемонстрировал высокую эффективность. Уровни тревоги и депрессии по шкале HADS достоверно снизились уже после 1-й недели терапии. К концу курса терапии 62,4% пациентов были оценены врачами по шкале CGI-S как «небольшие» или с «пограничными расстройствами». К концу терапии также достоверно снизилась (с 72 до 7,6%) доля пациентов, состояние которых оценивали как «болезнь средней тяжести» или «значительно болел». Эффективность и переносимость терапии Вальдоксаном, по оценкам как врачей, так и пациентов,

² Наиболее интенсивно изучались тимоаналептики из группы трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

практически в 90% случаев была «отличной» или «хорошей». Существенно, что 85,5% пациентов выразили желание продолжать лечение Вальдоксаном, что отражает высокую приверженность терапии. Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 8,1% от числа всех пациентов, включенных в исследование. При этом только 0,8% пациентов выбыли из исследования в связи с НЯ. Среди закончивших исследование НЯ определены у 7,09% больных, они проходили самостоятельно и не требовали коррекции терапии.

Помимо психофармакотерапии, значимую роль в лечении депрессий, коморбидных с неврологической патологией играет психотерапия, в первую очередь когнитивно-бихевиоральная [47]. Особенно эффективна когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) в случаях неглубоких нозогенных депрессий, при которых психотерапевтические методики позволяют эффективно бороться с дисфункциональными установками, формирующимися у больных (страх инвалидизации, катастрофизация информации о заболевании, ограничительное поведение с самоощущением и т. д.) [48]. Также показана высокая эффективность КБТ в корректировке субъективно тягостно воспринимаемых симптомов неврологического заболевания, таких как боли, утомляемость, нарушения сна и аппетита [49]. В связи с этим лечение нетяжелых депрессий при неврологических заболеваниях целесообразно проводить с использованием комбинации современного антидепрессанта с благоприятным профилем переносимости и психотерапии.

С учетом приведенных выше данных о частоте и значимости депрессии в неврологической практике, а также необходимости комбинированного лечения – психотерапии и рациональной психофармакотерапии очевидно, что речь идет о мультидисциплинарной проблеме, требующей полипрофессионального подхода при оказании медицинской помощи с участием как невролога, так и психиатра-психотерапевта. В качестве иллюстрации такого взаимодействия при лечении депрессии, ассоциированной с неврологической патологией, можно привести следующее клиническое наблюдение.

Пациентка 59 лет.

Наследственность отягощена по психической и кардиологической патологии – бабушка по линии отца умерла от инфаркта миокарда в возрасте 43 лет, отец на протяжении жизни был склонен к тревоге, слыл педантом, трижды переносил эпизоды подавленности длительно – до нескольких месяцев, во время которых был нетрудоспособен, лечился амбулаторно у психиатра. Скончался в возрасте 63 лет от инсульта.

Из анамнеза известно, что в течение всей жизни пациентка работала в одном учреждении бухгалтером, с 55 лет – пенсионер. Профессиональных вредностей не имела. Единственный брак с 25 лет. Две беременности и двое родов – в 27 и 29 лет, роды физиологические, без патологии.

На протяжении жизни пациентка отличалась повышенной тревожностью, во всем любила порядок и точность, на работе имела репутацию «идеального исполнителя», ценилась начальством. Загодя волновалась перед любым ответственным событием, чему сопутствовали трудности засы-

пания и выраженная тревога. Всю жизнь боялась как за свое здоровье, так и за здоровье родных – при малейших признаках недомогания настаивала на обращении к врачу, сама со всей точностью соблюдала любые врачебные рекомендации. Не курила, алкоголь практически не употребляла.

Больной себя считает с 40 лет, когда на плановом медицинском осмотре было выявлено повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. и установлен диагноз гипертонической болезни 2-й степени, 2-й стадии высокого риска (с учетом отягощенной наследственности по сердечно-сосудистой патологии), рекомендован долговременный прием эналаприла. Была встревожена этим, немедленно согласилась на прием антигипертензивной терапии. Стойкой подавленности в связи с этим не отмечала, верила врачам, что состояние находится под контролем.

В течение последующих лет самочувствие было удовлетворительным, пациентка, не допуская пропусков, принимала кардиотропную терапию, вела «дневник гипертоника», адаптировалась к давлению 140/90 мм рт. ст.

Отчетливое ухудшение самочувствия произошло в возрасте 55 лет после психотравмирующей ситуации – не было вестей от внука подросткового возраста, который не вернулся домой вовремя и был недоступен по телефону. Тогда отметила выраженную тревогу, прокручивала в голове мысли о возможных происшествиях («сбила машина», «подвергся нападению на улице»), буквально не находила себе места, отмечала выраженный подъем давления до несвойственных значений (170/110 мм рт. ст.). Несмотря на быстрое разрешение ситуации, отметила, что давление остается высоким. Появилась несвойственная ранее выраженная головная боль давящего, жгучего характера с иррадиацией в шею, слабость, к которой вскоре присоединилась слабость в правой руке.

Немедленно предположила, что имеющаяся симптоматика является проявлением инсульта, была крайне встревожена, попросила родственников вызвать скорую помощь. Была экстренно госпитализирована в неврологическое отделение. К моменту поступления симптоматики спонтанно регрессировала. Диагноз инсульта был исключен на основании результатов МРТ, не показавших очаговой симптоматики. Диагностирована транзиторная ишемическая атака (ТИА).

После того, как был установлен диагноз ТИА, отметила, что тревога за состояние уменьшилась лишь незначительно. В то же время после выписки отчетливо снизилось настроение, появилась несвойственная ранее вялость, апатия. Не могла отделаться от мыслей по поводу отца, других родственников по восходящим линиям, опасалась разделить их участь – умереть от сосудистой катастрофы. Проводила много времени в Интернете, читая о методах лечения и профилактики соответствующих состояний.

По рекомендации врача поликлиники по месту жительства обратилась для дообследования и подбора терапии в отделение неврологии Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, в связи с описанными жалобами была проконсультирована психиатром.

При поступлении в клинику: в соматическом статусе – без патологии, в неврологическом статусе данных за очаговую неврологическую симптоматику не выявлено.

Клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови отклонений не выявили, уровень гомоцистеина в норме. Иммунологические исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С отрицательны. Тиреотропный гормон в норме.

Электрокардиография (ЭКГ) отклонений не выявила.

Эхокардиография (ЭХО-КГ) выявила признаки гипертрофии миокарда левого желудочка: конечный систолический размер – 30 мм, конечный диастолический размер – 46,2 мм, фракция выброса – 58%, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) – 11 мм, экскурсия ЗСЛЖ – 8 мм, правый желудочек – 25 мм, не увеличен, функция клапанов не нарушена, насосная функция левого желудочка удовлетворительная.

Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: множественные очаги сосудистого генеза.

Консультация офтальмолога: без патологии.

Психический статус. Жалобы на подавленность, сниженное настроение, плаксивость, выраженную тревогу за свое здоровье. Сообщает, что два месяца назад впервые в жизни перенесла транзиторную ишемическую атаку и, несмотря на адекватно подобранную кардиотропную и сосудистую терапию и заверения врачей в том, что в настоящее время здоровью ничто не угрожает, находится в постоянном страхе развития повторных ТИА, а также инсульта. В течение дня охвачена тревожными мыслями о том, что сосудистое поражение головного мозга может прогрессировать, прислушивается к ощущениям в теле, боится, что из-за инсульта останется парализованной. Сообщает, что старается не выходить из дома без сопровождения из страха, что при возникновении инсульта окажется на улице без помощи родных.

Помимо этого, беспокоят выраженные нарушения сна в виде трудностей засыпания по 2–3 ч. В течение дня не досыпает. Состояние без отчетливой суточной динамики. Аппетит нерезко снижен, однако в весе за последние месяцы не теряла, ест без удовольствия, «заставляя себя», из страха, что недостаточным питанием может усугубить свое состояние. Сообщает, что хоть и справляется по-прежнему с домашними делами, стала меньше радоваться встречам с родственниками, испытывает не проходящее в течение дня чувство апатии и вялости, все делает через силу. Наличие чувства вины, суицидальных мыслей отрицает.

Психометрические данные указывают на депрессию средней степени тяжести: по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) – 17 баллов, показатель шкалы общего клинического впечатления CGI-S – 4 балла.

По Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – 25 баллов, минимальный показатель когнитивной дисфункции.

Консультация психиатра: нозогенная депрессия с тревожно-фобической симптоматикой (инсультфобия) – депрессивный эпизод средней тяжести без соматических симптомов (код по МКБ-10: F32.10).

Полнота счастья и в этом поцелуе



Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых

Возвращение к активной жизни¹

Вальдоксан®

Агомелатин

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08. Состав*: Вальдоксан 25 мг: одна таблетка содержит агомелатина 25 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. Показание к применению*: Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. Способ применения и дозы*: Внутрь. Рекомендуемая суточная доза – 25 мг однократно вечером. При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг однократно вечером. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапия не может быть начата у пациентов с уровнем трансаминаз более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). На протяжении лечения функции печени должны контролироваться периодически, приблизительно через 3 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купирующего периода терапии), приблизительно через 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией (см. «Особые указания»). Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, прием препарата следует прекратить (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата. Терапия должна проводиться по крайней мере, в течение 6 месяцев. Противопоказания*: Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата. Печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флуоксамен, ципрофлоксацин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»), детский возраст до 18 лет. Особые указания*: Сообщалось о случаях поражения печени (включая печеночную недостаточность, повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы, гепатит и желтуху) у пациентов, принимавших Вальдоксан®. Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имеющимися факторами риска поражения печени. Контроль функции печени. До начала терапии. Лечение препаратом Вальдоксан® должно быть назначено только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/ избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, диабет, употребление алкоголя в значительных количествах и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан® пациентам с исходно повышенной активностью трансаминаз (выше верхней границы нормы, но не более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы). Периодичность проведения функциональных печеночных проб: Функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов (см. «Способ применения и дозы»). При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 часов. В процессе лечения. Лечение препаратом Вальдоксан® следует немедленно прекратить в случае появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как: темная моча, обесцвеченный стул, желтуха, кожная сыпь, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость), повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы. После отмены терапии препаратом Вальдоксан® следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз. Пациенты пожилого возраста: при назначении препарата пациентам пожилого возраста следует соблюдать осторожность. Пациенты с почечной недостаточностью: следует соблюдать осторожность. Биполярные расстройства/мания/гипомания: Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата Суицид/суицидальное поведение: В период лечения пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением. Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2: Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия*: Противопоказано: одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2. Не рекомендуется: алкоголь. Беременность*: назначение не рекомендуется. Период кормления грудью*: если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*: Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. Побочное действие*: Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, потливость, боль в спине, утомляемость, тремор. Нечасто: парестезия, синдром беспокойных ног, шум в ушах, эдем, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, акцияция и связанные с ними симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, необычные кошмары, необычные сновидения. Редко: повышение активности и/или трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, эритематозная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/ гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. Неучтенной частоты: суицидальные мысли или суицидальное поведение. Передозировка*: Свойства*: Агомелатин – агонист меланонинергических рецепторов 5-HT₁ и 5-HT₂ и антагонист серотониновых 5-HT_{2C}-рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на моделях десинхронизации циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию венозного серотонина. Форма выпуска*: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (P/BX/Al). По 1, 2, 7 блистеров в инструкции по медицинскому применению в пачку картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

¹ Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Мартинотти Г. и соавторы. Журнал «Клиническая психофармакология», 2012.

АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru

1 таблетка всегда вечером

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

Пациентке был поставлен диагноз: атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга (I67.2), гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени повышения артериального давления, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (I10).

Лечение пациентки включало когнитивно-поведенческую терапию и прием агомелатина 25 мг на ночь.

На фоне терапии в первую очередь отметила нормализацию ночного сна, а также некоторую редукцию тревоги. Была впечатлена улучшением самочувствия на фоне терапии и продолжила ее после выписки, принимая агомелатин в дозе 25 мг на долговременной основе, приходя раз в неделю на амбулаторную консультацию психотерапевта.

К началу третьей недели лечения отметила нормализацию настроения, редукцию апатии, восстановление аппетита, начала радоваться жизни. Оставалась повышено тревожна по отношению к своему здоровью, однако ограничительное поведение в виде отказов выходить в одиночестве на улицу также постепенно редуцировалось в течение месяца.

На второй месяц терапии диагностирована ремиссия депрессивного эпизода. При попытке постепенной отмены агомелатина отметила, что, несмотря на стабильность настроения и сохранение контакта с психотерапевтом, усиливается тревога, временами отмечаются трудности засыпания. В связи с этим был рекомендован длительный прием препарата (до 6 мес.) в прежней дозе – 25 мг на ночь.

Клинический разбор. На момент осмотра состояние пациентки определялось нозогенной депрессией с доминированием тревожно-фобической симптоматики в виде ипохондрических фобий (явления инсультофобии).

В пользу квалификации статуса как депрессивного говорит преобладание сниженного настроения, подавленности, апатии, чувство безрадостности и отсутствие удовольствия от ранее приятных событий, нарушение сна и аппетита.

Следует подчеркнуть, что тревожно-фобическая симптоматика, отмечаемая в данном наблюдении, осложняется присоединением нестойкого ограничительного поведения (агорафобии), находящегося в прямой зависимости от содержания страха пациентки (опасение повторного эпизода ишемии головного мозга в ситуации, исключающей немедленную помощь медицинского персонала).

С учетом наличия у кровных родственников (отец) аутохтонных аффективных эпизодов, состояние пациентки следует дифференцировать с эндогенной депрессивной фазой, спровоцированной соматическим заболеванием. Исключить эндогенную аффективную патологию позволяют позднее начало заболевания (первый и единственный эпизод в 55 лет), а также такие особенности клинической картины, как отсутствие типичного суточного ритма, витальной тоски, содержательного комплекса, типичного для эндогенных депрессий (идеи безнадежности, самообвинения, самоуничтожения). В противовес этому содержательный комплекс обсуждаемой депрессии характерен для нозогенных состояний тревожно-ипохондрического спектра и включает страх повторения и прогрессирования заболевания, опасения по поводу возможной инвалидизации.

Необходимо отметить также личностные особенности пациентки, оказывающие патоπλαстическое влияние на проявления депрессии. Доминирование на всем протяжении жизни таких качеств, как педантичность, склонность все загодя планировать, позволяет квалифицировать преморбид – ананкастный тип личности, а тревожность в отношении здоровья указывает на соматоперцептивную акцентуацию ипохондрического типа.

При подборе терапии для купирования депрессии необходимо учитывать наличие коморбидной соматической и неврологической патологии, что заставляет с большой осторожностью относиться к антидепрессантам первого поколения (ТЦА), учитывая их профиль безопасности. В то же время назначение препаратов, обозначенных в большинстве современных рекомендаций в качестве средств первой линии [50; 51] при лечении депрессии (СИОЗС), в качестве монотерапии в данной ситуации представляется не совсем оправданным в силу выраженной тревоги и инсомнии у пациентки, а также возможного риска повышенной кровоточивости.

Широкий спектр современных антидепрессантов, обладающих альтернативными механизмами действия, дал возможность подбора безопасной психофармакотерапии, позволившей одновременно осуществить эффективное лечение депрессии и устранить инсомнию без риска стимулировать тревогу и вызвать клинически значимые побочные эффекты.

Именно поэтому в данном наблюдении предпочтение было отдано современному мелатонинергическому антидепрессанту – агомелатину, обладающему доказанной эффективностью [40]. В результате использования агомелатина у пациентки была купирована нозогенная депрессия, однако попытки отмены препарата привели к обострению тревоги. В связи с этим препарат был рекомендован для долговременного использования в соответствии со стандартами поддерживающей терапии депрессии.

Также следует отметить роль когнитивно-поведенческой психотерапии в улучшении состояния пациентки. Как было отмечено ранее, КБТ является эффективным методом, позволяющим справиться с дисфункциональными когнитивными установками тревожно-ипохондрического содержания [4, 47], что было убедительно доказано в настоящем клиническом примере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные литературные данные и приведенный клинический пример позволяют убедиться в том, что депрессии при неврологических заболеваниях встречаются с высокой частотой и являются значимой мультидисциплинарной проблемой, требующей совместной работы невролога и психиатра-психотерапевта. Своевременно начатая и адекватно проведенная антидепрессивная терапия в комбинации с психотерапией позволяет существенно улучшить качество жизни пациента и в ряде случаев положительно повлиять на течение и прогноз неврологического заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т.Г. Депрессии в неврологической практике. *Трудный пациент*, 2003, 1(2): 26–30.
2. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2005, 10: 55–56.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М. 2007. 197 с.
4. Головачева В.А., Парфенов В.А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с мигренью. *Неврологический журнал*, 2015, 20(3): 37–43.
5. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *BMJ Online publication*.
6. Kanner AM. Depression in Neurologic Disorders: Diagnosis and Management Edited by Kanner Andres M. Wiley-Blackwell, 2012. ISBN: 9781444330588.
7. Kessler RC and Evelyn J. Bromet. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 2013, 34: 119–138.
8. Смулевич А. Б. Лекции по психосоматике. М.: МИА, 2014. 352 с.
9. Pandya M, Altinay M, Malone DA, Anand A. Where in the Brain Is Depression? *Current psychiatry reports*, 2012, 14(6): 634–642.
10. Benoit M, Robert PH. Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1–2): 58–60.
11. Thiruvady DR, Georgiou-Karistianis N, Egan GF, Ray S, Sriharan A, Farrow M, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(2): 127–133.
12. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008, 10(1): 39–45.
13. Frisina P, Borod J, Foldi N, Tenenbaum H. Depression in Parkinson's disease: Health risks, etiology, and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(1): 81–91.
14. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А. и др. Депрессии при эпилепсии: распространенность, факторы риска, симптоматика и терапия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2017, 9(3): 47–53.
15. Stefanova E, Potrebic A, Ziropadja L. Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2006, 25, 248(1–2): 131–7.
16. Williams L. Depression and stroke: cause or consequence? *Semin Neurol*, 2005, 25(4): 396–409.
17. Ohira T, Iso H, Satoh S, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke*, 2001, 32: 903–908.
18. Morris P, Robinson R, Andrzejewski P, Samules J, Price T. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry*, 1993, 150: 124–129.
19. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 4: 84–88.
20. Garcia C. Depression in Temporal Lobe Epilepsy: A Review of Prevalence, Clinical Features, and Management Considerations. *Epilepsy Res Treat*, 2012, 2012: 809843.
21. Lara E et al. Exploring the excess mortality due to depressive symptoms in a community-based sample: The role of Alzheimer's Disease. *J Affect Disord*, 2016, 15(202): 163–70.
22. Jongen P, Horst A, Brands A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*, 2012, 103(2): 73–96.
23. Левицкий Г.Н., Левицкий А.С., Гилод В.М. Психические нарушения у больных боковым амиотрофическим склерозом и членов их семей и их медико-социальные последствия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(2): 57–60.
24. Sheng J, Liu S, Wang Y. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*, 2017: 9724371.
25. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Дисфункциональный механизм хронической боли. *Российский журнал боли*, 2014, 1(42): 23–24.
26. Bair M, Robinson R, Katon W. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*, 2003, 163(20): 2433–45.
27. Pincus T et al. Criterion contamination of depression scales in patients with rheumatoid arthritis: the need for interpretation of patient questionnaires (as all clinical measures) in the context of all information about the patient. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009, 35(4): 861–4.
28. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н. и др. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Приложение «Инсульт»*, 2001, 3: 28–31.
29. Савина М.А. Клиника постинсультных депрессий. *Психические расстройства в общей медицине*, 2006, 2: 31–35.
30. Захаров В.В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*, 2014, 3(31): 4–11.
31. Reijnders J. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 183–9.
32. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. *Доктор.ру*, 2013, 5(83): 50–54.
33. Siegart R and Abernathy D. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(4): 469–475.
34. Slaughter J et al. Depression and Huntington's disease: prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment. *CNS Spectr*, 2001 Apr, 6(4): 306–26.
35. Roos E, Mariosa D, Ingre C, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 2016, 86(24): 2271–2277.
36. Kurt A et al. Depression and Anxiety in Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *CNS Drugs*, 2007, 21(4): 279–291.
37. Price A et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 914–923.
38. Вознесенская Т.Г. Лечение депрессии при неврологических заболеваниях. *Фарматека*, 2000, 1: 4–13.
39. Hakem D, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain haemorrhage. *Neurology*, 2012, 79(18): 1862–5.
40. Воель Б.А. Вальдоксан (агомелатин): инновационный механизм действия. *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2008, 3: 35–39.
41. Аведисова А.С., Захарова К.В., Марачев М.П. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: ремиссия, предикторы ее формирования и переносимость Вальдоксана (агомелатина) у пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2014, 4: 4–9.
42. Иванов С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий неспихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2009, 6: 14–17.
43. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А. Терапия неспихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ». *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2010, 4: 4–11.
44. Воель Б.А. Безопасность и эффективность применения Вальдоксана для лечения тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике (по результатам протокола ОКТАВА). *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*, 2015, 2: 9–14.
45. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Бражникова А.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения Вальдоксана (агомелатина) при лечении депрессий в междисциплинарных отделениях общемедицинской сети (наблюдательная программа ФОРУМ). *Психические расстройства в общей медицине*. 2014, 2: 24–40.
46. Яхно Н.Н., Вознесенская Т.Г. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон»). *Неврологический журнал*, 2012, 17(1): 43–49.
47. Berardelli I, Pasquini M, Roselli V. Cognitive Behavioral Therapy in Movement Disorders: A Review. *Mov Disord Clin Pract*, 2015, 2: 107–115.
48. Edelman S, Blashki G. Managing anxious patients: cognitive behaviour therapy in general practice. *Aust Fam Physician*, 2007, 36(4): 212–20.
49. Головачева В.А., Парфенов В.А. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. *Медицинский совет*, 2015, 5: 55–61.
50. American Psychiatric Association. Major depressive disorder: practice guideline. APA guidelines, 2010.
51. National Institute for health and care excellence. Depression in adults: recognition and management, NICE guideline (CG91), 2016.
52. Chi S et al. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12(2): 189–98.
53. Колыхалов И.В. Поведенческие и психопатологические симптомы при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, психопатологические и нейробиологические аспекты. *Психиатрия*, 2015, 3: 85–94.
54. Krishna P et al. The complex relationship between depression and dementia. *Ann Indian Acad Neurol*, 2010, 13(Suppl2): 69–73.
55. Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(1): 145–154.
56. Carta M et al. Quality of Life and Psychiatric Symptoms in Wilson's Disease: the Relevance of Bipolar Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2012, 8: 102–109.
57. Boele F. Psychiatric symptoms in glioma patients: from diagnosis to management. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 1413–1420.
58. Fann J et al. Treatment for Depression after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J Neurotrauma*, 2009, 26(12): 2383–2402.
59. Antonaci F. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*, 2011, 12(2): 115–125.
60. Song T et al. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165316.
61. Sullivan M et al. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain*, 1992, 50(1): 5–13.

РАССТРОЙСТВА СНА

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушения сна тесно связаны как с болезнями нервной системы, так и с психическими расстройствами, однако пациенты с такими расстройствами предпочитают обращаться именно к неврологам. Наиболее распространенным заболеванием является инсомния, которая характеризуется нарушением качества сна и дневной деятельности различного вида. Немаловажное значение имеет синдром дыхательных нарушений во сне, лечение которого не только улучшает исход сосудистых заболеваний, но и является фактором профилактики новых сосудистых катастроф. Неврологическими заболеваниями, проявляющимися нарушением сна, являются также расстройство поведения в фазе быстрого сна, синдром беспокойных ног и нарколепсия.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, нарколепсия, расстройство поведения в фазе быстрого сна.

S.L. TSENTERADZE, PhD in medicine, M.G. POLUEKTOV, PhD in medicine
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
SLEEP DISORDERS IN DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

Sleep disorders are closely related to both nervous system diseases and mental disorders, but patients with such disorders prefer to visit neurologists. The most common disease is insomnia, which is characterized by violations of the quality of sleep and daily activities of various types. Obstructive sleep apnea syndrome is of great importance for the development and progression of the sleep disorders. The treatment of this syndrome not only improves the outcome of vascular diseases, but also enhances the effectiveness of prevention of new vascular accidents. Behavioural disorder in the fast sleep phase, restless leg syndrome and narcolepsy are also neurological diseases that are manifested by sleep disorders.

Keywords: sleep disorder, insomnia, obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, narcolepsy, behavioral disorder in the fast sleep phase.

ВВЕДЕНИЕ

Окончательный ответ на вопрос о том, почему живым организмам необходим сон, до сих пор не найден, несмотря на обилие фактов и гипотез. По-видимому, должна быть какая-то общая важная причина, по которой самые разные животные – от червей и насекомых до людей – должны регулярно впадать в заторможенное, уязвимое состояние, почти полностью отключаясь от всех сигналов, приходящих из внешнего мира.

Во время бодрствования мозг постоянно усваивает новую информацию, это выражается в укреплении хранящих ее синаптических связей, что проявляется увеличением площади контакта между аксоном одного нейрона и дендритами другого, а также изменением числа глутаматных AMPA-рецепторов (синаптическая пластичность). Усиление связей и проводимости синапсов также лежит в основе памяти и обучения [1]. Предполагают, что возникшее за период бодрствования число синаптических связей в мозге в какой-то момент становится чрезмерным, и это не позволяет нейронам поддерживать их обеспечение на должном уровне. Какие-то из новых следов памяти, приобретенных во время бодрствования, сохраняются надолго: в этом состоит суть консолидации долговременной памяти, где сон играет ключевую роль [2]. Однако среди приобретенных за время бодрствования новых связей есть много лишних, не подлежащих длительному хранению, и их необходимо своевременно удалять, поддерживая «синаптический гомеостаз». Два независимых научных коллектива обнаружили,

что во время сна число и размеры синапсов в мозге уменьшаются, что служит подтверждением данной гипотезы. Авторы из Висконсинского университета провели эксперимент, направленный на проверку этого предположения. Для этого они забирали образцы серого вещества из моторных и сенсорных областей коры мозга мышей в разные периоды сна и бодрствования. Выяснилось, что площади контактов между аксонами и дендритными шипиками во время сна уменьшаются в среднем на 18%, причем это уменьшение оказывается пропорционально размеру синапса (*рис.*) [3]. К таким же выводам привели прямые наблюдения при помощи двухфотонного микроскопа за нейронами живых трансгенных мышей. Оказалось, что во время сна в постсинаптических уплотнениях достоверно снижается содержание ряда ключевых белков, связанных с передачей нервных импульсов при помощи главного возбуждающего нейромедиатора головного мозга – глутамата. В частности, уменьшается количество белков GRIA1 и GRIA2, которые являются субъединицами ионотропных глутаматных рецепторов. Уменьшение количества этих рецепторов снижает чувствительность постсинаптической мембраны к глутамату, то есть непосредственно ведет к ослаблению синапса [4].

КОМОРБИДНОСТЬ РАССТРОЙСТВ СНА И БОЛЕЗНЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Наиболее часто пациентов с нарушениями сна наблюдают неврологи и психиатры. Это связано с тем, что процесс сна является одновременно и функцией централь-

ной нервной системы, и особой формой психической деятельности. В литературе активно обсуждается высокая распространенность нарушений сна при некоторых формах неврологической патологии.

Вероятность наличия инсомнии для неврологических заболеваний является наиболее высокой (отношение шансов – 5,12) по сравнению со всеми другими болезнями внутренних органов (психическая патология в расчет в данном случае не принималась, поскольку нарушения сна входят в критерии диагноза многих расстройств психической сферы) [5].

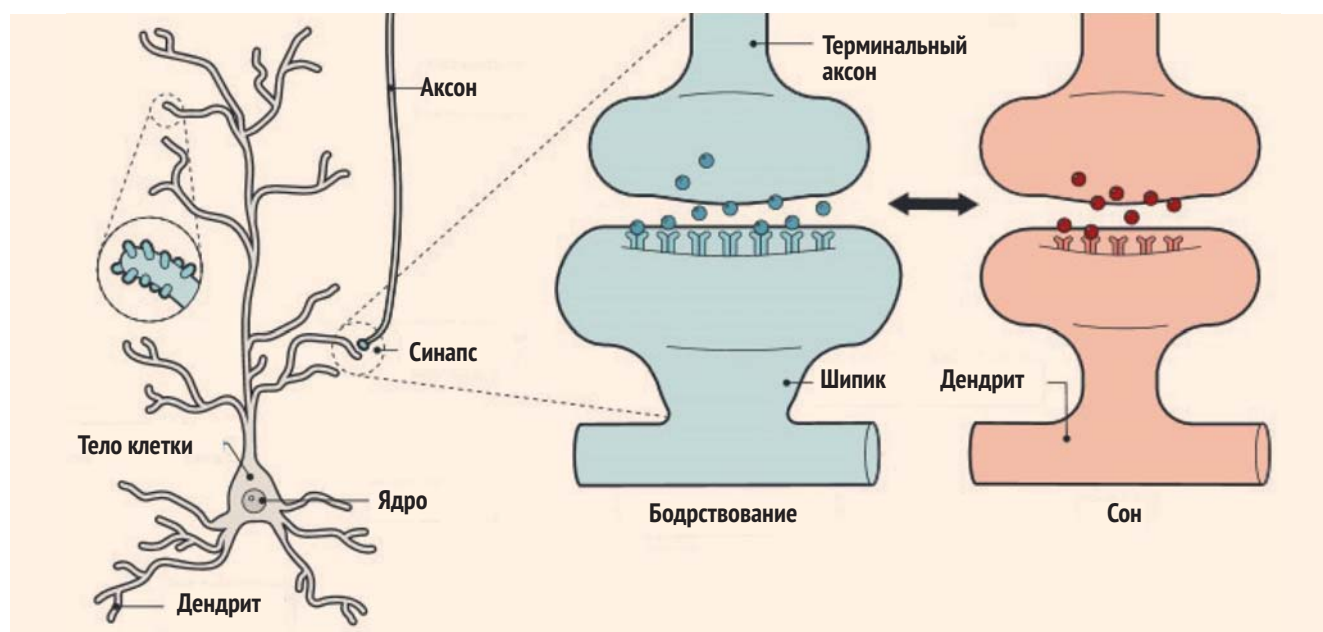
В госпитальной популяции неврологических больных было проведено исследование распространенности нарушений сна и их связи с определенными формами патологии [6]. Наиболее распространенной формой расстройств сна оказалась инсомния – синдром, проявляющийся нарушением инициации, поддержания, консолидации или качества сна, несмотря на достаточное время и условия для сна, и сопровождающийся различными нарушениями дневной деятельности. При анализе частоты нарушений сна в зависимости от формы неврологической патологии было установлено, что больные с сочетанными формами патологии (хроническая цереброваскулярная недостаточность и дорсопатия) предъявляли жалобы в 83,3% случаев, с дорсопатией – в 65%, с острой сосудистой патологией (инсульт и транзиторная ишемическая атака) – в 59%, с хронической патологией головного мозга (хроническая цереброваскулярная недостаточность, посттравматическая и смешанная энцефалопатия, эпилепсия и опухоль мозга) – в 53%, с периферическими поражениями нервной системы (невропатия лицевого нерва и алкогольная полиневропатия) – в 40%. По результатам анализа анкеты скрининга синдрома апноэ вероятность наличия этой формы расстройств дыхания во сне среди опрошенных больных составила 32,3%.

По данным популяционных исследований, распространенность такого неврологического заболевания, как синдром беспокойных ног (СБН), среди взрослого населения составляет 5–10%. В качестве причины развития СБН называют нарушение дофаминергического контроля над путями проведения чувствительных импульсов в спинном мозге. Предполагают, что дефект осуществления этой функции проявляется либо при значительной наследственной отягощенности, либо при недостатке железа, которое является кофактором синтеза церебрального дофамина. Также симптомы СБН могут проявиться или утяжелиться на фоне применения различных медикаментов, таких как нейролептики, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, препараты лития, метоклопрамид, блокаторы кальциевых каналов, кофеин [7].

Расстройство поведения в быстром сне (РПБС) – редкая форма парасомнии – интересна для невролога тем, что исключительно тесно связана с синуклеинопатиями (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, множественная системная атрофия). Проявляется это расстройство необычным поведением, возникающим в фазу быстрого сна, которое отражает содержание сновидения (изоморфизм), что может приводить к травмам или нарушению сна. РПБС страдают преимущественно мужчины старше 50 лет. Распространенность заболевания в общей популяции составляет 0,38%, среди лиц старших возрастных групп – 0,5%. Это расстройство выявляется у трети больных с впервые диагностированной болезнью Паркинсона и у 90% больных с множественной системной атрофией [8].

Нарколепсия с катаплексией – классическая модель неврологического заболевания, основным клиническим проявлением которого является нарушение процессов сна и бодрствования. Заболевание характеризуется избыточной дневной сонливостью, обычно сопровождающейся

Рисунок. Различия плотности рецепторов в синапсах во время сна и бодрствования



катаплексией и другими феноменами, связанными с быстрым сном (паралич сна и гипнагогические галлюцинации). Распространенность нарколепсии с катаплексией составляет 0,02–0,18% в общей популяции и колеблется в зависимости от региона и этнического состава населения.

В настоящее время возникновение большинства случаев нарколепсии с катаплексией объясняют аутоиммунным поражением орексиновых (гипокретиновых) нейронов гипоталамуса. Подтверждением аутоиммунного характера заболевания может служить ассоциация с определенными антигенами гистосовместимости, связь с предшествующим инфекционным заболеванием или иммунизацией [7].

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СНА В НЕВРОЛОГИИ

Проспективный анализ показывает, что в среднем через 12 лет после появления симптомов идиопатического РПБС у 50% пациентов наблюдаются симптомы паркинсонизма или когнитивного расстройства. Имеются также данные о двух пациентах с идиопатическим РПБС, у которых в течение 20 лет так и не появилось других симптомов нейродегенеративного заболевания, однако на аутопсии у них были обнаружены тельца Леви в структурах ствола мозга [8].

РПБС может сопровождать и другие нейродегенеративные заболевания. Есть данные о случаях РПБС при прогрессирующем надъядерном параличе, при болезни острова Гуам (сочетание бокового амиотрофического склероза (БАС), паркинсонизма и деменции), спиноцереbellарной атаксии 3-го типа, нарколепсии, лимбическом энцефалите с антителами к потенциалзависимым калиевым каналам, при синдроме Гийена – Барре и др. [9].

Установлено, что основными провоцирующими факторами развития приступа мигрени являются эмоциональный дистресс, включение в рацион питания пищевых продуктов, содержащих в большом количестве тирамин (шоколад, сыр, копчености, цитрусовые, красные вина и др.), физическое перенапряжение, изменения метеорологических условий, прием оральных контрацептивов, нитратов и других периферических вазодилататоров, менструации, менопауза и черепно-мозговая травма. Однако отклонения от привычного режима сна также приводят к учащению приступов мигрени. При этом провоцирующим фактором может быть как недосыпание, так и избыточный сон [10].

Основное осложнение бокового амиотрофического склероза (БАС) – дыхательные расстройства периферического типа. Самые ранние дыхательные нарушения чаще возникают во время ночного сна и нередко остаются незамеченными как самим пациентом, так и врачом. Признаки респираторных расстройств на ранних стадиях могут носить неспецифический характер: одышка при разговоре, низкая концентрация внимания, плохая память, частые ночные пробуждения, дневная сонливость, повышенная утомляемость днем, утренняя головная боль, апатия, плохой аппетит и т. д. Нарушения дыхания во сне значительно ухудшают качество жизни пациента с БАС и

способствуют присоединению серьезных осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем [12].

Дыхательными нарушениями во сне часто сопровождаются такие неврологические состояния, как болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия и нервно-мышечные заболевания. Имеются описания случаев обструктивных апноэ во сне при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, западный конский энцефалит, синингомия, опухолевые и паранеопластические поражения центральной нервной системы, болезнь Альцгеймера [13].

Полноценный сон у больных с инсультами важен не только для восстановления нарушенных функций, но и для предотвращения повторных сосудистых мозговых катастроф. По результатам исследований связи синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и мозгового инсульта N. Watson с соавт. (2010) были сделаны следующие выводы: высокая частота СОАС у больных с инсультом неясной этиологии свидетельствует, что обструктивные апноэ сна могут вызывать развитие инсульта независимо от известных традиционных факторов риска; это определяет необходимость обследования перенесших инсульт больных на предмет наличия СОАС [14].

При хронической боли, в отличие от острой, не происходит восстановление нормального сна. Известно, что две трети пациентов, страдающих хронической болью, жалуются на плохое качество сна, однако и в настоящее время не существует адекватных экспериментальных моделей для изучения влияния хронической боли на качество сна у человека. Хроническая боль может приводить к фрагментации сна и значительному снижению его длительности и качества. Продолжительность сна у пациентов, страдающих болевыми синдромами, в среднем оказывается на один час меньше, чем у здоровых. Согласно данным литературы, от 50 до 90% пациентов, страдающих мышечной болью в нижней части спины, фибромиалгией, головной болью, орофациальной болью, ревматоидным артритом, фантомно-болевым синдромом, жалуются на плохой сон, утреннюю усталость, плохое настроение [15].

У большинства лиц пожилого возраста также наблюдается сдвиг суточных ритмов сна и бодрствования. Сдвиг ритмов вперед (на более раннее время) проявляется у пациентов сонливостью вечером (обычно между 19 и 20 ч) и пробуждением ранним утром (около 3–4 ч). Если такие пожилые люди ложатся спать рано, когда только чувствуют сонливость, сон может занимать у них достаточное количество времени.

Чаще всего нарушения цикла «сон – бодрствование» возникают на фоне различной соматической и неврологической патологии, например при болезни Альцгеймера, мультиинфарктной деменции, болезни Паркинсона, хорее Гентингтона и при различных вариантах слепоты [7].

ЛЕЧЕНИЕ ТИПИЧНЫХ РАССТРОЙСТВ СНА

Наиболее часто используемые в мировой практике рекомендации по лечению инсомнии были опубликованы в 2005 г. по результатам работы комитета Национального института здоровья США [16]. Российские

рекомендации по лечению хронической инсомнии у взрослых были впервые опубликованы в 2016 г. [17].

Было признано, что независимо от природы инсомнии методом выбора служит использование поведенческих техник, включающих как нормализацию гигиены сна, так и активное изменение условий сна и представлений о собственном сне (когнитивная терапия).

Гигиена сна – это достаточно широкое понятие, регламентирующее организацию среды обитания и поведения человека с целью достижения наилучшего качества сна. Основные рекомендации в рамках поддержания правильной гигиены сна таковы: обеспечение комфортного окружения сна, понижение уровня физической и умственной активности в период, предшествующий сну, исключение приема стимулирующих и мешающих засыпанию веществ и пищевых продуктов, установление и соблюдение регулярного распорядка подъема и отхода ко сну, использование постели только для сна (табл.).

При нарушениях сна, развивающихся остро на фоне ухудшения основного заболевания, оправданно назначение снотворных средств. Такими препаратами являются небензодиазепиновые агонисты ГАМК-рецепторов, так называемые Z-препараты: зопиклон, золпидем и залеплон. В плацебо-контролируемых исследованиях была доказана эффективность этих снотворных, широкий терапевтический диапазон и возможность их длительного применения [18]. Препараты этого ряда обладают коротким периодом полувыведения (зопиклон – 3,5–6 ч, золпидем – 2,5 ч, залеплон – 1 ч) и не вызывают побочных эффектов в виде сонливости, снижения концентрации внимания, вялости на следующий день. Также нужно отметить, что для Z-препаратов, назначаемых в стандартной дозировке 5–10 мг, не характерно развитие привыкания или абстинентного синдрома после отмены.

Бензодиазепиновые препараты (диазепам, клоназепам, феназепам) в качестве снотворных не рекомендуются к широкому применению, поскольку существует риск развития негативных побочных эффектов, таких как нарушения памяти, автоматическое поведение, нарушение равновесия, избыточная седация. Тем не менее бензодиазепиновые гипнотики находят применение в тех

случаях, когда инсомния возникает на фоне высокого уровня тревоги.

У больных с хронической церебральной недостаточностью доказана эффективность применения синтетических аналогов гормона шишковидной железы – мелатонина. В 2012 г. опубликованы данные отечественного мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелатонина у этих пациентов. Через 2 недели от начала лечения больные отмечали значительное сокращение эпизодов ночных пробуждений и времени засыпания, увеличение продолжительности сна и качества утреннего пробуждения [19].

Другим подходом к улучшению сна больных неврологическими заболеваниями является применение препаратов, не усиливающих гипногенные влияния, а, наоборот, блокирующих системы, обеспечивающие бодрствование. В частности, используются свойства неселективных агонистов центральных H_1 -рецепторов дифенилгидрамина и доксиламина. Донормил – препарат доксиламина, доступный в настоящее время на территории России. Он назначается при кратковременных расстройствах сна курсом от 2 до 5 дней. В отличие от классических снотворных препаратов прием доксиламина не сопровождается изменением структуры сна (не подавляется глубокий медленный сон и фазы быстрого сна, как это случается при применении ГАМКергических препаратов). Ограничением к назначению препарата является детский возраст, а также наличие глаукомы или гиперплазии предстательной железы (в связи с возможным холинолитическим эффектом).

Имеются данные об эффективности доксиламина в терапии нарушений сна при сосудистых неврологических заболеваниях. Так, в исследовании С.П. Маркина (2008) было обследовано 60 пациентов (27 мужчин и 33 женщины) в возрасте $54,7 \pm 4,9$ года, перенесших ишемический инсульт давностью 2–3 недели. Пациенты получали доксиламин (Донормил) в дозе 15 мг один раз в сутки за 15–30 мин до сна на протяжении 14 дней. Как показали результаты исследования, применение препарата привело к достоверному улучшению показателей сна больных [20].

Нарушение дыхания во сне обычно легко диагностируется с помощью полиграфии, которая включает оценку носового потока воздуха, дыхательных движений и сатурации кислородом. Такая диагностика показана всем пациентам с инсультом, у которых возможно лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (СИПАП-терапия). В рандомизированном контролируемом исследовании в течение двух лет наблюдали за состоянием 235 больных с впервые перенесенным ишемическим инсультом. На 3–6-й день после инсульта у них была начата СИПАП-терапия. Результаты показали, что раннее начало СИПАП-терапии ускоряет неврологическое восстановление. В настоящее время признано, что лечение СОАС методом СИПАП-терапии является также эффективным способом профилактики повторных сосудистых катастроф [21].

Неинвазивная дыхательная поддержка, начатая во время сна, когда впервые проявляется дыхательная недостаточность при этом заболевании, улучшает качество и

Таблица. Рекомендации по гигиене сна

Соблюдать режим сна и бодрствования: ложиться спать и вставать в одно и то же время

Перед укладыванием в постель ограничить умственную и физическую активность

Не принимать перед сном стимулирующие и нарушающие сон препараты (кофеин, кола, алкоголь), не курить

Не переедать перед сном

Обеспечить комфортные условия в месте для сна: минимальный уровень освещенности, шума, умеренную температуру воздуха, удобные матрац и подушку

После укладывания в постель не заниматься умственной или физической деятельностью. Сексуальная активность разрешена!

продлевает срок жизни больных БАС, особенно если речь идет не о бульбарной форме. Г.Н. Левицкий с соавт. в своем исследовании (2014) изучали эффективность неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) при БАС с оценкой адаптации больных к НВЛ, продолжительности жизни пациентов, их приверженности к лечению, а также влияния НВЛ на показатели спирометрии. Результаты исследования показали, что продолжительность жизни у адаптированных к НВЛ больных оказалась достоверно выше, чем у неадаптированных. При сравнении больных БАС со спинальным дебютом продолжительность жизни адаптированных пациентов была также достоверно выше [22].

Наиболее эффективным препаратом, применяемым для лечения такого расстройства сна, как РПБС, является клоназепам в небольших дозах (0,25–0,5). Он устраняет эпизоды психомоторного возбуждения в периоды быстрого сна, но при этом высокий мышечный тонус сохраняется [8]. Имеются данные об успешном применении у пациентов с синуклеинопатиями для терапии РПБС мелатонина в дозе 1–12 мг. Для пациентов с РПБС, у которых в анамнезе имелись травмы, связанные с этим расстройством, немаловажным является также обезопасить пространство для сна (поведенческая терапия).

Лечебная тактика при СБН зависит от причины заболевания и выраженности клинических проявлений. При симптоматическом СБН лечение в первую очередь должно быть направлено на коррекцию первичного заболевания или восполнение выявленного дефицита железа. Прием препаратов железа показан в том случае, когда содержа-

ние ферритина в сыворотке крови оказывается ниже 50 мкг/мл. Лекарственные средства при СБН принято назначать тогда, когда это состояние значительно ухудшает качество жизни больного, вызывая стойкое нарушение сна, а немедикаментозные меры оказываются недостаточно эффективными. Используют препараты трех основных групп: дофаминомиметики, антиконвульсанты и опиоиды. Препаратами выбора при СБН являются агонисты дофаминовых рецепторов – прамипексол и ропинирол [23].

Лечение нарколепсии включает поведенческую терапию и фармакотерапию. К поведенческим методам относят тактику «запланированных засыпаний» – пациент определяет периоды, когда сонливость является максимальной, и старается лечь спать в это время на 30–60 мин, после чего сохраняет бодрость в течение нескольких часов.

Отмечена высокая эффективность в предотвращении приступов катаплексии имипрамина (75 мг/сут), в меньшей степени – венлафаксина (75–50 мг/сут) и флуоксетина (10–40 мг/сут). Лекарственные препараты, эффективно снижающие уровень дневной сонливости, в России в настоящее время недоступны [7].

Несмотря на большое количество описанных расстройств сна (более 50), врачу-неврологу в клинической практике чаще всего приходится сталкиваться именно с вышеописанными формами этих расстройств. При возникновении затруднений при уточнении диагноза и проведении лечения этих больных мы рекомендуем обращаться в специализированные центры, занимающиеся проблемами сна (сомнологические центры).



ЛИТЕРАТУРА

- Han JH, Kushner SA, Yiu AP, Cole CJ, Matynia A, Brown RA, Neve RL, Guzowski JF, Silva AJ, Josselyn SA. Neuronal Competition and Selection During Memory Formation. *Science*, 2007, 316: 457–460.
- Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J. Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science*, 2007, 315: 1426–1429.
- Vivo L, Bellesi M, Marshall W, Bushong EA, Ellisman MH, Tononi G, Cirelli C. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*, 2017, 355: 507–510.
- Diering GH, Nirujogi RS, Roth RH, Worley PF, Pandey A, Huganir RL. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science*, 2017, 355: 511–515.
- Lichstein KL, Taylor DJ, McCrear CS. et al. Insomnia: epidemiology and risk factors. In Kryger MH, Roth T, Dement WC. (eds.) Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016: 761–768.
- Полуэктов М.Г., Русакова И.М., Левин Я.И. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2009, 4: 59–62.
- Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016.
- Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(6): 40–43.
- Iranzo A, Santamaría J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med. Rev.*, 2009, 13(6): 385–401.
- Филатова Е.Г. Современные подходы к лечению мигрени. *РМЖ*, 2009, 4: 256.
- Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Левицкий Г.Н., Сердюк А.В., Скорцова В.И. Расстройства дыхания во сне при болезни двигательного нейрона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2005, 10: 4–9.
- Рушкевич Ю.Н., Чечик Н.М., Лихачев С.А., Меркуль О.В., Корбут Т.В. Выраженность дыхательных нарушений при разных формах бокового амиотрофического склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2017, 9(3): 54–58.
- Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002.
- Watson NF. Stroke and Sleep Specialists: An Opportunity to Intervene? *J Clin Sleep Med*, 2010, 6: 138–139.
- Решетняк В.К., Решетняк Д.В. Болевые синдромы и нарушения сна. *Патогенез*, 2013, 11(4): 22–31.
- NIH Consensus and State-of-the-Science Statement on Manifestation and Management of Chronic Insomnia in Adults. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, 2005: 22.
- Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А., Корабельникова Е.А., Литвин А.Ю., Мадаева И.М., Пальман А.Д., Русецкий Ю.Ю., Стрыгин К.Н., Якупов Э.З. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология*, 2016, 2: 41–51.
- Мартынов А.И., Вейн А.М., Остроумова О.Д. и др. Применение зопиклона для коррекции повышенного артериального давления в цикле сон-бодрствование у пожилых больных с эссенциальной артериальной гипертензией и инсомнией. *Кардиология*, 2002, 42: 11–14.
- Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., Скоромец А.А., Бельская Г.Н., Густов А.В., Доронин Б.М., Повереннова И.Е., Спиринов Н.Н., Якупов Э.З. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012, 112(9).
- Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. *РМЖ*, 2008, 12: 1677.
- Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*, 2009: 1313–1322.
- Левицкий Г.Н., Бабак С.Л., Левин О.С., Зверев В.В. Эффективность неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 8: 74–77.
- Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*, 2004, 79: 916–922.

ДОНОРМИЛ®

ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА



Сохраняет физиологическую структуру сна^{1,2}



Применяется за 15–30 мин. до сна¹



Не выявлено признаков синдрома отмены³



Может применяться на протяжении всей беременности¹



Ночь для сна! Рекомендуем спать!

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное непатентованное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат — 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 100 мг, кроскармеллоза натрия — 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 15 мг, магния стеарат — 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6000 — 1 мг, гипромеллоза — 2,3 мг, Сеписперс AP 7001 (гипромеллоза 2–4%; титана диоксид С1 77891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%) — 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. По 1/2 – 1 таблетка в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта — запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы — ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения — нарушения зрения и аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей — задержка мочи; со стороны нервной системы — сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей — увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата — рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией. Отпускается по рецепту. Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П №008683/01. 2. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26. 3. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил® (доксиламин) в клинической практике // РМЖ 2011. №30. С. 1877–1883

Информация для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Донормил®

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,
тел.: +7(495)775 9267,
факс: +7(495)775 9273

О.Н. ГЕРАСИМОВА¹, В.А. ПАРФЕНОВ², д.м.н., профессор¹ «Медицинские услуги», поликлиника №6, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ПОЯСНИЧНОЙ БОЛЬЮ:

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

Изложены современные рекомендации экспертов по обследованию и лечению пациентов с острой неспецифической поясничной болью. Представлено клиническое наблюдение пациента с острой неспецифической поясничной болью, на основе которого обсуждаются рекомендации экспертов и реальная практика. Отмечается, что диагноз неспецифической поясничной боли устанавливается на основе клинического обследования, в большинстве случаев не требуется инструментальных обследований, например магнитно-резонансной томографии. При ведении пациента с острой поясничной болью ведущее значение имеет информация о высокой вероятности быстрого выздоровления, целесообразности сохранения активного образа жизни, социальной и бытовой деятельности, для ослабления боли эффективны нестероидные противовоспалительные средства.

Ключевые слова: острая неспецифическая поясничная боль, скелетно-мышечная боль, магнитно-резонансная томография позвоночника, нестероидные противовоспалительные средства, мелоксикам, Мовалис.

O.N. GERASIMOVA¹, V.A. PARFENOV², MD, Prof.¹ Medical Services, Outpatient Clinic No 6, Moscow² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE LUMBARY PAIN: RECOMMENDATIONS OF EXPERTS AND ACTUAL PRACTICE

The article outlines the current recommendations of experts on the examination and treatment of patients with acute non-specific lumbar pain. It presents a case study of a patient with acute non-specific lumbar pain, which gave rise to the discussion of experts' recommendations and actual practice. It is noted that the non-specific lumbar pain diagnosis is established on the basis of clinical examination, and in most cases no instrumental examinations, such as magnetic resonance imaging, are required. Information on the high likelihood of rapid recovery, the desirability of maintaining an active lifestyle, social and household activities is of primary importance for the management of a patient with acute lumbar pain. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are effective in the alleviation of pain.

Keywords: acute non-specific lumbar pain, musculoskeletal pain, magnetic resonance imaging of the spine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, Movalis.

Поясничная (пояснично-крестцовая) боль – одна из наиболее частых причин обращения к врачу, с этой жалобой в течение года обращаются примерно 6–9% людей взрослого возраста [1]. На протяжении жизни поясничные боли возникают у большинства (более чем у 70%) людей, пик частоты болей наблюдается в 35–55 лет [2]. Согласно эпидемиологическим данным, 18,3% населения при опросе отмечают, что боль в спине беспокоит их в настоящее время, 30,8% сообщают, что испытывали боль в спине в течение последнего месяца, 38,9% – в течение последнего года [3]. По данным опроса, проведенного в поликлиниках Москвы, из 1 300 пациентов 24,9% обратились в связи с поясничной болью, при этом в течение последнего года она беспокоила более половины (52,9%) опрошенных [4].

С болью в спине связаны громадные социально-экономические потери общества в связи с временной утратой трудоспособности: 10% в структуре инвалидизации, вызванной различными заболеваниями [5].

Острая поясничная боль в большинстве случаев вызвана неопасным для жизни заболеванием, однако исключение такого заболевания составляет основу диагностики, потому что при его наличии часто требуется экстренное лечение, задержка которого существенно ухудшает прогноз [6]. Неадекватное лечение даже благо-

приятной по прогнозу неспецифической боли в спине ухудшает прогноз, способствует ее хроническому течению, существенно снижая качество жизни пациента [7, 8].

Существенную помощь в ведении пациентов с болью в спине оказывают рекомендации экспертов. В 2010 г. был опубликован сравнительный анализ 15 клинических рекомендаций (13 национальных и 2 международных европейских), который показал, что они совпадают по основным позициям обследования и лечения пациентов [9]. Недавно были опубликованы рекомендации экспертов из Великобритании, Дании и США [10–12].

Согласно этим рекомендациям при обследовании пациента следует установить наличие одной из трех возможных причин поясничной боли: 1) неспецифическая боль (скелетно-мышечная); 2) серьезная патология (перелом, опухоль, инфекция и др.); 3) дискогенная радикулопатия, или поясничный стеноз. Ведущее значение имеет исключение серьезной патологии, для которой характерно наличие симптомов опасности (недавняя травма спины, злокачественное новообразование, неослабевающая в покое постоянно нарастающая боль, лихорадка, признаки интоксикации и др.). Если у пациента с острой поясничной болью нет признаков серьезного заболевания, не следует проводить дополнительные инструментальные или лабораторные исследования. Проведение рентгенографии,

рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с острой пояснично-крестцовой болью, которые не имеют симптомов опасного заболевания, не улучшает прогноз заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличивается стоимость обследования, беспокойство пациента и частота нейрохирургических вмешательств [13].

Во всех опубликованных рекомендациях отмечается благоприятный прогноз скелетно-мышечной боли, которая в большинстве случаев проходит в течение нескольких дней или недель [9–12]. Если врач диагностирует острую неспецифическую боль в спине, он должен в простой форме рассказать пациенту о хорошем прогнозе, доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, целесообразности сохранения активного образа жизни и при возможности продолжения работы, социальной и бытовой деятельности. Для уменьшения боли наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [9–12].

Современные рекомендации изложены в относительно простой форме, они адресованы не только врачам и научным сотрудникам, но самим пациентам [10]. В настоящее время многие пациенты с поясничной болью проводят самолечение, которое не всегда успешно. Они часто за свои средства проходят инструментальные обследования, чаще всего МРТ позвоночника, при этом обнаруживаемые изменения, чаще всего протрузии или экструзии дисков, могут негативно повлиять на течение заболевания. В качестве примера приводим собственное наблюдение.

Пациент Т. 43 лет обратился в поликлинику с жалобой на боли в поясничной области, которые возникли в течение недели. Боли в спине беспокоят периодически (1–2 раза в год) в течение последних 10 лет. Работа связана с периодическими физическими нагрузками, которые обычно и способствуют развитию боли в спине. К врачам обращается редко. Перед консультацией врача пациент провел повторное МРТ, при котором выявлено несколько грыж (протрузий) дисков на нижнем поясничном уровне без существенной компрессии спинномозговых корешков (рис.).

При обследовании нормального телосложения, рост 178 см, вес 86 кг. При соматическом обследовании не обнаружено изменений. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – до 70 ударов в минуту. Хронические заболевания отсутствуют, нет признаков соматической патологии. Выраженность боли в покое достигает 3 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), при движениях усиливается до 8 баллов. Инвалидность по шкале Роланда Морриса достигает 9 баллов. Отмечаются сколиоз влево, резкое ограничение движений в поясничном отделе из-за болей, значительное напряжение мышц спины. Болезненность при пальпации остистых отростков нижних поясничных позвонков, болезненности в проекции фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения, грушевидных мышц не обнаружено. Парезов, расстройств чувствительности не выявлено, рефлексы сохранены, патологических рефлексов нет, тазовые функции в норме.

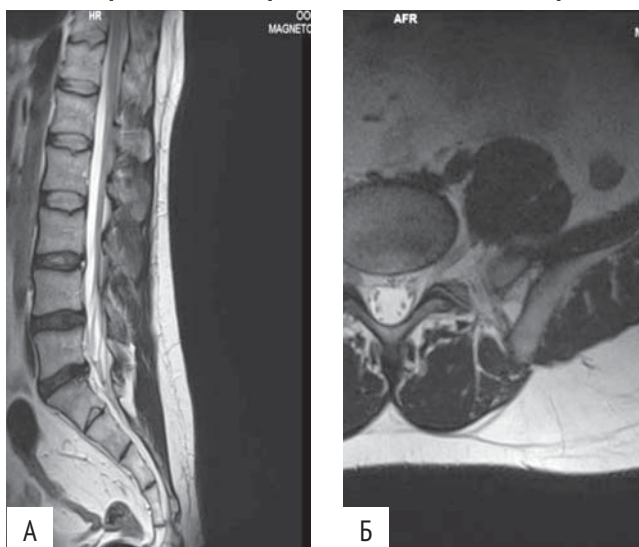
Таким образом, у пациента имелись типичные проявления неспецифической поясничной боли (люмбалгии), отсутствовали данные за специфические заболевания, дискогенную радикулопатию или поясничный стеноз.

Пациенту разъяснена природа заболевания (скелетно-мышечная боль). Он информирован о благоприятном прогнозе болезни, целесообразности сохранять двигательную и профессиональную активность, избегать постельного режима, подъема тяжестей, скручивающих движений в поясничном отделе позвоночника. Для ослабления боли назначен Мовалис 15 мг/сут.

Через 5 дней пациент сообщил, что боли уменьшились до 3 баллов по ЦРШ при движениях, через 7 дней до 1 балла по ЦРШ, пациент смог вернуться к обычной профессиональной и бытовой активности. При очной консультации через 10 дней боли отсутствуют даже при двигательной активности, нет инвалидизации (0 баллов) по шкале Роланда Морриса. Пациенту даны рекомендации по двигательной активности, избеганию значительных физических и статических нагрузок (выдан специальный информационный листок), целесообразности регулярной лечебной гимнастики вне острого периода болей. Наблюдение в течение месяца показало стойкий терапевтический эффект. Мужчина регулярно проводит утреннюю лечебную гимнастику.

В представленном наблюдении диагностирована неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль, которая составляет большинство (90–95%) случаев при первичном обращении пациента с болью в спине к врачу [6, 8, 9]. Диагноз основывался на жалобах пациента, данных анамнеза и обследования. У мужчины среднего возраста возникли боли после физической нагрузки, они усиливались при движении в поясничном отделе позвоночника, ослабевали в покое. По данным обследования отсутствовали признаки серьезного заболевания, а также дискогенной

Рисунок. МРТ пояснично-крестцового отдела пациента Т. 43 лет: А – сагитальный срез; Б – аксиальный срез, признаки небольших протрузий на нижнем поясничном уровне без признаков компрессии спинномозговых корешков



радикулопатии, или поясничного стеноза (парезы, расстройства чувствительности, утрата рефлексов).

Неспецифическая поясничная боль может быть вызвана поражением мышц и связок, межпозвоночного диска, фасеточного сустава, крестцово-подвздошного сочленения [7, 8]. Не доказано, что установление точной причины острой неспецифической боли ускоряет процесс восстановления, конкретизация причины не меняет врачебную тактику. В представленном наблюдении наиболее вероятно дискогенная поясничная боль с вторичным миофасциальным синдромом, потому что отсутствуют признаки поражения фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сустава, имеются протрузии по данным МРТ. Однако нельзя полностью исключить и другие причины боли, например первичную миофасциальную боль. К сожалению, в нашей стране многие врачи связывают боль в спине с остеохондрозом, при этом понимают под этим термином все дегенеративно-дистрофические изменения, которые обнаруживаются в позвоночнике [8]. Однако к остеохондрозу относят только дегенеративные изменения в межпозвоночном диске и возникающие вследствие этого дегенеративно-дистрофические изменения в позвонках. Он представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника и наблюдается в разной степени у всех людей, существенно нарастая с возрастом; не установлено значимой связи между выраженностью остеохондроза и появлением, тяжестью и течением боли в спине. Вызывающие боль в спине патоморфологические изменения позвоночника (грыжа диска, спондилолистез, стеноз позвоночного канала и др.) рассматриваются отдельно от остеохондроза позвоночника.

Проведение рентгенографии, рентгеновской КТ или МРТ не рекомендуется при первичном обращении пациентов с болью в спине, за исключением тех редких случаев, когда выявлены симптомы серьезного заболевания (симптомы опасности) [9–12]. Пациенты, которым были выполнены рентгенография, КТ или МРТ и при этом получена информация о наличии у них изменений, например грыж межпозвоночных дисков, имеют худший прогноз восстановления, чем те пациенты, которым не проводили инструментальных обследований [13]. В представленном наблюдении пациент самостоятельно прошел МРТ позвоночника, при этом получил информацию, которая могла бы негативно повлиять на течение заболевания и состояние пациента. Однако пациент через день после МРТ был консультирован специалистом, получил правильную информацию об отсутствии у него существенных изменений в поясничном отделе позвоночника и признаков серьезного заболевания (перелома, опухоли, инфекционного поражения), благоприятном прогнозе выявленных изменений. Поэтому у конкретного пациента результаты МРТ не оказали негативного влияния на течение заболевания и, напротив, могли способствовать его более благоприятному течению. Тем не менее проведение МРТ без достаточных на это оснований должно быть исключением в клинической практике, оно не рекомендуется во всех современных рекомендациях по ведению пациента с поясничной болью [9–12].

Многие врачи и пациенты считают, что при острой поясничной боли в спине МРТ информативнее, чем рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника. Однако рандомизированное обследование 380 пациентов 18 лет и старше с острой болью в спине, которые были направлены в диагностические центры для выполнения рентгенографии или МРТ позвоночника, не обнаружило каких-либо преимуществ МРТ перед рентгенографией в отношении исхода заболевания [14]. Больным, которым выполняли МРТ, в дальнейшем чаще проводилось хирургическое лечение, чем больным, которым выполняли рентгенографию [14]. Пациенты, у которых выполнялись рентгенография, КТ или МРТ и при этом обнаружены изменения, например грыжи межпозвоночных дисков, часто в дальнейшем имеют более низкие показатели качества жизни, чем пациенты, которые не проходили инструментальных обследований [15].

При наличии грыж межпозвоночных дисков, которые при МРТ обнаруживаются у большинства пациентов с болью, как и в представленном наблюдении, большое значение имеет информация об относительно благоприятном прогнозе, возможности естественного регресса грыжи. В настоящее время описано много случаев спонтанного регресса грыжи диска с использованием МРТ [16]. В качестве объяснений этому наиболее убедительна иммунноопосредованная реакция, направленная против фрагментов грыжи и приводящая к ее регрессу [17]. При экструзии (образовании грыжи), сопровождающейся нарушением целостности фиброзного кольца, пульпозное ядро контактирует с иммунной системой, которая воспринимает его как инородное тело и запускает сложный каскад биохимических и иммунологических реакций, что приводит к пролиферации в диск активированных иммунных клеток и выработке эндотелиального фактора роста, способствующего неоваскуляризации и обеспечивающего усиление фагоцитоза и резорбции фрагментов грыжи диска.

В случаях неспецифической поясничной боли в спине ведущее значение имеет информация о высокой вероятности быстрого выздоровления, целесообразности сохранения активного образа жизни, социальной и бытовой деятельности [9–12]. Все это расценивается как наиболее эффективное направление при ведении пациента, которое было использовано в представленном наблюдении и способствовало быстрому регрессу симптомов болезни.

При острой поясничной боли для ее ослабления наиболее эффективны НПВС, которые назначают в минимальной терапевтической дозе и на короткий срок [9–12]. Эффективность НПВС при острой неспецифической (скелетно-мышечной) боли в спине доказана в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [18, 19]. По данным Кохрановского метаанализа, проведенного в 2011 г., отмечено преимущество НПВС перед плацебо при острой неспецифической боли в спине [20]. Вместе с тем у многих (70–80%) пациентов наблюдается положительный эффект после приема определенного НПВС, поэтому, если нет эффекта от одного НПВС, целесообразно назначить другой [20]. В представленном наблюдении у пациента не было эффекта от приема Найза в течение 5 дней, однако



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение без боли!

Сильный ход против боли и воспаления

благодаря двойному воздействию на
ключевые этапы воспалительного
каскада:^{1,2}



преимущественное подавление
циклооксигеназы-2¹



окончательное подавление синтеза
основного медиатора воспаления ПГЕ₂²



**Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз); дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. Противопоказания: гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность (р-р для в/м введения; таблетки); активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется детям: до 12 лет, для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). С осторожностью: заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Побочное действие: анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный меулярный некроз; нефротический синдром. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. RU/MOV-1711016 от 03.11.17

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

в дальнейшем на фоне приема Мовалис отмечено быстрое улучшение состояния.

При неспецифической боли в спине мелоксикам (Мовалис) назначают по 7,5–15 мг/сут внутрь или в виде внутримышечных инъекций. Собственный опыт показывает высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость применения мелоксикама (Мовалис) при болях в спине [21, 22]. Использовались две схемы приема: сначала инъекции, затем прием препарата внутрь или прием препарата внутрь по 7,5–15 мг/сут. При лечении 150 пациентов с неспецифической болью в спине или дискогенной радикулопатией в большинстве случаев был отмечен положительный эффект. Побочные эффекты возникали редко (1,3%), проявлялись преимущественно неприятными ощущениями в виде болей в животе и вздутия живота, проходили в течение недели и не требовали отмены лечения.

В представленном наблюдении пациенту была дана конкретная информация по предупреждению повторных эпизодов поясничной боли, которые отмечались у него сравнительно часто (1–2 раза) в течение последних 10 лет. Для профилактики боли в спине большое значение имеют: 1) избегание чрезмерных физических нагрузок (подъем тяжестей, ношение тяжелой сумки в одной руке и др.) и переохлаждения; 2) исключение длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.); 3) регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки [23]. В представленном наблюдении пациент был информирован о методах профилактики, он получил наглядный листок об опасных и нежелательных позах, нагрузках,

которые могут способствовать появлению новых эпизодов поясничной боли.

В целом для профилактики неспецифической боли в спине отмечена эффективность образовательной программы (профилактика чрезмерных нагрузок, длительного пребывания в статических и неудобных позах, правильные способы подъема тяжестей и др.) и лечебной гимнастики [24]. Все другие методы, например ношение защитного пояса или прием хондропротекторов либо других лекарственных средств, не доказаны как эффективные для профилактики боли в спине.

К сожалению, современные рекомендации по обследованию и лечению болей в спине недостаточно известны практикующим врачам. При оценке знаний врачей, оказывающих помощь пациентам с болью в спине, отмечено, что только половина из них дали правильные ответы на вопросы, касающиеся обследования (55,9%) и лечения (54,7%) пациентов [25]. Анализ работы врачей общей практики в Италии, к которым преимущественно обращаются пациенты с болью в спине, показал, что необоснованно часто назначаются МРТ, КТ и рентгенография позвоночника, менее половины всех врачей следуют имеющимся международным рекомендациям по обследованию пациентов [26].

Таким образом, в настоящее время не используются в полной мере эффективные методы обследования, диагностики, лечения и профилактики поясничной боли. Их внедрение в клиническую практику способно существенно улучшить состояние многих пациентов и уменьшить экономический ущерб, связанный с нетрудоспособностью вследствие поясничной боли.



ЛИТЕРАТУРА

- Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11: 144.
- Andersson GB. The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer JW, editor. *The adult spine: principles and practice*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1997: 93–141.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010, 24: 769–81.
- Эрдес Ш.Ф. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М., 2008. 70 с.
- Vos T, Flaxman AD, 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(9859): 2163–96.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М., 2010. 368 с.
- Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая люмбагия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, 7(4): 101–9.
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боли в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-ПРЕСС, 2016, 104 с.
- Koes BW, van Tulder M, Lin CW et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2010, 19: 2075–94.
- Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG59]. Published date: November 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng59/evidence.
- Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *European Spine Journal*, 2017, doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017, 166(7): 514–530.
- Steffens D, Hancock MJ, Maher CG, et al. Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systematic review. *Eur J Pain*, 2014, 18(6): 755–65.
- Jarvik JG, Hollingworth W, Martin B et al. Rapid magnetic resonance imaging vs adiographs for patients with low back pain: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289: 2810–8.
- Ash LM, Modic MT, Obuchowski NA, Ross JS, Brant-Zawadzki MN, Grooff PN: Effects of diagnostic information, per se, on patient outcomes in acute radiculopathy and low back pain. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 1098–103.
- Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, Gokaslan A, McGovern K, Bydon A. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 120(February 2014): 136–141.
- Sun Z, Zhang M, Zhao XH et al. Immune cascades in human intervertebral disc: The pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(6): 1009–1014.
- Chou R, Atlas SJ, Stanos SP et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34: 1078–93.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. с соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(3): 247–265.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research*, 2012, 5: 579–90.
- Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 2(4): 65–71.
- Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Клинический опыт применения мелоксикама (мовалис) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 4(2): 68–72.
- Burton AK, Balague F, Cardon G et al., for the COST B13 Working Group on European Guidelines for Prevention in Low Back Pain. How to prevent low back pain? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005, 19: 541–55.
- Steffens D, Maher CG, Pereira LS et al. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(2): 199–208.
- Learman KE, Ellis AR, Goode AP et al. Physical Therapists' Clinical Knowledge of Multidisciplinary Low Back Pain Treatment Guidelines. *Physical Therapy*, 2014, 94: 934–48.
- Piccoli G, Engl A, Gatterer D et al. Management of low back pain in general practice – is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy). *BMC Family Practice*, 2013, 14: 148–56.



XVI Научно-практическая конференция ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ В СТАЦИОНАРАХ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ, РИСКИ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Тематическая выставочная экспозиция

4–5 апреля 2018 года

Здание Правительства Москвы ул. Новый Арбат, д. 36

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XVI Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских организациях различного профиля, риски, профилактика, лечение осложнений», которая проводится 4–5 апреля 2018 года, в здании Правительства Москвы.

Конференция проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы».

Цель конференции

- Внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен опытом, достижениями, результатами;
- Повышение профессионального уровня и квалификации врачей эпидемиологов и специалистов смежных специальностей;
- Повышение качества оказываемых услуг медицинских организаций;
- Эффективное использование возможностей и средств медицинских организаций;
- Обмен опытом по санитарно-противоэпидемическим (профилактическим) мероприятиям в части контроля за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи на всех уровнях;
- Своевременная диагностика и мониторинг инфекций, связанными с оказанием медицинской помощи;
- Улучшение качества жизни пациента.

Основные направления

- Эпидемиология и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) на современном этапе в мире, Российской Федерации, в городе Москве;
- Организация санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в части контроля за (ИСМП) на всех уровнях оказания медицинской помощи, в том числе и в условиях модернизации здравоохранения. Требования к организации этих мероприятий в операционных, отделениях анестезиологии и реанимации и других отделениях групп риска и асептического профиля;
- Методы и технологии в диагностике и лечении пациентов по всем направлениям оказания медицинской помощи в части профилактики (ИСМП). Эпидемиологическая безопасность;
- Внедрение современных достижений в части дезинфекции, стерилизации в медицинских организациях;
- Взаимодействие системы обязательного медицинского страхования и системы выявления учета и регистрации ИСМП;
- Мониторинг возбудителей ИСМП, циркулирующих в медицинских организациях; современные методы их диагностики и тактика персонала при их выявлении;
- Лекарственная устойчивость возбудителей ИСМП;
- Безопасность среды пребывания пациентов. Обеспечение безопасной воздушной среды;
- Безопасность медицинских изделий, дезинфицирующих препаратов, кожных антисептиков и методы оценки их эффективности;
- Взаимодействие и ответственность медицинской организации и производителя;
- Защита медицинского персонала от ИСМП. Гигиена рук медицинского персонала;
- Организация биологической безопасности при обращении с медицинскими отходами;
- Аутсорсинг в организациях, осуществляющих медицинскую помощь. Обеспечение биологической безопасности при введении этой технологии в деятельность медицинской организации: экономические аспекты в проблеме ИСМП;
- Эпидемиология и вакцинопрофилактика;
- Проведение противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больных, подозрительных на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а также социально значимых инфекционных заболеваний.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи учреждений здравоохранения Москвы, Московской области и других регионов (по статистике, в 2017г. в конгрессно-выставочном мероприятии приняло участие более 600 человек, on-line – около 450 человек). Возглавят заседания и выступят с докладами главные специалисты и врачи учреждений Министерства здравоохранения РФ, Департамента здравоохранения города Москвы, руководители кафедр и медицинских центров, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:

- Современных средств дезинфекции и стерилизации;
- Кожных антисептиков;
- Антибиотиков, антимикробных препаратов;
- Стерилизационных упаковочных материалов;
- Современных расходных материалов для дезинфекции и стерилизации;
- Моющих средств;
- Индикаторов контроля параметров процесса стерилизации, контроля концентраций растворов дезинфицирующих средств;
- Стерилизационного оборудования, автоклавов, сухожаровых шкафов, дистилляторов, моечно-дезинфекционных машин;
- Ультразвуковых моек;
- УФ-обеззараживателей воздуха и поверхностей в помещении;
- Установок для обеззараживания воздуха;
- Одноразовых медицинских материалов;
- Машинок для упаковки инструмента;
- Камер для стерильного хранения инструмента;
- Септических материалов и одноразового белья для операционных;
- Приборов и реактивов для клинической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний.

Организатор: Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Время проведения: 4-5 апреля 2018г. с 9.00 до 18.00.

Адрес проведения: здание Правительства Москвы, г. Москва, ул. Новый Арбат, 36.

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.

Материалы конференции, пакет участника предоставляется при регистрации.

По окончании конференции выдается свидетельство участника.

Организована on-line трансляция конференции.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сушская, д. 25, корп. 1

Т/ф: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27 (многоканальные)

E-mail: info@imfd.ru, www.imfd.ru



Е.В. КОСТЕНКО^{1,2}, д.м.н., З.Н. КОНОВАЛОВА³, к.м.н., О.Р. ОРЛОВА^{3,4}, д.м.н., профессор, С.Е. ХАТЬКОВА⁵, д.м.н.

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

² Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Центральный Институт Ботулинотерапии и Актуальной Неврологии (ЦИБиАН), Москва

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

⁵ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва

БОТУЛОТОКСИН ПРИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ

Целью данного обзора являлся анализ и обобщение последних, наиболее актуальных научных данных по проблеме эффективности антиноцицептивного действия ботулинического токсина типа А (БТА). Поиск публикаций проводился в базах данных Medline, Pub med, Cochrane Library. В результате были отобраны данные высокого уровня доказательности (РКИ, национальные клинические рекомендации, международные клинические рекомендации, метаанализы, систематические обзоры). В статье рассмотрена проблема терапии болевых синдромов при различных неврологических расстройствах, проанализированы особенности антиноцицептивного действия ботулинического токсина типа А (БТА). Представлены данные об эффективности использования онаботулотоксина (Ботокс®) в терапии хронической мигрени и других болевых синдромов. На основании проведенного анализа показано, что терапия БТА является ценной альтернативой традиционной терапии при многих состояниях, сопровождающихся болевыми синдромами.

Ключевые слова: боль, ботулотоксин, онаботулотоксин, Ботокс®, хроническая мигрень, спастичность, фокальные дистонии.

BOTULINUM TOXIN FOR PAIN SYNDROMES

E. KOSTENKO^{1,2}, MD, Z. KONOVALOVA³, PhD, O. ORLOVA^{3,4}, MD, Prof., S. KHATKOVA⁵, MD

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

³Central Institute of Botulinotherapy and Topical Neurology, Moscow

⁴Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁵«Treatment and Rehabilitation Center» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

The purpose of this scientific review was to analyze and summarize the most relevant and new published scientific data on the effectiveness of antinociceptive action of botulinum toxin type A (BTA). The publications were searched for in the Medline, Pub med, Cochrane Library databases. As a result, high-level evidence was selected (RCT, national clinical guidelines, international clinical guidelines, meta-analyses, systematic reviews). The article is devoted to the problem of pain syndromes in various neurological disorders, features and efficacy of antinociceptive action of botulinum toxin type A (BTA). Data on the efficacy of onabotulotoxin (Botox®) in the treatment of pain syndromes are presented in accordance with the recorded indications. Also, based on the analysis, it was shown that BTA therapy is a valuable alternative to traditional therapy for many conditions accompanied by pain syndromes.

Keywords: pain, botulinum toxin, onbotulotoxin, Botox®, chronic migraine, spasticity, focal dystonia.

ВВЕДЕНИЕ

Ботулотоксин, изначально известный как мощный смертельный природный яд нервно-паралитического действия, в наши дни выступает в роли высокоэффективного лекарственного средства. Более чем 30-летний опыт использования ботулинического токсина типа А (БТА) в этом качестве показал, что он широко применяется практически во всех сферах медицины: в неврологии, офтальмологии, косметологии, дерматологии, стоматологии, педиатрии, онкологии, реабилитологии, урологии, гинекологии, проктологии. Вряд ли какой-либо другой токсин имеет подобную историю успешного применения в различных областях медицины и столь высокий потенциал для расширения показаний к использованию в будущем. Изначально он применялся для лечения косоглазия, блефароспазма и гемифациального спазма, затем – при лечении фокальной дистонии и спастичности, в медицинской косметологии для коррекции морщин, устранения потливости и при очень многих других состояниях. Такое разнообразие применения метода ботулинотерапии

основано на уникальном и многостороннем механизме действия БТА.

МЕХАНИЗМЫ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ БТА

Ботулинический токсин является мощным нейротоксином (нейропротеином), синтезированным бактерией *Clostridium botulinum*, который блокирует выделение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, приводя к уменьшению мышечного сокращения. Он изменяет холинергическую иннервацию, и его избирательный механизм действия пока не повторил ни один препарат и ни одно вещество. Но механизм действия БТА не ограничивается только миорелаксацией. БТА обладает еще и уникальным обезболивающим действием, что расширило сферу его применения в клинической практике. Изучение антиноцицептивного механизма БТА продолжается и сегодня.

Предложено несколько теорий антиноцицептивного влияния ботулотоксина:

1. Терапевтическая активность БТА обусловлена, прежде всего, его способностью вызывать обратимую денер-

вацию и локальное расслабление мышцы-мишени. При длительном ослаблении мышечного сокращения возникает декомпрессия афферентных окончаний мышечных ноцицепторов, кровеносных сосудов и мышц с последующим снижением высвобождения различных веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов [1–3]. В результате устраняются мышечные триггеры приступов боли – локальные болезненные участки мышц, являющиеся реальными или потенциальными триггерами болевых приступов. Это особенно важно при мигрени, так как постоянная избыточная афферентация от перикраниальных мышц (мышечный стресс) считается сегодня одним из провоцирующих приступы головной боли факторов наравне с такими сенсорными стимулами, как громкий шум, яркий свет и резкие запахи [4].

2. Воздействуя на активность мышечных веретен, ботулотоксин может опосредованно (непрямое действие) уменьшать мышечную боль, связанную с избыточным мышечным сокращением. Поскольку афференты мышечных веретен имеют важные супраспинальные проекции, изменение их активности после инъекций ботулотоксина может изменять активность сенсорных систем на уровне ЦНС. Этот механизм считается проявлением нейропластичности ЦНС в ответ на повреждение афферентного входа [5].
3. Ботулотоксин может подавлять нейрогенное воспаление (собственное анальгезирующее действие БТА), роль которого в патогенезе мигрени и других болевых синдромов активно обсуждается. БТА блокирует транспортные белки, участвующие в высвобождении воспалительных нейромедиаторов в терминалах сенсорных нервов [6–12]: субстанцию Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейрокинин. А при подавлении нейрогенного воспаления подавляется периферическая сенситизация ноцицептивных нервных волокон, следовательно, в ЦНС поступает меньше болевых сигналов с периферии и, соответственно, снижается центральная сенситизация [13–17].

Теория подавления нейрогенного воспаления онаботулотоксином играет основополагающую роль в объяснении механизма антиноцицептивного действия БТА при хронической мигрени (ХМ). И на сегодняшний день из всех болевых синдромов только хроническая мигрень включена в перечень показаний к применению препарата Ботокс®.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ЭФФЕКТА БТА

Толчком к изучению противоболевого механизма БТА при ХМ стали сообщения, что при коррекции гипермимических морщин путем введения БТА пациенты отметили уменьшение частоты и интенсивности приступов головной боли.

Это послужило причиной дальнейшего изучения эффективности ботулотоксина при мигрени [18–22]. В 2010 г. были завершены клинические испытания эффективности БТА (Ботокс®) при ХМ. Эти крупномасштабные

исследования были проведены по международным правилам, в них приняли участие пациенты, отвечающие критериям диагноза ХМ. В этих исследованиях была убедительно продемонстрирована эффективность БТА при ХМ – у значительной части пациентов (72%) произошло выраженное уменьшение частоты и интенсивности приступов боли. Приступы мигрени также становились более короткими и менее тяжелыми. Поэтому в 2010 г. в США и Великобритании у препарата Ботокс было зарегистрировано показание «хроническая мигрень». В 2013 г. это показание было зарегистрировано и в России. Опубликована парадигма инъекции PREEMPT [23].

В исследовании COMPEL «Эффективность и безопасность onabotulinumtoxin A для профилактического лечения хронической мигрени у взрослых пациентов» отмечено прогрессирующее повышение эффективности препарата через 108 недель (9 циклов лечения) без возникновения новых нежелательных явлений [24].

Но впервые противоболевой, анальгетический эффект БТА, как и в случае с ХМ, был обнаружен при использовании ботулотоксина по показаниям, не связанным с обезболиванием, а именно при лечении цервикальной дистонии (ЦД).

Дистония – это двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических поз, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела (согласно определению Консусусного комитета по дистонии 2013 г.). ЦД, блефароспазм (БСП), писчий спазм (ПС), оромандибулярная дистония (ОМД), ларингеальная и фарингеальная дистония, дистония стопы – все это формы мышечной дистонии. Как известно, клинические проявления дистонии включают как моторные (непроизвольные мышечные сокращения, спазмы, скручивающие движения, патологические позы), так и немоторные симптомы (боль, изменения восприятия и чувствительности, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, расстройства сна). Причем ведущая роль среди сенсорных нарушений принадлежит болевому синдрому [25].

Боль – это наиболее частая жалоба большинства пациентов с ЦД. У 67–75% пациентов с ЦД есть болезненные ощущения различной степени выраженности, и более чем у 50% пациентов с ЦД боль является первым симптомом заболевания, также боль в шее является основной причиной депрессии [26, 27].

Первыми симптомами блефароспазма в 76,6% случаев также являются сенсорные симптомы, при этом боль встречается в 40% случаев и существенно снижает качество жизни пациентов [28]. При писчем спазме сенсорные симптомы встречаются в 50% случаев.

При определении природы боли у пациентов с дистонией рассматриваются следующие варианты: во-первых, ноцицептивная боль за счет спазма, ишемии, раздражения и растяжения связок, сухожилий, периоста, капсул суставов, развития миофасциального болевого синдрома (МФБС), во-вторых, нейропатическая боль, включающая компоненты как периферической, так и центральной

боли, возникающая за счет компрессии нервных стволов, дефицита таламических «реле», гиперактивности центральной премоторной коры и спинальных интернейронов [29]. Нами было показано (Орлова О.Р., 2000), что среди провоцирующих периферических факторов в развитии дистонии ведущую роль занимает болевой синдром, а обезболивающий эффект после инъекции БТА наступает раньше, и сохраняется дольше, чем миорелаксирующий. То есть боль при ЦД обусловлена как самим мышечным спазмом, так и нарушением восприятия сенсорной информации [29, 30, 31].

Было также замечено, что во многих случаях анальгезирующий эффект может быть не связан с миорелаксирующим и наступает раньше и длится дольше, чем эффект от его воздействия на мышечную гиперактивность [31].

Еще в 1995 г. было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное клиническое исследование с участием 23 пациентов с диагнозом ЦД, получавших Ботокс в дозе 100 ЕД [32]. 10 участников исследования жаловались на сильный болевой синдром, и 9 пациентов достигли уменьшения болевого синдрома уже на первой неделе после инъекции БТА. Достоверно улучшились исходные показатели инвалидизации после введения ботулинического токсина типа А. В 2005 г. Relja M. и Telarovic S. провели рандомизированное двойное слепое исследование, показав, что в параллельных группах, включавших 38 пациентов с диагнозом ЦД, получавших терапию Ботоксом в различных дозах – 25 Ед, 50 Ед, 100 Ед и 150 Ед, статистически значимое облегчение боли в течение 1 недели после введения было в группах 50, 100 и 150 Ед. При этом доза БТА в 50 Ед оказалась эффективной только для облегчения боли, но не воздействовала на мышечную активность или мышечный спазм по шкале TWSTRS [33]. То есть как и в более ранних исследованиях, было показано, что боль исчезает раньше, чем проявляется полное миорелаксирующее действие препарата, что подтверждает воздействие БТА на афферентные механизмы [29].

При различных болевых расстройствах механизмы антиноцицептивного действия ботулотоксина неодинаковы, что подтверждают научные и клинические наблюдения [34, 35].

В 2014 г. было описано одно из самых масштабных исследований, которое проводилось с 12 января 2009 г. по 31 августа 2012 г. в 88 центрах в США. В нем оценивался болевой синдром и его снижение на фоне лечения онаботулотоксином А у больных с ЦД [36]. В исследовании приняли участие 1 046 пациентов с ЦД, из них 88,9% сообщили о боли, связанной с ЦД. При этом те пациенты, которые испытывали выраженный болевой синдром, вынуждены были прекратить работать в отличие от пациентов с ЦД без боли или с незначительно выраженным болевым синдромом. Несмотря на то что ассоциация боли с ЦД была и ранее описана многими авторами [37–39], в этом исследовании подчеркивается, насколько важно влияние боли на течение, восприятие болезни и на качество жизни пациентов.

Антиноцицептивный механизм БТА привлекает пристальное внимание ученых в разных странах мира, и

исследования возможности его применения при различных нозологиях продолжаются.

В 2015 г. на 2-м заседании Международной ассоциации по нейротоксинам (INA) в Лиссабоне был представлен доклад «Onabotulinumtoxin A уменьшает боль у пациентов при спастичности верхних конечностей». Исследователи показали, что онаботулотоксин А (Ботокс®, Allergan, Inc.), который одобрен в США для лечения постинсультной спастичности верхних конечностей (ULPSS) у взрослых пациентов, вызывает значимое и достоверное снижение боли у трети пациентов, при этом уменьшение боли не зависело от улучшения мышечного тонуса [40]. Это может указывать на то, что действие онаботулотоксина на моторные и сенсорные нейроны опосредуется через отдельные пути. Такой вывод был сделан в ходе многоцентрового открытого клинического исследования, в котором приняли участие 35 неврологических и реабилитационных центров США и Канады, 279 пациентов с ULPSS, получавших инъекции онаботулотоксина А в мышцы верхних конечностей (запястье, пальцы, большой палец и/или сгибатели локтя) в дозах 200–400 U на сеанс с интервалами ≥12 недель.

В 2016 г. в Journal of Pain and Symptom Management были опубликованы результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, продемонстрировавшего статистически и клинически значимое ослабление боли при лечении онаботулотоксином А у пациентов с постинсультной спастичностью [41].

Развитие и выраженность спастичности после инсульта положительно коррелирует с болевым синдромом. Среди пациентов без спастичности только 1,5% испытывали боль, тогда как у 72% пациентов со спастичностью боль отмечалась в течение 12 недель после инсульта. Боль, вызванная пассивным растяжением пораженной конечности, локализовалась в плече у 60% пациентов со спастичностью, в локте – у 100% и в запястье – у 33% [42]. Взаимосвязь между спастичностью и болью до конца не изучена. Возможно, имеется взаимосвязь нейропатических и ноцицептивных механизмов формирования симптомокомплекса боли. Нейронные сети, которые ответственны за боль и спастичность, на спинальном и церебральном уровнях могут накладываться, это подтверждается тем, что боль уменьшается при стимуляции коры моторных зон. Ноцицептивная боль формируется в результате аномальной нагрузки на мышцы и связки, вызванной спастичностью. Пациенты часто сообщают о боли независимо от усиления и пароксизмов спастичности, предполагая, что боль может быть связана с длительным постоянным аномальным сокращением мышц и не всегда связана с мышечными спазмами. Пациенты с более высокой степенью спастичности имеют более низкий индекс Бартел, низкое качество жизни и большую интенсивность боли [43].

Боль может считаться показанием для лечения спастичности с использованием ботулинотерапии. Однако в некоторых случаях подход должен быть очень взвешенным, с учетом функциональных преимуществ повышения мышечного тонуса. В целом целью лечения спастичности является снижение повышенной рефлекторной активности, что приводит к снижению мышечного тонуса, уменьшению

болевого синдрома, улучшению функциональных возможностей пациента и повышению качества жизни [44].

Хотелось бы уделить внимание такому заболеванию, как миофасциальный болевой синдром (МФБС). МФБС является самым распространенным заболеванием мышечной системы: по разным источникам, от 30 до 85% населения страдают разной степенью выраженности МФБС. В основе МФБС лежит мышечный спазм с триггерным пунктом (ТП), который вызывает симптомокомплекс, состоящий из чувствительных (боль, ощущение онемения или жжения, парестезии, дизестезии, гиперестезии), двигательных (уменьшение объема движений, тугоподвижность суставов) и вегетативных (нарушенное потоотделение, персистирующее слезотечение, ринорея, шум в ушах, нарушение равновесия) проявлений.

Этиопатогенез формирования МФБС многогранен и предполагает взаимодействие различных механизмов, которые приводят к периферической, а затем и к центральной сенситизации болевых рецепторов [45, 46]. И вполне логичным явилось применение инъекций БТА для лечения МФБС. Сегодня все более активно используют этот метод [47–50].

Göbel et al. подтвердили полезность и безопасность применения БТА при МФБС посредством сравнительного исследования, в котором препарат вводили в триггерные точки в область шеи или плеча [47]. Имеются также сообщения об эффективности применения БТА у пациентов с височно-нижнечелюстной суставной дисфункцией [51].

Foster L. и др. в двойном слепом рандомизированном исследовании подтвердили наличие длительного противоболевого эффекта БТА у пациентов с хронической болью в спине [52].

БТА снижает боль не только при ХМ, он эффективен и при хлыстовых, цервикогенных головных болях, головных болях, ассоциированных с МФБС [53].

Есть работы, показывающие отсутствие или недостаточный эффект от применения БТА при МФБС. Вероятно, это связано с неточной диагностикой (необходимы четкие критерии отбора пациентов для проведения инъекций), выбором неоптимальной дозы препарата и места инъекции. При МФБС могут страдать несколько мышц, а зоны отраженных болей способны перекрывать друг друга. В результате наблюдается комбинация различных болевых зон, вызванных ТП, расположенными в нескольких мышцах. Поэтому для точного определения места инъекции необходимо применение ЭМГ-контроля инъекций, что сегодня является «золотым стандартом» проведения ботулинотерапии. В настоящее время в практической ботулинотерапии признано, что низкий результат после инъекций БТА в большинстве случаев связан с неточным выбором и определением локализации мышц-мишеней [54].

Еще одна группа заболеваний, при которых инъекции препаратов БТА рассматриваются как один из методов лечения, – это нейропатическая боль (НПБ), возникающая не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе [55]. К ней относится, например, боль при повреждении спин-

ного мозга, постинсультная боль в плече, диабетическая невропатия, постгерпетическая невропатия и др. Распространенность НПБ оценивается в 6,9–10% среди населения в целом. Это состояние замедляет восстановление после инсульта, усугубляет течение рассеянного склероза, осложняет терапию поражений спинного мозга и других нейропатий, что ведет к резкому снижению качества жизни и инвалидизации. НПБ также оказывает негативное влияние на эмоциональное состояние больных, которые очень страдают от такого синдрома, описывают его как интенсивную, постоянную боль. Они ощущают жжение, зуд, повышенную чувствительность и онемение, но основные симптомы, которые удручают пациентов, это гипералгезия и аллодиния. Избавление от боли в данном случае является очень важной составляющей лечения, так как ее наличие ограничивает активность и ежедневное функционирование пациентов. Ботулинический токсин используется в качестве дополнения к другим вмешательствам и терапевтическим инструментам для лечения людей с ограниченными возможностями. Хотя БТА преимущественно используется для уменьшения спастичности в условиях нейрореабилитации, в случае НПБ основополагающими фармакологическими механизмами, по всей видимости, являются блокирование ноцицептивной трансдукции, снижение нейрогенного воспаления путем ингибирования нейронных веществ и нейротрансмиттеров и предупреждение периферической и центральной сенситизации. Кроме того, БТА облегчает боль и при посттравматической невралгии, при фантомной боли в ампутированной конечности и при комплексном региональном болевом синдроме [56–58].

В обзоре «Ботулинический нейротоксин в лечении нейропатической боли», опубликованном в 2014 г., были суммированы данные о применении БТА при различных нейропатических расстройствах [58]. Анализ исследований применения БТА при постинсультной боли в плече показал значительное и достоверное снижение боли. В предыдущем систематическом обзоре 2011 г. было также подтверждено, что БТА уменьшает боль и улучшает функцию плеча у пациентов, страдающих хронической болью в плече после спастической гемиплегии или артрита [60]. Однако авторы делают вывод, что для подтверждения эффективности нейротоксина при данной патологии необходимы дополнительные широкомасштабные многоцентровые РКИ, поскольку все исследования проводились на небольшом количестве пациентов.

Что касается боли, связанной с поражением спинного мозга, то первые данные, опубликованные в 2003 г., говорили об уменьшении боли на фоне лечения БТА у двух пациентов, страдающих мучительной жгучей болью, которая мешала сну и активности в повседневной жизни. Нейротоксин вводили подкожно в нескольких точках в дозах 5 У для участка в области боли и аллодинии [61]. И оба пациента имели значительное улучшение продолжительностью не менее трех месяцев. Повторная инъекция БТА дала пролонгированный эффект – до 2–3 лет. В 2014 г. Han Z. A. и др. описали пациента с посттравматической спинальной травмой и нейропатической болью,

при этом значительное облегчение боли наблюдалось через 4 и 8 недель после инъекции. Инъекции БТА позволяют уменьшить болевой синдром и улучшить трофику тканей, в результате чего заживление ран и язв происходит более быстро [62].

БТА был также предложен для лечения болевого синдрома при диабетической нейропатии. Были опубликованы исследования, демонстрирующие эффективность БТА в лечении боли [63, 64]. Инъекции проводились подкожно на болевых участках, и, что характерно, при инъекциях на одной ноге симптомы аллодинии регрессировали на обеих ногах. Но для подтверждения результатов необходимы исследования с более длительными периодами наблюдения.

Нейропатическая боль также может возникнуть как осложнение после операций и травм, в результате которых было получено травматическое повреждение нервов. Исследование Ranoux D. было первым изучением влияния БТА на болезненную посттравматическую невропатию. Это было двойное слепое исследование, где на 25 пациентах с нейропатической болью после травмы, получивших 2 курса внутримышечных инъекций 200 ЕД Ботокса с 12-недельным интервалом, было показано значительное стойкое достоверное уменьшение болевого синдрома [65].

Менее распространенными видами нейропатической боли являются фантомная боль в ампутированной конечности и комплексный регионарный болевой синдром. При анализе исследований, в которых применялись инъекции БТА для лечения этих нозологий, была показана эффективность терапии: выраженное уменьшение болевого синдрома, а в случае с ампутированной конечностью появлялась возможность использовать протезы, что ранее было невозможно из-за выраженной боли [67–70].

В опубликованном в 2013 г. Hu Y с соавт. систематическом обзоре было показано, что эффективность купирования болевого синдрома инъекциями БТА при тригеминальной невралгии (ТН), по данным разных исследователей, составляет от 68,2 до 100%. Авторы предполагают, что лечение тригеминальной невралгии БТА может иметь клинически значимое преимущество. Эффект достигается быстро, обычно в течение 1–2 недель. Отмечается, что лечение БТА при использовании минимальных доз хорошо

переносится и приводит к ограниченным побочным эффектам. Применение БТА представляет собой перспективный подход к ТН с благоприятным соотношением «пользы/риска». Однако тщательно спланированное рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование все еще не проведено. Для определения оптимальной дозы БТА, продолжительности лечения и терапевтической эффективности, времени и показаний к повторной инъекции необходимы дополнительные исследования [71]. На сегодняшний день использование БТА может представлять собой новую терапевтическую стратегию в лечении нейропатической боли, когда обычные фармакологические инструменты неэффективны. Тем не менее необходимы большие и хорошо разработанные клинические испытания, чтобы рекомендовать применение БТА для облегчения нейропатической боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ботулинический токсин сегодня уже нашел очень широкое применения во всех областях медицины, но мы абсолютно уверены, что в дальнейшем этот удивительный препарат, который привлекает внимание ученых всего мира, благодаря своему уникальному механизму действия приобретет еще больше показаний. Именно благодаря механизму действия перед учеными открываются удивительные перспективы его дальнейшего использования. Мы поделились мировым и собственным опытом применения БТА в рамках как разрешенных показаний, так и off label. Дальнейшие исследования необходимы для понимания точных анальгетических механизмов, оценки эффективности и выявления осложнений от применения ботулинического токсина при хронических болевых расстройствах. Ведь боль, которая сопровождает огромное количество заболеваний, это не только самая распространенная жалоба пациентов. Хроническая боль (ХБ) наиболее часто инвалидизирует больного и снижает качество его жизни. Порой в нашей практике встречаются пациенты с тяжелыми и неизлечимыми заболеваниями, с инвалидизирующими функциональными расстройствами, но на вопрос, от чего больной больше всего страдает, он отвечает: «Если бы не боль, то все было бы хорошо». MC

ЛИТЕРАТУРА

1. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuro Toxicology*, 2005, 26: 785–793.
2. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*, 1993, 33: 48–56.
3. Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain*, 2001, 91: 195–199.
4. Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache*, 1998, 38(6): 468–471.
5. Silberstein SD. Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacother*, 2001, 2(10): 1649–1654.
6. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*, 2003, 43(Suppl 1): 9–15.
7. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005, 63: 180–5.
8. Durham PL, Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache*, 2011, 51(10): 1573–7.
9. Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain*, 2006, 122(3): 315–25.
10. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*, 2009, 141(1–2): 60–9.
11. Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(11): 1403–6.
12. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon*, 2000, 38(2): 245–58.
13. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*, 2003, 43(Suppl 1): 9–15.
14. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*, 2005, 26(5): 785–93.
15. Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on cap-

- saicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain*, 2006, 122(3): 315–25.
16. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vaso-motor reactions in human skin. *Pain*, 2009, 141(1–2): 60–9.
 17. Артеменко А.Р., Орлова О.Р. Ботулинический токсин типа А: расширение возможностей терапии первичных головных болей. *Врач*, 2007, 5: 40–3.
 18. Brin MF, Swope DM, O'Brian C et al. Botox for migraine: double blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia*, 2000, 20: 421–422.
 19. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2005, 45: 293–307.
 20. Farinelli I, Colopriscio G, De Filippis S, Martelletti P. Longterm benefits of botulinum toxin type A (BOTOX) in chronic daily headache: a five-year long experience. *J Headache Pain*, 2006, 7: 407–412.
 21. Porta M, Camerlingo M. Headache and botulinum toxin. *J Headache Pain*, 2005, 6: 325–327.
 22. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*, 2000, 40: 445–450.
 23. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: A safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*, 2010, 50: 1406–1418.
 24. Blumenfeld A, Stark R, Adams AM, Orejudos A and Aurora S. Efficacy and safety of Onabotulinumtoxin A in an Open-Label Study for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adult Patients: COMPEL (P2. 178). *Neurology*, 2017, April 18, 88(16) Supplement P2: 178.
 25. Stamelou M, Edwards M, Hallett M, Bhatia K. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012, 135(6): 1668–81.
 26. Camargo CH, Teive HA, Becker N, Baran MH, Scola RH, Werneck LC (J) Cervical dystonia: Clinical and therapeutic features in 85 patients. *Arg Neuropsychiatr*, 2008, 66: 15–21.
 27. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Park Relat. Disord*, 2014, 20: 405–8.
 28. Орлова О.Р., Дубанова Е.А., Моренкова А.Е. Клинико-физиологический анализ краниальной дистонии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2000, 4: 66–68.
 29. Орлова О.Р. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. М., 2000.
 30. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Loi M, Cossu G, et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*, 2006, 129: 2697–708.
 31. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl*, 1997, 6: 146–168.
 32. Lu CS, Chen RS, Tsai CH. Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia. *J Formos Med Assoc*, 1995, 94: 189–192.
 33. Relja M, Telarovic S. Botulinum toxin type-A and pain responsive-ness in cervical dystonia: a dose response study. *Mov Disord*, 2005, 20(Suppl. 10): S23, ABS-P77.
 34. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*, 2013 Apr 5, 306: 124–46.
 35. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol*, 2006 Dec, 13(Suppl 4): 1–9. Review. PubMed PMID: 17112344.
 36. Charles PD, Adler CH, Stacy M, Comella C, Jankovic J, Adams AM, Schwartz M, Brin MF, Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of Onabotulinumtoxin A Efficacy). *J Neurol*, 2014, 261: 1309–1319.
 37. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord*, 1991, 6: 119–126. doi: 10. 1002/mds. 870060206.
 38. Jabbari B, Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins – an evidence-based review. *Pain Med*, 2011, 12: 1594–1606. doi: 10. 1111/j. 1526-4637. 2011. 01245. x
 39. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*, 1991, 41: 1088–1091.
 40. Brashear A, Elovic EP, Earl NL, Liu C, Dimitrova R. Onabotulinumtoxin A reduces pain in patients with upper limb poststroke spasticity. Abstracts. *Toxicon*, 2015, 93: S2–S67. Presented at the 2nd Meeting of the International Neurotoxin Association (INA), 2015, Lisbon, Portugal.
 41. JorgWissel, MD, Vaidyanathan Ganapathy, PhD, MPharm, Anthony B. Ward, MD, FRCP, Jorgen Borg, MD, PhD, Per Ertzgaard, MD, Christoph Herrmann, MD, Anders Haggstrom, MD, Mohamed Sakel, MD, Julia Ma, PhD, Rozalina Dimitrova, MD, MPH, Antony Fulford-Smith, MB, BS, MRCPG, and Patrick Gillard, PharmD, MS, OnabotulinumtoxinA Improves Pain in Patients With Post-Stroke Spasticity: Findings From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 52 No. 1 July 2016, p. 17–26.
 42. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Костенко Е.В. Спастичность: клиника, диагностика и комплексная реабилитация с применением ботулинотерапии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. 272 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
 43. Костенко Е.В. Научное обоснование эффективности медико-социальной реабилитации пациентов с заболеваниями нервной системы в условиях специализированного амбулаторно-поликлинического учреждения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013.
 44. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Постинсультная спастичность нижней конечности: комплексная реабилитация пациентов с применением ботулотоксина (онаботулотоксин А). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, 2014, 114(10): 39–49.
 45. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89: 16–23.
 46. Gerwin R. Myofascial pain syndrome: here we are, where must we go? *J. Musculoskeletal Pain*, 2010, 18: 329–347.
 47. Göbel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Dysport myofascial pain study group. Efficacy and safety of a single botulinum toxin A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*, 2006, 125: 82–88.
 48. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61: 774–778.
 49. Коновалова З.Н., Орлова О.Р. Тезисы. Применение ботулотоксина типа А (БТА) при реабилитации пациентов с миофасциальными болевыми синдромом. Доброхотовские чтения: Материалы I международной научной конференции. Глав. ред. Б.А. Абусуева. Махачкала: ИЦ «Мастер» (ИП Дидковская Н.В.), 2016: 131–133.
 50. Коновалова З.Н., Орлова О.Р. Миофасциальные болевые синдромы: лечение локальными инъекциями ботулотоксина типа А (Релатокс). *Метаморфозы*, 2015, 10: 82–86.
 51. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Bergé S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61: 774–778.
 52. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology*, 2001, 56: 1290–1293.
 53. Freund BJ, Schwartz M. Use of botulinum toxin in chronic whiplash-associated disorder. *Clin J Pain*, 2002, 18(6 Suppl): S163–S168.
 54. Применение препарата Диспорт® (БТА) для лечения локального мышечного гипертонуса при фокальных дистониях, спастичности и других мышечно-тонических синдромах. *Метаморфозы*, 2015, 10: 70–80.
 55. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed., IASP Press: Seattle, WA, USA, 1994.
 56. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in post-herpetic neuralgia: A parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain*, 2013, 29: 857–864.
 57. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: A systematic review. *J. Headache Pain*, 2013, 14: 72.
 58. Brown EA, Schütz SG, Simpson DM. Botulinum toxin for neuropathic pain and spasticity: An overview. *Pain Manag*, 2014, 4: 129–151.
 59. Intiso D, Basciani M, Santamato A, Intiso M, Di Rienzo F. Review Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro Rehabilitation. *Toxins*, 2015, 7: 2454–2480. doi: 10. 3390/toxins7072454.
 60. Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain: A cochrane systematic review. *J. Rheumatol*, 2011, 38: 409–418.
 61. Jabbari B, Maher N, Difazio MP. Botulinum toxin A improved burning pain and allodynia in two patients with spinal cord pathology. *Pain Med*, 2003, 4: 206–210.
 62. Han ZA, Song DH, Chung ME. Effect of subcutaneous injection of botulinum toxin A on spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Spinal Cord*, 2014, 52(Suppl. S1): S5–S6.
 63. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng JJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: A randomized double-blind crossover trial. *Neurology*, 2009, 72: 1473–1478.
 64. Ghasemi M, Ansari M, Basiri K, Shaigannejad V. The effects of intradermal botulinum toxin type A injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy. *J. Res. Med. Sci*, 2014, 19: 106–111.
 65. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann. Neurol*, 2008, 64: 274–283.
 66. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Does botulinum toxin A make prosthesis use easier for amputees? *J. Rehabil. Med*, 2004, 36: 238–239.
 67. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H. Botulinum toxin type A influences stump pain after limb amputations. *J. Pain Symptom Manag*, 2003, 26: 1069–1070.
 68. Van Hilten JJ, van de Beek WJ, Vein AA, van Dijk JG, Middelkoop HA. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*, 2001, 56: 1762–1765.
 69. Jin L, Kollwee K, Krampfl K, Dengler R, Mohammedi B. Treatment of phantom limb pain with botulinum toxin type A. *Pain Med*, 2009, 10: 300–303.
 70. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: Initial report. *Clin. J. Pain*, 2012, 28: 108–112.
 71. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Headache Pain*, 2013 Aug 21, 14: 72. doi: 10. 1186/1129-2377-14-72. Review. PMID: 23964790.

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Предложена типология аффективных расстройств при эпилепсии, включающая преиктальные, иктальные, интериктальные и постиктальные состояния. Рассмотрены различные варианты аффективных состояний (депрессивные, дисфорические, маниакальные) при эпилепсии. В зависимости от степени выраженности депрессивной симптоматики выделены легкая, умеренная и тяжелая депрессии при эпилепсии. Представлены клинические наблюдения больных с эпилепсией, в которых показана эффективность антиконвульсантов в отношении аффективных расстройств.

Ключевые слова: эпилепсия, аффективные расстройства, диагностика и лечение.

M.V. USYUKINA, MD, Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation

PHENOMENOLOGY AND THERAPY OF AFFECTIVE DISORDERS IN EPILEPSIA

The paper proposes a typology of affective disorders in epilepsy, including preictal, ictal, interictal and postictal states. It also discusses various variants of affective states (depressive, dysphoric, manic) in epilepsy. Mild, moderate and severe depression has been identified in patients with epilepsy depending on the degree of severity of depressive symptoms. The paper describes the clinical impressions of patients with epilepsy which showed the efficacy of anticonvulsants in affective disorders.

Keywords: epilepsy, affective disorders, diagnostics and treatment.

ТИПОЛОГИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Аффективные расстройства занимают лидирующее положение среди всего многообразия психической патологии у больных эпилепсией, определяя круг диагностических и дифференциально-диагностических задач, лечебно-реабилитационную тактику [1–4]. Депрессия, тревога с суицидальными мыслями и тенденциями, дисфорические состояния, бессонница – обязательные симптомы эпилепсии вне зависимости от того, являются ли они проявлением припадка или отмечаются в межприпадочном периоде [3, 5–9].

Современные авторы описывают преобладание при эпилепсии депрессивных нарушений [10–14]. А.М. Кanner (2013) подчеркивает, что каждый третий пациент с эпилепсией в процессе жизни испытывает депрессивные расстройства. В течение первого года после установления диагноза эпилепсии среди коморбидных заболеваний или состояний наиболее часто наблюдаются депрессивные расстройства [15].

Распространенность депрессии у больных эпилепсией составляет от 11,2 до 60%, что значительно выше, чем в общей популяции (2–4%) [1, 11, 13, 16].

Ряд авторов считают наиболее распространенными, значимыми с учетом их влияния на поведение субъекта и по существу патогномичными среди аффективных нарушений при эпилепсии дисфорические расстройства, составляющие 17–20% от всех стойких психических нарушений при данном заболевании [4, 16, 17].

Многие исследователи описывают интериктальные дисфорические состояния, считая их характерными для эпилепсии расстройствами [4, 17]. По данным ряда авторов, в межприступном периоде дисфорическое расстройство встречается в 54,8% случаев [19]. Межприступное дисфорическое

расстройство включает в себя многие черты, характерные (по DSM IV критериям) для депрессии, но с «добавлением эйфории» [20]. Рассматривая связь суицидальной активности с дисфорическими расстройствами и качеством жизни больных эпилепсией на основании обследования 82 больных, были сделаны выводы о том, что наибольшая суицидальная активность отмечается у 40,5% больных височной эпилепсией при наличии более чем в половине случаев (52%) в картине болезни «аффективного соматоформного дисфорического расстройства» [21].

Среди основных причин развития аффективных расстройств при эпилепсии выделяют ряд факторов: нейробиологические; реактивные; побочные действия ряда противоэпилептических препаратов.

Ряд авторов к основным причинам развития депрессий у больных эпилепсией относят психосоциальные факторы (жизненные проблемы, финансовые трудности, трудности адаптации на работе). Низкий уровень физической активности больных эпилепсией может рассматриваться как фактор риска развития депрессии и тревоги [22]. Существует мнение, что не только наличие эпилепсии повышает риск развития депрессии, но и наличие депрессии и суицидальных мыслей у пациента является фактором риска развития у него в дальнейшем неспровоцированных приступов. Было показано, что риск заболеть эпилепсией у пациента с депрессией в 4–7 раз выше, чем в популяции, а наличие в анамнезе попытки суицида увеличивает риск развития эпилепсии в 5 раз [23]. Имеющиеся доказательства, таким образом, подтверждают наличие общих биологических механизмов развития депрессии и эпилепсии [24].

Возникновение депрессивных состояний при эпилепсии бывает связано с реакцией больного на свое заболевание: осознание неизлечимой (в понимании многих больных и их родственников) болезни, страх присоедине-

ния психических расстройств; ощущение собственной неполноценности, ненужности, обузы для остальных членов семьи; опасение инвалидности; страх повторения припадка, повреждения во время пароксизма. Большое значение имеют такие психогенные факторы, как боязнь потерять работу, вступления в брак, рождения неполноценного ребенка, а также реакция на социальные ограничения: на изменение положения в обществе (на работе, в семье, в ближайшем окружении), отрицательное, отстраненное отношение учителей, друзей, сослуживцев, соседей и т.д., невозможность водить машину.

Большинство исследователей ведущую роль в развитии депрессивных расстройств отводит нейробиологическим механизмам. В настоящее время выявлен целый ряд общих для эпилепсии и депрессии патогенетических механизмов: нарушения метаболизма ряда нейротрансмиттеров в ЦНС, в особенности серотонина, допамина, ГАМК и глутамата; структурные изменения, представленные атрофией височных и лобных областей, а также изменения в амигдале, гиппокампе, латеральной височной коре; нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [25, 26, 3].

Описана связь развития депрессивных расстройств с побочными действиями применения ряда противосудорожных препаратов. Длительное применение фенобарбитала и других барбитуратов наиболее часто приводит к мнестико-интеллектуальному снижению, депрессии и даже к суицидальной готовности у больных эпилепсией, что было показано и российскими, и зарубежными исследователями [6, 9, 27]. По мнению ряда авторов, назначение противосудорожных препаратов с ГАМК-ергическими свойствами (вигабатрина и тиагабина, а также габапентина) чревато седацией и чаще вызывает депрессию [27, 28]. Топирамат оказывает тимолептическое действие, но в то же время может вызывать тревожность, раздражительность и беспокойство, а в отдельных случаях (в основном при быстрой титрации или начале приема с высоких доз) – психозы [28]. В связи с этим целью настоящего сообщения является определение роли аффективной патологии среди всего многообразия психической патологии у лиц, страдающих эпилепсией.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Обследовано 100 больных эпилепсией, которые находились на амбулаторном наблюдении в клинко-диагностическом отделении Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России (Центр им. В.П. Сербского). Средний возраст к периоду обследования составил 32,7 года с преобладающей длительностью заболевания от 5 до 20 лет (36,25%). Большую часть составляли лица с симптоматической эпилепсией, в качестве этиологического фактора у 65% больных в анамнезе отмечались черепно-мозговые травмы. У 50% больных были выявлены аффективные расстройства.

Аффективные нарушения при эпилепсии принято классифицировать по их связи с эпилептическими приступами.

Были выделены преиктальные, иктальные, постиктальные и интериктальные аффективные расстройства.

Преиктальные аффективные расстройства (12%) возникали за несколько часов, реже – суток до начала приступа и характеризовались дисфориями, раздражительностью и тревожностью.

В 24,3% случаев у больных выявлялись *аффективные пароксизмы*. При наличии у обследованных больных пароксизмально возникающих депрессивных состояний отмечались тревога, страх, немотивированное возбуждение с агрессией и аутоагрессией.

Больной А. описывал внезапно наступающее 1–2 раза в неделю состояние «пасмурности в голове», при этом, с его слов, ощущал тяжесть, покалывание в голове, нечетко воспринимал окружающее, обращенную к нему речь.

Больной Ш. описывал у себя внезапно возникающие и внезапно заканчивающиеся состояния тревоги, страха, пониженного настроения, внутреннего напряжения, сопровождающиеся вегетативным компонентом, «не все действия в таком состоянии помнил».

Реже выявлялись *пароксизмы радости*, блаженства, кайфа, эйфории, удовольствия, необычной безграничной любви к окружающим. В зарубежной литературе подобные «приятные» эмоциональные ощущения счастья, радости обозначаются как «эпилепсия Достоевского».

Больной П. описывал на фоне головокружения ощущение радости, блаженства, умиротворенности, «какой-то отдаленности от окружающего», длившееся 5–7 минут. Отличительной особенностью данных пароксизмов в отличие от фазных циклотимоподобных состояний являлось опять же внезапное начало и внезапный конец, в ряде случаев с последующей амнезией происшедшего состояния и, как правило, последующим сном.

У ряда больных психопатологическая картина аффективных пароксизмов соответствовала клинике «панических атак», когда больные испытывали чувство панического страха смерти, сопровождающегося состоянием растерянности, крушения окружающего, что сочеталось с вегетативными проявлениями (сердцебиением, звоном в голове, гипергидрозом лица и ладоней, тахикардией, ощущением нехватки воздуха).

У обследуемых больных дисфорические состояния являлись преобладающими формами пароксизмальных расстройств и были выявлены в 75,6% случаев. Психическое состояние обследуемых при наличии пароксизмальной дисфории характеризовалось внезапно возникающим беспричинным состоянием злобы, агрессии, гнева, ярости на фоне тоскливого настроения, жестокости в отношении даже самых близких людей. Больные в ряде случаев, как они сами описывали, не владея собой, совершали немотивированные ауто- и гетероагрессивные поступки: затевали ссоры, ломали мебель, били посуду, в последующем относясь к ним как к чему-то невозможному, чуждому.

Больной Л. в ответ на замечание жены избил ее, не мог остановиться, хотя хотел ударить только один раз, но «злоба все нарастала и нарастала», помнит отчетливо, как наносил первый удар, с каждым ударом помнил и оценивал окружающее все менее отчетливо, пришел в себя,

когда сидел в кресле и смотрел телевизор. Периодичность подобных состояний была от 6 до 10 в год.

Больной И. в состоянии выраженного возбуждения с агрессией и злобой угрожал медперсоналу расправой, перевернул стол в палате, бил ногами по двери, впоследствии говорил, что ничего не помнит о содеянном, просто помнит, что был очень зол.

Ведущими интериктальными аффективными нарушениями у обследованных больных являлись депрессивные расстройства (48,7%), при этом преобладала тревога, чувство бесцельности и бесперспективности существования, нередко высказывались идеи самообвинения, самоуничтожения, суицидальные мысли. У большинства больных депрессивная симптоматика сопровождалась выраженным астеническим синдромом, проявляющемся в головных болях, гиперестезии, снижении аппетита, расстройстве сна с кошмарными сновидениями, ощущениями общей слабости, вялости, разбитости; больные выглядели вялыми, были погружены в собственные переживания, безучастны к происходящему вокруг, медлительны в движениях и речи, непродуктивны на работе. У ряда больных отмечались депрессивные состояния с дисфорией, когда тоскливо-злобное настроение сочеталось с вспыльчивостью, раздражительностью, выраженной гиперестезией, взрывами гнева и агрессии. У части больных в структуре депрессии значительное место занимали фобические и ипохондрические переживания, навязчивые воспоминания и сомнения. Депрессивные состояния чаще были психогенного характера в связи с осознанием больными наличия у них тяжелого заболевания, страхом перед возможным возникновением припадков на работе, в школе, возможностью получения тяжелого увечья и совершения немотивированного действия во время пароксизмального состояния. Сама постановка диагноза эпилепсии и необходимость постоянного медикаментозного лечения, неправильное представление об эпилепсии как о неизлечимой болезни, ощущение вины перед родственниками также приводило больных к формированию у них тяжелых депрессивных состояний с суицидальными тенденциями и действиями.

Больной А. говорил, что часто испытывает пониженное настроение с тоской, тревогой, сообщал, что устал от своей болезни: «боюсь, что никогда не пройдет, становится все хуже и хуже, стал как зверь».

В отличие от эндогенных форм депрессивного синдрома у больных эпилепсией преобладающим был аффект тревоги и адинамия при меньшей очерченности тоски и идей малоценности.

В зависимости от степени выраженности депрессивной симптоматики в интериктальном (межприступном) периоде целесообразно выделить *легкой, умеренной и тяжелой* депрессии при эпилепсии.

Депрессии легкой степени характеризуются пониженным настроением с утратой интересов и способности получать удовольствие, наряду с повышенной утомляемостью, сниженной активностью. При депрессиях умеренной степени отмечается сниженное настроение с идеями ущербности, пессимистической оценкой перспектив, нарушениями сна, аппетита, затруднениями выполнять привычную работу

и, как следствие, вынужденное прекращение работы по психическому состоянию. Депрессии тяжелой степени представлены стойкими суицидальными мыслями и тенденциями, идеями самообвинения, самоуничтожения, малоценности, дисфорическими компонентами, стойким тревожным компонентом, что говорит о психотическом характере переживаний и подразумевает необходимость консультации психиатра и назначения нейролептической терапии.

В 35,6% у больных в межприступном периоде отмечались дисфорические состояния, не носящие пароксизмального характера, проявляющиеся тоскливо-депрессивным настроением, чувством тоски, тревоги, возбуждением, с напряженностью аффекта, вспыльчивостью, раздражительностью, конфликтностью, агрессивными тенденциями.

При длительном течении эпилептического процесса, наряду с аффективными нарушениями, у значительной части больных выявлялись специфические личностные особенности, что наравне с дисфорическими состояниями позволяло их квалифицировать как поведенческие расстройства. Особое внимание следует уделять отмечавшимся у обследованных больных личностным особенностям в форме застойности и полярности аффекта, выражающихся в сочетании аффективной вязкости и склонности застревать на тех или иных, особенно отрицательных, деталях, с одной стороны, и эксплозивности, аффективной взрывчатости, импульсивности – с другой. Эти особенности аффекта выражаются в таких типичных для больных эпилепсией личностных особенностях, как эгоцентризм, злопамятность, мстительность, злобность, брутальность. О. Devinsky (2007) выделяет у больных эпилепсией раздражительность, агрессивность – вспышки гнева, враждебность, подозрительность, склонность к обидчивости, вспышкам гнева, частой смене аффекта; чрезмерное морализаторство [29].

Терапия аффективных расстройств подразумевает применение широкого спектра психотропных препаратов – антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов, ведущее значение отводится антиконвульсантам, обладающим нормотимической активностью.

К нормотимикам относятся в первую очередь противосудорожные препараты: производные карбамазепина (Карбамазепин, Финлепсин, Тегретол); препараты вальпроевой кислоты (Депакин, Конвулекс); ламотриджин. Позитивные психотропные свойства карбамазепина и вальпроатов широко известны и часто используются в терапии психиатрических больных [30]. Нормотимики – это группа психотропных препаратов, основным свойством которых является способность стабилизировать настроение у психически больных, прежде всего у больных аффективными расстройствами, профилактировать (полностью предотвращать) или смягчать и укорачивать рецидивы (фазы) аффективных расстройств, тормозить прогрессирование болезни и развитие «быстрого цикла». Они обладают способностью смягчать «острые углы характера», импульсивность, дисфорию у больных с различными психическими расстройствами.

Вальпроаты (Конвулекс, Депакин) являются одними из немногих антиконвульсантов, которые имеют выраженный психотропный механизм действия: обладают нормотими-

ческой, противотревожной и антипанической активностью, что позволяет применять их при лечении и профилактике аффективных расстройств (депрессия, гневливая мания), купируют раздражительность, вспыльчивость, импульсивность, дисфорические и тревожно-депрессивные состояния, панические расстройства, широко используются как корректор личностных особенностей поведения.

Помимо эффективного подавления эпилептических припадков, вальпроаты характеризует выраженный положительный эффект в отношении психических эмоциональных и познавательных функций. Как правило, лечение сопровождается улучшением памяти, способности к операциональной деятельности, улучшением настроения, уменьшением или полным устранением психотических проявлений [31].

Согласно инструкции, Конвулекс показан к применению при эпилепсии различной этиологии – криптогенной, идиопатической и симптоматической, генерализованных и парциальных эпилептических приступах у детей и взрослых, поведенческих расстройствах, обусловленных эпилепсией, для лечения и профилактики биполярных аффективных расстройств. Особенно ценным представляются показания к назначению Конвулекса в таблетках при различных психических расстройствах, в том числе и при расстройствах поведения, связанных с эпилепсией, и для лечения и профилактики аффективных расстройств.

Механизм действия Конвулекса обусловлен ингибированием фермента GABA-трансферазы и повышением содержания GABA в ЦНС. GABA препятствует пре- и пост-синаптическим разрядам и тем самым предотвращает распространение судорожной активности в ЦНС. Поэтому Конвулекс является препаратом выбора при наличии у больных полиморфных пароксизмальных расстройств (как генерализованных, так и парциальных, включая и аффективные пароксизмы).

Особенно эффективен у обследованных больных эпилепсией был Конвулекс при наличии в клинической картине депрессивных и дисфорических состояний, а также поведенческих расстройств. Такая двойная активность Конвулекса дает возможность применять его у больных эпилепсией с психическими расстройствами для купирования психопатоподобной симптоматики. Назначение Конвулекса в таблетированной форме в дозе 1000–2000 мг в монотерапии сглаживало данные состояния на фоне стабилизации пароксизмальных расстройств. Согласно результатам проведенного исследования целесообразно назначение Конвулекса и для коррекции личностных расстройств (раздражительности, вспыльчивости, импульсивности).

Ниже приводятся несколько клинических примеров применения Конвулекса при аффективных нарушениях у пациентов с эпилепсией.

Больной С-в А.А. 1984 года рождения

Впервые обратился в Центр им. В.П. Сербского 30.06.2016 с жалобами на приступы с потерей сознания, эмоциональную лабильность.

Анамнез: родился от 3-й беременности, на 42-й неделе. В 6, 10 лет переносил травмы головы без потери сознания,

к врачам родители не обращались. В 16 лет переболел ветряной оспой, сопровождавшейся высокой температурой (до 39 °С). Через полгода внезапно потерял сознание, отмечались тонико-клонические судороги, прикус языка. Продолжительность данного состояния была 2–3 минуты, в последующем отмечался длительный сон. Неврологом по месту жительства был назначен карбамазепин 200 мг два раза в сутки. На этом фоне тонико-клонических приступов не фиксировалось. Продолжал прием карбамазепина. В 18 лет во время отдыха на юге 1 раз в неделю отмечались состояния «замирания». На ЭЭГ были выявлены общемозговые изменения в виде негрубого снижения порога судорожной активности с акцентом в лобно-височных областях. В мае 2016 г. на фоне употребления алкоголя отмечался тонико-клонический приступ с непроизвольным мочеиспусканием. Был установлен диагноз «Симптоматическая эпилепсия».

На приеме в Центре им. В.П. Сербского мать сообщила, что пациент стал в последнее время раздражительным, вспыльчивым, отмечались колебания настроения с преобладанием тревожного компонента. Был назначен Конвулекс по 500 мг 2 раза в сутки. На этом фоне тонико-клонических приступов не отмечалось, 1 раз в 2 месяца отмечались абсансы.

На приеме в мае 2017 г. состояние удовлетворительное, стал, со слов мамы, спокойнее, более упорядочен в поведении, учится в институте, общается с друзьями. В связи с наличием приступов по типу абсансов, психогенно возникающих депрессивных состояний доза Конвулекса была увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.

На приеме в октябре 2017 г. активен, спокоен, жалоб на здоровье не предъявляет, собирается жениться, за прошедший период каких-либо пароксизмальных состояний не отмечалось, свое состояние оценивает как хорошее. Рекомендовано продолжить назначенную терапию.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует адекватность назначения Конвулекса в связи с наличием у пациента симптоматической эпилепсии с генерализованными эпилептическими приступами (тонико-клоническими, абсансами), а также поведенческих расстройств, обусловленных эпилепсией (раздражительность, вспыльчивость), и депрессивных состояний с преобладанием тревожного компонента, что соответствует показаниям к назначению данного препарата.

Больная К-ва 1985 года рождения

В 2010 г. получила удар по голове, возвращаясь с учебы. Находилась в больнице с явлениями сотрясения головного мозга. Через 1,5 мес. после перенесенной черепно-мозговой травмы у больной отмечался генерализованный тонико-клонический приступ, была доставлена в институт им. Склифосовского. На ЭЭГ были выявлены выраженные общемозговые изменения в лобно-височной области справа, пароксизмальная активность в виде острых волн. В институте им. Склифосовского был назначен Ламиктал с титрованием до 100 мг 2 раза в сутки. На фоне проводимой терапии приступы продолжались с частотой 1–2 раза в месяц. В мае 2013 г. тонико-клонический приступ случился на работе. После этого стала отмечаться стойкая депрессивная

симптоматика с суицидальными мыслями, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания. Продолжала принимать Ламиктал, тонико-клонические приступы были с частотой раз в 2–3 месяца, оставалась плаксивой, несобранной, временами тревожной. Периодически отмечались дисфорические состояния с тоскливо-злым аффектом. К врачам не обращалась, продолжала работать.

По настоянию матери 14.11.2015 обратилась в Центр им. В.П. Сербского. К терапии был добавлен Конвулекс до 1500 мг/сут.

На приеме 20.11.2016 в Центре им. В.П. Сербского стала активнее, периодически работала, депрессивная симптоматика нивелировалась. Каких-либо пароксизмальных состояний не отмечалось 1 год. Находится на терапии: Ламиктал 200 мг/сут, Конвулекс 1500 мг/сут.

Проведенный анализ клинического случая позволяет говорить о необходимости назначать Конвулекс в поли-терапии. В данном случае можно говорить о благоприятном воздействии Ламиктала и Конвулекса на пароксизмальную активность и депрессивную симптоматику. При этом необходимо помнить, что вальпроевая кислота ингибирует микросомальные ферменты печени, обеспечивающие метаболизм ламотриджина, что замедляет его $T_{1/2}$ до 70 ч у взрослых и до 45–55 ч у детей и повышает концентрацию в плазме крови. Поэтому требуется тщательный клинический и лабораторный контроль.

Больной Т. 1956 года рождения

31.05.2015 обратился в Центр им. В.П. Сербского с жалобами на головные боли, головокружения, утомляемость, истощаемость.

Анамнез: 26.07.2010 на фоне гипертонической болезни, повышенных цифр АД до 200/100 мм рт. ст. появилось онемение правой стороны тела, расстройство речи. Находился на лечении в 51-й больнице Москвы в связи с инсультом. В феврале 2014 г. отмечался тонико-клонический приступ. В дальнейшем тонико-клонические припадки повторялись. Неврологом по месту жительства был назначен Ламиктал 100 мг/сут, припадки купировались, но на фоне приема Ламиктала отмечались аллергические реакции, был назначен неврологом Конвулекс 600 мг в таблетках; припадков не было.

В связи с перечисленными жалобами обследовался в Центре им. В.П. Сербского. Был оставлен Конвулекс в назначенной дозе, в связи со стойкими астеническими жалобами рекомендованы сосудистые препараты: Мексидол в/м №10. На фоне проводимой терапии состояние было удовлетворительное, приступов не отмечалось. 8.09.2014 принял две таблетки Виагры, после чего утром была серия тонико-клонических приступов, вызвана скорая помощь, приступы купированы.

При осмотре в Центре им. В.П. Сербского отмечалась выраженная тревога, пониженное настроение, идеи самообвинения. Назначен прием Феназепама в течение 2 недель. Рекомендовано увеличить дозу Конвулекса до 1000 мг/сут.

В сентябре 2016 г. состояние удовлетворительное, приступов не зафиксировано.

В настоящее время находится на амбулаторном лечении в Центре им. В.П. Сербского на терапии:

Конвулекс 1000 мг. Пароксизмальная активность на ЭЭГ отсутствует. За прошедший период каких-либо пароксизмальных состояний не отмечалось, работает, проживает с женой, 3-летним сыном, занимается его воспитанием, придерживается прежней терапии.

Анализ представленного случая позволяет говорить о возникновении у больного после перенесенного инсульта симптоматической эпилепсии. Назначение в данном случае Конвулекса при наличии у больного генерализованных тонико-клонических судорог представляется адекватным.

Таким образом, представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют активность Конвулекса при симптоматических формах эпилепсий, наличии в клинической картине заболевания генерализованных тонико-клонических приступов, а также поведенческих и тревожно-депрессивных расстройств, что позволяет говорить о необходимости назначения данного препарата не только при различных приступах, но и при преобладании в клинической картине эпилептической болезни, свойственных данному заболеванию психопатологических расстройств.

Карбамазепин (Финлепсин, Тегретол) применяется при аффективных пароксизмах (аффекты тревоги, страха, идеаторные припадки с устрашающими образами восприятия).

Антипсихотическое действие препарата используется в основном при маниакальных и депрессивных состояниях, при терапии тревожных и ипохондрических депрессий. Тимолептический эффект проявляется в повышении психической активности, улучшении настроения, смягчении дисфорий.

Ламотриджин тормозит обратный захват серотонина, что сближает его с антидепрессантами. Обладая нормотимическим свойством, данный препарат применяется только при депрессивных состояниях (повышает настроение, корректирует поведение), в основном при тревожных состояниях. Имеет антисуицидальное свойство, используется для профилактики риска суицидального поведения.

Из-за стигматизации больных эпилепсией, а также из-за убежденности и врачей, и самих пациентов в «естественности» депрессии для пациентов с эпилепсией около $\frac{2}{3}$ больных депрессией не получают адекватной помощи, в том числе лечения антидепрессантами [32].

К препаратам выбора при лечении интериктальных аффективных расстройств относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и антидепрессанты двойного типа действия (СИОЗСН), которые в отличие от гетероциклических антидепрессантов обладают хорошей переносимостью и достаточно безопасны в больших дозировках [32–35]. Преимущества СИОЗС в эпилептологии обеспечивают следующие характеристики: низкий проконвульсивный эффект; отсутствие фатальных последствий передозировки; благоприятный профиль переносимости; минимум фармакокинетического взаимодействия с антиконвульсантами. В целом все СИОЗС достаточно безопасны в отношении индукции припадков.

СИОЗС более безопасны, чем трициклические антидепрессанты, в первую очередь за счет редукции антихолинергического эффекта и отсутствия воздействия на натриевые каналы, даже в токсических дозах [34].

СИОЗС, отличающиеся минимальным потенциальным взаимодействием (эсциталопрам, циталопрам, сертралин), – это идеальные препараты для начала терапии депрессии. Эсциталопрам метаболизируется через CYP2C, благодаря чему не обладает ни индукционным, ни ингибиторным профилем по отношению к противоэпилептической терапии [36].

Пароксетин оказывает тимоаналептическое и анксиолитическое действие при достаточно отчетливом стимулирующем эффекте; купирует тревожные состояния, суицидальные мысли, улучшает сон, не вызывая дневной сонливости или заторможенности. При сочетанном применении с препаратами, индуцирующими метаболизм ферментов (карбамазепин, вальпроаты), не требуется изменения начальных доз пароксетина.

Циталопрам имеет тимоаналептическое действие со стимулирующим компонентом. Применяется при тревожных состояниях, фобиях, дисфориях. Эффективен у больных пожилого и старческого возраста – улучшает настроение, работоспособность, интеллектуальные функции. Кроме того, циталопрам продемонстрировал также и антиконвульсивный эффект [37].

Сертралин обладает тимоаналептическим действием со слабым стимулирующим компонентом. Показан при тревожных депрессиях, нарушениях сна.

Флувоксамин показан при тревожных и тоскливых депрессиях.

С осторожностью назначают больным с судорожными припадками в анамнезе дулоксетин, милнаципран, миртазапин, ребоксетин. При развитии припадков лечение указанными антидепрессантами следует прекратить. Ферментиндуцирующие антиконвульсанты, в частности карбамазепин, снижают концентрацию в крови трициклических, а также антидепрессантов (миансерин, бупропион, пароксетин, циталопрам) иных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аффективные нарушения различной степени выраженности являются ведущими психическими расстройствами при эпилепсии, представлены широким спектром психопатологических состояний с преобладанием депрессивных и дисфорических состояний как пароксизмального, так и непароксизмального характера. Терапия аффективных расстройств подразумевает применение в первую очередь антиконвульсантов, обладающих нормотимической активностью. При наличии средней и тяжелой депрессии целесообразно присоединение антидепрессантов и – в ряде случаев – нейролептиков для купирования психотической симптоматики.



ЛИТЕРАТУРА

- Blumer D. Epilepsy and suicide: a neuropsychiatric analysis. *The neuropsychiatry of epilepsy*, 2002: 107–116.
- Kanner AM. Do epilepsy and psychiatric disorders share common pathogenic mechanisms? A look at depression and epilepsy. *Clinical Neuroscience Research*, 2004, 4: 31–37.
- Kanner AM. Corrigendum to Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 32: 170.
- Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: a still open debate. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 2013, 13(6): 355.
- Phabphal K, Sattawatcharawanich S, Sathirapunya P, Limapichart K. Anxiety and depression in Thai epileptic patients. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2007, 90(10): 2010–5.
- Mazarati A, Siddarth P, Baldwin RA, Shin D, Caplan R, Sankar R. Depression after status epilepticus: behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain*, 2008, 131(8): 2071–83.
- Thapar A, Kerr M, Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1): 134–40.
- Mehndiratta P, Sajatovic M. Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(1): 36–40.
- Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia*, 2013, 54.
- Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(4): 501–39.
- Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr*, 2006, 6(5): 141–6.
- Fisher PL, Noble AJ. Anxiety and depression in people with epilepsy. *The contribution of meta-cognitive beliefs*, 2017, 50: 153–159.
- Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure*, 2017, 49: 79–82.
- Fisher PL, Noble AJ. Anxiety and depression in people with epilepsy. *The contribution of meta-cognitive beliefs*, 2017 Aug, 50: 153–159.
- Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia*, 2013, 54: 3–12.
- Johannessen SI, Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures: an update on drug treatment. *Drugs*, 2006, 66(13): 1701–25.
- Wiglus MS, Cubala WJ, Gatuszko-Wegielnik M, Jakuszkowiak-Wojten K, Landowski J. Mood disorders in epilepsy - diagnostic and methodological considerations. *Psychiatr Danub*, 2012 Sep, 24: 44–50.
- Andrade-Machado R, Ochoa-Urrea M, Garcia-Espinosa A. Suicidal risk, affective dysphoric disorders, and quality-of-life perception in patients with focal refractory epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 2015, 45: 254–260.
- Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimadaglia L, Barbagli D, Cantello R, Monaco F, Schmitz B. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1139–1145.
- Beletsky V, Mirsattari SM. Epilepsy, Mental Health Disorder, or Both? *Epilepsy Res Treat*, 2012, 2012: 163731.
- Andrade-Machado R, Ochoa-Urrea M, Garcia-Espinosa A, Benjumea-Cuartas V, Santos-Santos A. Suicidal risk, affective dysphoric disorders, and quality-of-life perception in patients with focal refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 254–260.
- De Lima C, de Lira CA, Arida RM, Andersen ML, Matos G, de Figueiredo Ferreira Guilhoto LM et al. Association between leisure time, physical activity, and mood disorder levels in individuals with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(1): 47–51.
- Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, Gatzonis SS, Fountoulakis KN, Siatouni A et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann. Gen. Psychiatry*, 2007, 6: 28.
- Ribot R, Ouyang B, Kanner AM. The impact of anti-depressants on seizure frequency and depressive and anxiety disorders of patients with epilepsy: Is it worth investigating? *Epilepsy Behav*, 2017 May, 70.
- Mazarati A et al. Depression after status epilepticus: behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Bain*, 2008, 131: 2071–2083.
- Kanner AM. Mood disorder and epilepsy and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2008, 10: 39–45.
- Koh S, Magid R, Chung H, Stine CD, Wilson DN. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(1): 26–31.
- Wolf P. Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation. Kohlhammer, Stuttgart, 2003. 394 p.
- Devinsky O. Is Behavior in Temporal Lobe Epilepsy Different than in Other Epilepsies? The Jury Is Out. *Epilepsy Curr*, 2007, 7(4): 95–96.
- Dudra-Jastrzebska M et al. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacological reports*, 2007, 59: 369–378.
- Зенков Л.Р. Фармакологическое лечение эпилепсии. *РМЖ*, 2000, 10: 411–7.
- Loring DW, Meador KJ. Cognitive and Behavioral Effects of Epilepsy Treatment. *Epilepsia*, 2001, 42: 24–32.
- Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia*, 2013, 54: 3–12.
- Mula M, Trimble MR. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic and antidepressant drugs. *World J. Biological Psychiatry*, 2003, 4: 21–24.
- Kanner AM, Ribot R. Depression. In: Neuropsychiatric symptoms of Epilepsy Mula M. Editor. Springer International Publishing Switzerland. 2016: 25–41.
- Yilmaz Z, Ceschi A, Rauber-Luthy C et al. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2010, 148: 207–212.
- Specchio LM, Ludice A, Specchio N. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin. Neuropharmacol.*, 2004, 27: 133–136.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Обследованы 2 431 больных с синдромом диабетической стопы (СДС), находившихся на стационарном лечении в отделениях гнойной хирургии 6 крупных клиник г. Челябинска. Большинство пациентов с СДС страдали сахарным диабетом 2-го типа (87,8%). Большая часть (69,4%) больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС находилась в возрасте старше 60 лет (среди мужчин – 55,1%; среди женщин – 76,4%).

По характеру и основной причине развития гнойно-некротических процессов, наблюдаемых при различных формах СДС, они подразделялись на преимущественно ишемические (гангрены, критическая ишемия), преимущественно нейропатические (язвы давления, остеомиелит) и преимущественно нагноительные (гнойные раны, абсцессы, флегмоны). При нейропатической форме язвы давления и хронические остеомиелитические поражения стопы (44,6%) встречаются чаще, чем при ишемической форме (5,7%; $p < 0,01$) и при смешанной форме (18,8%; $p < 0,05$).

С учетом патогенетической гетерогенности СДС рекомендуется мультидисциплинарное ведение пациентов, индивидуальная программа амбулаторного ведения каждого больного, в т. ч. для профилактики возникновения гнойно-некротических осложнений: протокол ведения больного, применение адекватного комплекса лекарственных препаратов в соответствии с синдромальной моделью, включающего препараты тиоктовой кислоты, витамины С, Е, группы В, препараты, влияющие на эндотелий микрососудов и реологию крови, – ангиотропная терапия (сулодексид, алпростадил, гепарин, аспирин).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, синдром диабетической стопы, альфа-липоевая (тиоктовая) кислота.

G.N. BELSKAYA, MD, Prof., D.A. SERGIENKO, Yu.I. PAVLOV, MD, Prof., I.V. KROCHEK, MD, Prof.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

A total of 2,431 patients with diabetic foot syndrome (DFS) who underwent inpatient treatment in the purulent surgery units of 6 large hospitals in Chelyabinsk were examined. Most patients with DFS suffered from type 2 diabetes (87,8%).

Most (69,4%) of patients with purulent necrotic complications of DFS were over 60 years old (55,1% among men and 76,4% among women).

The complications were subdivided into predominantly ischemic (gangrene, critical ischemia), predominantly neuropathic (pressure ulcers, osteomyelitis) and predominantly suppurative (purulent wounds, abscesses, phlegmon) according to the nature and the underlying cause for the development of purulent necrotic processes observed in various forms of DFS. The diabetic patients with neuropathy of the feet had pressure ulcers and chronic osteomyelitis lesions of the foot (44,6%) more often than those with ischemia (5,7%, $p < 0,01$) and the mixed form of complications (18,8%, $p < 0,05$).

Given the pathogenetic heterogeneity of the DFS, it is recommended to provide multidisciplinary management of patients, an individual program of outpatient management of each patient including for the purposes of preventing the development of purulent-necrotic complications: the patient management protocol, the use of adequate combination drug therapy in accordance with the syndromic model, including thioctic acid derivatives, vitamins C, E, group B, drugs acting on the endothelial surface of microvessels and blood rheology i.e. angiotropic therapy (sulodexide, alprostadil, heparin, aspirin).

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic foot syndrome, alpha-lipoic (thioctic) acid.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди больных сахарным диабетом наблюдается рост численности пациентов пожилого и старческого возраста, что приводит к ежегодному увеличению числа больных с так называемыми поздними осложнениями диабета [6, 24]. Одним из таких осложнений, наряду с ретинопатией и нефропатией, является синдром диабетической стопы (СДС). Диабетическая стопа как самостоятельное осложнение сахарного диабета выделена в Докладе исследовательской группы ВОЗ в Женеве в 1987 г.

По данным Международной федерации диабета (2001), около 10% национальных фондов здравоохране-

ния расходуется на лечение сахарного диабета и его осложнений. Клинико-экономические исследования показывают, что СДС вносит наибольший вклад в экономический ущерб обществу, наносимый осложнениями диабета [2, 19].

Синдром диабетической стопы является гетерогенной патологией. Главными патогенетическими факторами, приводящими к поражению стоп при сахарном диабете, являются периферическая нейропатия и поражение магистральных артерий нижних конечностей, на фоне которых развивается инфекция [3]. В материалах Международного симпозиума по диабетической стопе (1999), в зависимости от преобладания того или иного

патогенетического фактора, выделяют нейропатическую, ишемическую или смешанную (нейроишемическую) форму СДС. Классификация СДС, предложенная И.В. Гурьевой (2001), также основана на гетерогенности причин развития синдрома диабетической стопы, при этом автор считает, что нейропатия играет ведущую роль в патогенезе, и выделяет следующие формы СДС: нейропатическую, нейроостеоартропатическую, нейроишемическую. Таким образом, в основе большинства используемых классификаций СДС лежит деление по патогенетическому принципу [15].

В настоящее время патогенез диабетической нейропатии сводится к двум основным теориям – сосудистой и метаболической [18, 23]. По мнению Goldenberg S. et al. (1959), развитие микроангиопатии связано с накоплением в сосудистой стенке Ras-положительных веществ, липопротеидов низкой плотности, а также с увеличением образования свободных радикалов, активизацией процессов перекисного окисления липидов, угнетением синтеза простагличина. Снижение эндоневрального кровотока приводит к кислородному и энергетическому голоданию нервной ткани.

Важная роль в развитии диабетической нейропатии принадлежит также нарушению метаболизма. На фоне дефицита инсулина активизируется полиоловый шунт [11, 12], действующий только в период гипергликемии [12, 14]. В леммоцитах (шванновские клетки) резко возрастает синтез сорбитола из глюкозы, что приводит к ряду побочных метаболических эффектов. В конечном итоге это приводит к прекращению передачи нервных импульсов и демиелинизации нервных волокон, поражению аксонов. Характерное для СД поражение *vasa nervorum* проявляется, прежде всего, пролиферацией и гипертрофией эндотелиальных клеток, удвоением базальной мембраны капилляров, увеличением числа заступающих капилляров, гиперагрегацией форменных элементов крови и отложений коллагена в просвете капиллярного русла [8]. У больных с диабетической нейропатией отмечается сниженная резистентность капилляров стоп к разрывам. Образующиеся при этом микрогеморрагии, по мнению авторов, играют важную роль в патогенезе развития язв [12].

Автономная периферическая нейропатия вызывает денервацию апокриновых телец и микроциркуляторного русла, что проявляется нарушением потоотделения и развитием гиперкератоза [11, 12]. Денервация симпатических и парасимпатических волокон в сочетании с нарушением капиллярного кровотока сопровождается артериоло-венулярным шунтированием и усилением периферического и костного кровообращения, что приводит к деминерализации костей, повышению активности остеокластов и способствует возникновению микротрабекулярных переломов костей стопы [12, 14]. Диабетическая сенсорно-моторная нейропатия вызывает слабость мышц стопы, снижение кожной чувствительности, что приводит к опусканию свода, развитию «когтевидных», «молоткообразных» деформаций пальцев, к подвывихам в плюснефаланговых суставах, повышению плантарного давления. В зонах наибольшего давления, преимущественно в проекции головок плюсне-

вых костей и на 1, 2, 5 пальцах, наблюдается поражение тканей (мозоли, геморрагии в области гиперкератоза, повреждения кожи) и образование язв [21].

Одним из проявлений нейропатической формы СДС является поражение костных структур стопы различной степени выраженности. Диабетическая остеоартропатия представляет собой асептический остеолит, нередко ставит хирурга перед сложным диагностическим и тактическим выбором: оперировать или не оперировать [12].

Крайняя степень диабетической остеоартропатии, так называемая стопа Шарко, формируется вследствие усиления артериального кровотока в стопах, эффекта «ауто-симпатэктомии», характерного для периферической и автономной нейропатии [12, 20].

Выбор тактики медикаментозного и хирургического лечения и оценка их результатов должна строиться с учетом патогенетической гетерогенности различных форм СДС. В этой связи особую актуальность приобретает проблема ранней диагностики патогенетической формы СДС [3]. При оценке неврологического статуса и отечественные, и зарубежные исследователи используют определение болевой, температурной и проприоцептивной чувствительности. Наиболее ранним диагностическим признаком дистальной нейропатии считается снижение порога вибрационной чувствительности. Характерной особенностью течения атеросклероза у больных сахарным диабетом является снижение выраженности болевого ишемического синдрома вследствие развившейся сенсорной или сенсорно-моторной нейропатии [1, 4].

Профилактика и лечение осложнений СДС должны быть системными. Мировая практика давно определила мультидисциплинарный подход к решению проблем больных сахарным диабетом как наиболее эффективный [22].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу работы положено комплексное 8-летнее исследование 2 431 больных с синдромом диабетической стопы (СДС), находившихся на стационарном лечении в отделениях гнойной хирургии 6 крупных клиник г. Челябинска. Большинство пациентов с СДС – это больные с сахарным диабетом 2-го типа (87,8%), протекающим со средней и тяжелой степенью тяжести (98,2%) и признаками субкомпенсации и декомпенсации сахарного диабета (87,2%), что в значительной мере ухудшает прогноз заболевания. У 98,0% пациентов выявлены те или иные сопутствующие заболевания, при этом чаще всего выявляли патологию сердечно-сосудистой системы: гипертоническую болезнь – 67,7%; ИБС – 56,7%, последствия перенесенного инсульта – 41,7%, диабетическую ретинопатию – у 35,2%, нефропатию – у 32,6% больных. Нарушения васкуляризации и иннервации при сахарном диабете являются благоприятным фоном для развития онихоматии и микозов кожи стоп, которые обнаружены у 32,4% больных. У 10,4% обследованных больных выявлено ожирение той или иной степени.

Среди пациентов с гнойно-некротическими заболеваниями стоп у 56,7% отмечалось сочетание 2 или 3 сопутствующих заболеваний. Сочетанная патология на фоне

сахарного диабета провоцирует развитие синдрома взаимного отягощения и предопределяет необходимость проведения длительной, многокомпонентной медикаментозной терапии (вынужденная полипрагмазия). Большая часть (69,4%) больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС находились в возрасте старше 60 лет (среди мужчин – 55,1%; среди женщин – 76,4%).

Всем наблюдаемым пациентам проводили неврологическое исследование с определением тактильной, вибрационной, проприоцептивной, температурной чувствительности, а также уровня сухожильных рефлексов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что 82,1% пациентов с гнойно-некротическими проявлениями СДС ограничены в возможности передвижения. В соответствии с общей классификацией ограничений жизнедеятельности, разработанной в Центральном научно-исследовательском институте экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов в 1997 г., степень ограничения мобильности у больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС распределялась следующим образом: ограничения передвижения 1-й степени (способность к самостоятельному передвижению при более длительной затрате времени, дробности выполнения и сокращения расстояния) выявлены у 47,4% респондентов; ограничения передвижения 2-й степени (способность к самостоятельному передвижению с использованием вспомогательных средств (трость, ходунки, костыли, кресло-коляска, ортез, протез) и (или) с помощью других лиц) – у 11,9%; ограничения передвижения 3-й степени (неспособность к самостоятельному передвижению и полная зависимость от других лиц) – у 40,7% респондентов.

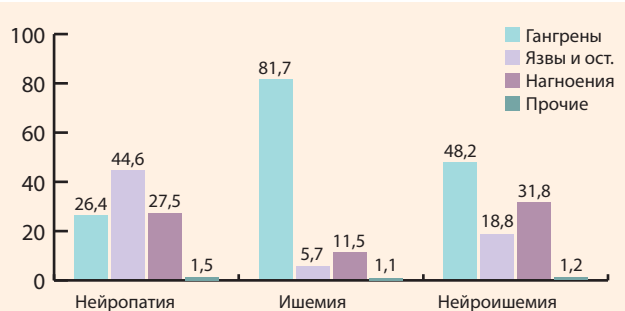
Характер гнойно-некротических осложнений СДС весьма разнообразный и во многом определяется формой СДС. Анализ выраженности язвенно-некротического процесса выявил, что при нейропатической форме СДС наиболее часто (32,7%) регистрируются глубокие гнойные язвы без вовлечения костей (Wagner – 2 ст.) и глубокие гнойные язвы, дном которых является подлежащая кость (Wagner – 3 ст.) (28,8%).

Ишемическая форма СДС наиболее часто (43,8%) проявлялась наличием ограниченной гангрены пальцев стопы (Wagner – 4 ст.) или проксимальных ее отделов (Wagner – 5 ст.) – 31,7%. Для нейроишемической формы также типично наличие ограниченной гангрены пальцев стопы (Wagner – 4 ст.) – 37,2%. Более поверхностные изъязвления без признаков воспаления окружающих тканей (Wagner – 1 ст.) выявлены лишь у 4,8%. Чаще всего страдают 1 и 2 пальцы, что связано, как правило, со сдавливанием их обувью и развитием ишемического некроза или язвы давления. Развитие гангрены пальцев при нейропатической форме, на наш взгляд, обусловлено: 1) анатомическими особенностями кровоснабжения пальцев (феномен «концевых артерий» [12]); 2) нарушениями микроциркуляции в мягких тканях (диабетическая микроангиопатия), усугубляющимися при развитии гнойно-воспалительного процесса, что обусловлено тромбозом пальцевых артерий

за счет перифокального воспалительного отека пальцев и так называемым compartment-синдромом, в основе которого также лежит отек в замкнутом подошвенном клетчаточном пространстве [13]. Другой особенностью периферической нейропатии является скоротечное бессимптомное развитие гнойного процесса при незначительных травмах, потертостях и ушибах, имеющих тенденцию к распространению в проксимальном направлении по клетчаточным пространствам и сухожильным влагалищам с формированием флегмоны стопы и голени.

По характеру и основной причине развития гнойно-некротических процессов, наблюдаемых при различных формах СДС, их можно подразделить на преимущественно ишемические поражения (гангрены, критическая ишемия), преимущественно нейропатические поражения (язвы давления, остеомиелит) и преимущественно нагноительные процессы (гнойные раны, абсцессы, флегмоны) (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение по основным типам гнойно-некротических осложнений в зависимости от формы СДС (%)



Полученные данные свидетельствуют, что при нейропатической форме язвы давления и хронические остеомиелитические поражения фаланг пальцев и других костей стопы (44,6%) встречаются чаще, чем при ишемической – 5,7% ($p < 0,01$) и при смешанной – 18,8% ($p < 0,05$).

Проведена инфракрасная термометрия нижних конечностей у 57 пациентов с СДС. Из них у 18 выявлена нейропатическая форма СДС, у 27 больных – ишемическая форма и у 12 больных – смешанная форма заболевания. Для оценки полученных данных использовали не абсолютные значения температур в каждой конкретной точке, а относительный термографический коэффициент ($ОТК_{\text{п/о}}$) [10]. Суть метода заключалась в следующем: после адаптации пациента к температуре помещения (22–24 °C) регистрировали инфракрасное излучение грудной клетки, обеих голеней спереди и стоп с тыльной и подошвенной поверхностей.

Относительный термографический коэффициент ($ОТК_{\text{п/о}}$) вычислялся как отношение средней температуры исследуемой области к средней температуре в области грудины.

Анализ термограмм показал, что ухудшение кровообращения характеризовалось снижением интенсивности инфракрасного излучения конечностей. Для больных с ишемической и смешанной формами СДС был характерен «ампутационный» тип термограмм, что связано со

снижением температуры дистальных отделов на фоне ишемии. Для диабетической нейропатии характерен симптом «горячих стоп». В группе больных с нейропатической формой СДС отмечался рост температуры конечности по направлению от верхней трети голени дистально, с максимальным приростом температуры на стопе. Такая динамика может быть объяснена проявлением автономной нейропатии и связана с паралитическим расширением шунтов между артериолами и венами, со значительным ускорением кровотока в них.

В группе больных с ишемической формой заболевания отмечалось падение $ОТК_{\text{д.о}}$ начиная от средней трети голени и далее дистально, что объясняется, прежде всего, декомпенсацией кровотока в дистальных отделах конечности. На уровне дистального отдела стопы уровень $ОТК_{\text{д.о}}$ у больных с ишемической формой СДС был достоверно ниже, чем при нейропатии ($p < 0,05$).

В группе больных с нейроишемической формой заболевания отмечался относительно стабильный уровень $ОТК_{\text{д.о}}$ по всем обследуемым зонам, с тенденцией к снижению в дистальной части стопы и на подошве, что можно объяснить нивелирующим влиянием ишемии и нейропатии на гемодинамику в конечности.

При СДС, особенно при нейропатии, отмечалось снижение чувствительности в стопах, нарушение нервной регуляции в системе микроциркуляторного кровотока. Вследствие этого гнойно-некротические процессы развиваются бессимптомно и имеют тенденцию к скоротечному распространению в проксимальном направлении по клетчаточным пространствам и сухожильным влагалищам с формированием флегмон стопы и голени. Метод термографии позволяет выявить «горячие» участки воспаления на доклинической стадии и обеспечивает более раннюю диагностику распространения гнойно-воспалительного процесса.

При нейропатической форме СДС рентгенологическая картина проявлялась остеопорозом, дефрагментацией и остеолизом в сочетании с периостальными реакциями (рис. 2). При ишемической и нейроишемической формах СДС часто рентгенологически определялся артериосклероз.

Морфологическая картина гнойной раны изучена у 37 больных с нейропатической формой СДС; 24 пациентов – с ишемической формой СДС, 19 больных – со смешанной формой и 24 больных – с обычными гнойными ранами без СДС.

Для нейропатической формы СДС характерны гиперкератоз, нарушения микроциркуляторного русла в виде продуктивного воспалительного процесса и склероза капилляров и артериол. Особенно выраженные различия регистрируются при исследовании нервов пораженных конечностей. Так, при нейропатической форме, по сравнению с ишемической и смешанной формами, доминирует дегенерация нервных терминалей, склероз *vasa nervorum*, что проявляется узурацией костных балок, резорбцией кости, усилением степени базофильной окраски стенки костного сосуда и костных балок, что указывает на большое значение в патогенезе нейропатической формы СДС: диабетической микроангиопатии, нарушений иннервации тканей и перестройки костной структуры. Относительно небольшие изменения в периферических тканях при ишемической форме свидетельствуют о том, что нарушение кровообращения в тканях стопы при этой форме СДС обусловлено окклюзией проксимальных отделов артериального русла на уровне голени и бедра. При смешанной форме СДС наблюдаются морфологические изменения, характерные как для нейропатической, так и для ишемической формы СДС.

Таким образом, дифференциация форм СДС обеспечивается диагностическим комплексом, включающим общеклинические физикальные методы (жалобы, данные осмотра и пальпации, определение пульсации артерий, исследование характера и распространенности гнойно-некротического процесса), инструментальное исследование магистрального и капиллярного кровотока нижних конечностей (ультразвуковое дуплексное сканирование, лазерная доплеровская флоуметрия, инфракрасная термография, транскутанная оксигенометрия), рентгенографию с определением деформаций анатомической структуры пальцев и свода стопы, гистоморфологическое исследование раны и ампутированных сегментов конечности.

Проведенное нами исследование подтверждает патогенетическую гетерогенность нейропатической, ишемической и смешанной форм СДС, что требует дифференциации лечебной стратегии [7, 12].

При анализе историй болезни и амбулаторных карт пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС в специализированных центрах лечения осложнений сахарного диабета и неспециализированных общехирургических лечебных учреждениях нами выявлены значительные различия по объему консультативной помощи, которые, безусловно, влияли на результаты лечения (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, объем консультативной помощи данной категории пациентов в специализированных центрах, где значительно легче организовать все необходимые для успешного лечения консультации, значительно больше, чем это можно увидеть в общехирургических отделениях.

Рисунок 2. Рентгенограммы больной П. 67 лет с нейропатической формой СДС и язвами давления на подошвенной поверхности правой стопы



Исходя из нашего опыта лечения пациентов с различными формами СДС, становится понятным необходимость междисциплинарного подхода к решению данной проблемы и создания специализированных центров лечения СДС. Организационно-специализированные центры по оказанию помощи пациентам с СДС отличаются тем, что в своей основе они представляют собой подразделение, включающее кабинет диабетолога, школу для больных сахарным диабетом, профильные койки в гнойном хирургическом отделении и амбулаторный кабинет диабетической стопы с организованной системой междисциплинарного диспансерного наблюдения (специалист-подиатр, диабетолог, невролог, ангиохирург, окулист и медицинские сестры) и обучения больных.

В зависимости от клинических проявлений СДС, результатов инструментального исследования и других факторов рекомендуется индивидуальная программа амбулаторного ведения каждого пациента, что будет лучшей профилактикой возникновения гнойно-некротических осложнений СДС в виде плана или протокола ведения больного, применения адекватного комплекса лекарственных препаратов в соответствии с синдромальной моделью (табл. 2).

В специализированных отделениях, с учетом патогенетической гетерогенности СДС, медикаментозное лечение проводилось в соответствии с формой СДС, на основе научно обоснованных рекомендаций.

У больных с нейропатической формой СДС в комплекс лечения включали:

1. Коррекцию уровня гликемии.
2. Антибактериальную терапию.
3. Препараты тиоктовой (α -липоевой) кислоты.
4. Витамины С, Е, группы В.
5. Препараты, влияющие на эндотелий микрососудов (vasa nervorum) и реологию крови, – ангиотропная терапия (сулодексид, алпростадил, гепарин, аспирин, тиклид).

У больных с ишемической формой СДС в комплекс лечения включали:

1. Коррекцию уровня гликемии.
2. Антибактериальную терапию.
3. Ангиотропную терапию (сулодексид, алпростадил, гепарин, аспирин, тиклид).
4. Витамины С, Е, группы В.

Таблица 1. Объем консультативной помощи (%)

Специалисты	Специализированные учреждения	Неспециализированные учреждения
Терапевт	88,61	76,49
Эндокринолог	61,83	26,11
Ангиохирург	33,9	3,19
Невролог	13,68	5,91
Окулист	8,76	5,13
Отоларинголог	2,92	1,99
Дерматолог (миколог)	1,2	0,21

Таблица 2. Компоненты индивидуальной программы амбулаторного ведения и профилактики гнойно-некротических осложнений

Факторы риска развития ГНО	Мероприятия программы ведения
Сенсомоторная нейропатия	Препараты α -липоевой (тиоктовой) кислоты, нейротропные витамины, обучение в «Школе сахарного диабета», подбор и модификация обуви, стельки
Нейропатическая деформация стопы	Препараты α -липоевой (тиоктовой) кислоты, ортопедическая обувь, стельки, ортезирование, костыли, иммобилизация, обучение в «Школе сахарного диабета»
Гиперкератоз, каллусы, неинфицированные трещины	Обработка скалером, иссечение каллусов скальпелем, лазером, радионожом, обучение в «Школе сахарного диабета», подбор и модификация обуви, стельки
Хроническая ишемия стопы	Базовые курсы терапии: коррекция гиперлипидемии, антиагреганты, антиоксиданты, простагландины, сулодексид, обучение в «Школе сахарного диабета», стельки
Ампутация в анамнезе	Ортопедическая обувь, протезирование, подбор и модификация обуви, стельки
Язва в анамнезе	Подбор и модификация обуви, стельки
Язва 1–2 ст. (Wagner), гранулирующая рана	Хирургическая обработка, иссечение каллезных краев язвы, ультразвуковая обработка, современные перевязочные средства, подбор и модификация обуви, стельки, костыли, иммобилизация, индивидуальные разгрузочные повязки (cast), антибиотики (по показаниям)
Ожирение	Обучение в «Школе сахарного диабета», подиатрический уход на дому, коррекция липидного обмена, диетотерапия, патронаж, подбор и модификация обуви, стельки
Слепота	Обучение на дому, подиатрический уход на дому, патронаж
Одиночество, неполная семья, плохие материально-бытовые условия	Обучение в «Школе сахарного диабета», психологическая адаптация и мотивация к соответствующему образу жизни, привлечение социальных служб, волонтеров, общественных организаций
Низкая комплаентность, курение	Обучение в «Школе сахарного диабета», психологическая мотивация к изменению образа жизни
Пожилой возраст и мнестические нарушения	Поддиатрический уход, гериатрический уход, индивидуальное обучение, привлечение социальных служб, волонтеров, общественных организаций
Ограничение мобильности	Обучение на дому, подиатрический уход на дому, патронаж, привлечение социальных служб, волонтеров, общественных организаций
Эпизоды гипо- и гипергликемии	Контроль гликемии, коррекция сахароснижающей терапии

У больных с нейроишемической формой СДС в комплекс лечения включали:

1. Коррекцию уровня гликемии.
2. Антибактериальную терапию.
3. Ангиотропную терапию (сулодексид, алпростадил, гепарин, аспирин, тиклид).
4. Препараты тиоктовой (α -липоевой) кислоты.
5. Витамины С, Е, витамины группы В.

Как показали наши исследования, больные с гнойно-некротическими осложнениями СДС имеют, помимо сахарного диабета, еще ряд сопутствующих заболеваний и осложнений, поэтому лечение этой категории пациентов обязательно должно быть комплексным. Полиморбидность предопределяет необходимость проведения длительной, многокомпонентной медикаментозной терапии (вынужденная полипрагмазия).

Так, из общего числа препаратов, используемых при лечении больных обеих групп, 55,1% предназначены для лечения сопутствующей патологии, что отражает роль полиморбидности в объеме клинических проявлений и ее значимость во влиянии на исходы заболевания.

Анализ типичной практики стационарного лечения больных СДС показал, что лекарственная терапия характеризовалась большим разнообразием. Полный список лекарственных препаратов, применявшихся в этой группе больных, составил 138 наименований. Больным назначалось от 1 до 23 лекарственных средств (в среднем – $11,2 \pm 3,1$). По мнению экспертов, у 11,4% пациентов медикаментозная терапия расценивалась как полипрагмазия. Медикаментозная терапия гнойно-некротических осложнений СДС в большинстве неспециализированных лечебных учреждений была рутинной, недифференцированной по формам СДС и отражала тактические установки, эмпирически сложившиеся много лет назад.

Выбор препарата должен быть продиктован патогенетической обоснованностью с учетом доказательности эффективности и безопасности, доступности.

К числу патогенетически оправданных методов фармакотерапии расстройств тканевого метаболизма при сахарном диабете относится коррекция энергодиффицита. Такая терапия может и должна проводиться длительными курсами антиоксидантов. Антиоксиданты (в составе комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений) оказывают протективное действие, ограничивая интенсивность перекисного окисления липидов. Среди эффективных антиоксидантных средств – α -липоевая (тиоктовая) кислота. Благодаря своей дитиоловой природе она препятствует активации окислительного стресса. Кроме того, α -липоевая (тиоктовая) кислота увеличивает чувствительность тканей к инсулину, что в ряде случаев сопровождается снижением концентрации глюкозы в крови [11].

В нашей практике, в соответствии с результатами многочисленных исследований при осложнениях сахарного диабета и имеющимися клиническими рекомендациями, мы назначаем терапию α -липоевой кислотой (тиоктовой) начиная с внутривенных инфузий, далее переходя на пероральную форму. Оптимальная схема

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

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

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



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. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диспепсия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, 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. Testfaye 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., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II 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.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, 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>

RU_BER_06_2017. Одобрено 22.12.2017.
Действителен до 12.2019



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

лечения: внутривенное капельное введение раствора в течение 2 недель с последующим приемом 600 мг/сут перорально (один раз в сутки натощак за 30–40 минут до еды) в течение 1–2 месяцев [7, 16]. На сегодняшний день в медицинской практике применяются различные препараты α -липоевой (тиоктовой) кислоты, различающиеся количеством активного вещества и формами выпуска.

Основываясь на десятилетнем опыте работы, а также на проведенном наблюдательном исследовании, мы считаем необходимым включение препаратов α -липоевой кислоты в алгоритм ведения пациентов с нейропатическим и нейроишемическим компонентом синдрома диабетической стопы. Применение этого препарата в лечении данной категории больных позволило уменьшить проявления нейропатии, способствовало восстановлению некоторых видов чувствительности и ускорило заживление язвенных дефектов, что, безусловно, сокращало длительность стационарного и амбулаторного лечения.

Препарат применялся по стандартной методике: внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты 300 мг на 250 мл физраствора 2 раза в сутки в течение 2 недель. В последующем переводили пациентов на таблетированные формы (600 мг/сут в течение 4 недель).

В исследование включены 87 пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, которым назначался указанный курс лечения с применением α -липоевой кислоты (Берлитион® 300) – основная группа. Из них у 37 установлена нейропатическая форма СДС; у 29 – смешанная форма и у 21 пациента – ишемическая форма СДС. В группу контроля включи-

ли 24 больных с обычными гнойными ранами без СДС. Пациенты обеих групп получали идентичную терапию и различались только тем, что в комплексе лечения больных основной группы применялся препарат тиоктовой кислоты (Берлитион® 300).

Нами отмечено значительное сокращение сроков течения фаз раневого процесса у пациентов основной группы. Так, у больных с нейропатической формой СДС III фаза раневого процесса (фаза эпителизации) начиналась на $7,4 \pm 2,8$ сутки; у больных с нейроишемической формой СДС на фоне терапии препаратом АЛК эпителизация начиналась несколько позже – на $11,8 \pm 2,4$ сутки; у пациентов с ишемической формой СДС начало эпителизации отмечено нами на $18,1 \pm 2,0$ сутки. В контрольной группе 3 фаза раневого процесса начиналась только на 23–26 сутки ($21,3 \pm 25,7$).

В целом у пациентов, в лечении которых применялась АЛК, течение раневого процесса протекало достоверно быстрее ($p < 0,05$). При этом все пациенты отметили хорошую переносимость препарата.

Таким образом, система организационных мероприятий по оптимизации ведения больных с синдромом диабетической стопы должна включать совместную деятельность врачей разных специальностей, медицинских сестер, специализированных по оказанию помощи при этой патологии. Только мультидисциплинарное ведение больных с сахарным диабетом в целом и с СДС в частности позволит уменьшить число инвалидирующих осложнений заболевания, улучшить качество жизни больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Ахмеджанова Л.Т., Баринев А.Н. Полинейропатии в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(3-1): 101-105.
- Аксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.В. и др. Проект отраслевого стандарта «Фармакоэкономические исследования. Общие положения». *Проблемы стандартизации в здравоохранении*, 2000, 4: 42-54.
- Бреговский В.В. Научно обоснованные стандарты диагностики и лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. М., 2001: 91-98.
- Галстян Г.Г., Анциферов М.Б. Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей: клиника, диагностика, тактика лечения. *Сахарный диабет*, 2001, 2: 10-13.
- Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: автореф. дис. ...д-ра мед.наук. М., 2001. 45 с.
- Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета: пособие для врачей. М., 2003. 68 с.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 6-е, 2013.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. 232 с.
- Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.Б., Белова Ю.А., Волченкова Т.В., Кхирбек М., Машук Г.А. Диабетическая асимметричная проксимальная нейропатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2017, 1: 36-39.
- Новицкий В.В., Соколов А.Г., Рязанцева Н.В. Роль изменений эритроцитов при хронических окклюзивных заболеваниях артерий нижних конечностей. *Клиническая медицина*, 2000, 6: 36-39.
- Нестерова М.В., Галкин В.В., Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2013, 2: 97-104.
- Павлов Ю.И., Сидоренко И.К., Куренков Е.Л., Крочек И.В. Клинико-морфологическая характеристика различных форм синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет и хирургические инфекции. Сборник научных трудов 3-го международного научно-практического конгресса. 14-16 ноября 2017. М.: Изд-во «Патер», 2017: 132-134.
- Ровверда Ж.А. Хирургическое лечение инфицированной диабетической стопы. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2004, 10(1): 116-121.
- Рябоконь И.В., Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Диабетическая нейропатия: от патогенеза к терапии. *Consilium Medicum*, 2014, 16(2): 40-43.
- Светухин А.М., Земляной А.Б., Истратов В.Г. и др. Вопросы патогенеза и тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. *Хирургия*, 2003, 3: 85-88.
- Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*, 2014, 5: 38-43.
- Яновская М.Е. Фармакоэкономические аспекты алгоритмов диагностики и лечения синдрома диабетической стопы. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. М., 2001: 172-173.
- Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2000, 16(1): 84-92.
- Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. *J. Foot Ankle Surg.*, 2000, 39(2): 6017-6020.
- Jeffcoate W, Lima J, Nobrega L. The Charcot foot. *Diabet. Med.*, 2000, 17(4): 253-258.
- Piaggese A, Viacava P, Rizzo L et al. Semiquantitative analysis of the histopathological features of the neuropathic foot ulcer: effects of pressure relief. *Diabetes Care*, 2003, 26: 3123-3128.
- Robbins JM, Holland P. Passage of policy statement on the high risk of blindness, lower-extremity amputations, and oral health consequences in minority populations due to diabetes. *J. Am Podiatr Med Assoc*, 2001, 91(6): 313-315.
- Vayssairat M, Le Devehat C. Diabetic angiopathy: role of microvascular exploration in routine practice. Consequences of a new algorithm for care of the diabetic foot. *J. Mal. Vasc.*, 2001, 26(2): 126-129.
- Wadud JR, Mahtab H, Bishawajit V et al. Risk factors for the development of diabetic foot in Bangladesh. Международный симпозиум «Диабетическая стопа»: материалы симп. М., 2005. С. 10.

ОКРЕЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В данной статье представлен обзор по результатам клинических исследований препаратов для патогенетической терапии первично-прогрессирующего рассеянного склероза, в том числе и препарата окрелизумаб.

Ключевые слова: окрелизумаб, первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

E.V. POPOVA, PhD in medicine, Interdistrict Multiple Sclerosis Department of City Clinical Hospital No.24 at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

OCRELIZUMAB IN THE TREATMENT OF PRIMARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

This article presents the review of results of clinical trials of drugs for pathogenetic therapy of primary progressive multiple sclerosis, including ocrelizumab.

Keywords: ocrelizumab, primary-progressive multiple sclerosis.

На протяжении последних десятилетий большое внимание во всем мире уделяется изучению патогенеза рассеянного склероза (РС) и поиску новых эффективных препаратов для лечения данного заболевания. Однако к настоящему времени остается еще много вопросов, которые требуют длительного детального изучения. Но очевидным является тот факт, что РС относится к группе воспалительных, нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) с достаточно вариабельным, непредсказуемым течением. Так, например, в 85–90% случаев отмечается ремитирующее течение заболевания, которое в последующем, в среднем через 10–15 лет, у $\frac{2}{3}$ пациентов переходит во вторично-прогрессирующее течение. А у 10–15% больных заболевание имеет изначально первично-прогрессирующее течение (ППРС).

С конца 20-го столетия активно начали разрабатываться и внедряться препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), при помощи которых удается достаточно успешно контролировать заболевание и замедлять скорость нарастания инвалидизации пациентов, что, безусловно, способствует сохранению высокого уровня качества жизни на длительный период времени. Однако основной арсенал имеющихся лекарственных средств направлен на лечение именно ремитирующего РС (РРС), в патогенезе которого преобладают аутоиммунные воспалительные реакции. Многочисленные попытки применения в лечении пациентов с ППРС (в мире к настоящему времени насчитывается более 1 млн человек) уже зарегистрированных к настоящему времени лекарственных препаратов не привели пока к успеху [1]. Так, например, в 2000 г. были опубликованы данные, полученные в результате клинического исследования, относительно неэффективности применения препарата интерферон бета-1а в дозировке 30 и 60 мкг внутримышечно у пациентов с ППРС в сравнении с плацебо [2]. Позже, в 2009 г., группой авторов была опубликована аналогичная информация и в отношении пре-

парата интерферон бета-1b [3]. Также были предприняты попытки применения препарата глатирамера ацетат у больных с ППРС: в ходе исследования PROMiSe каких-либо значимых отличий с группой плацебо ни по одному из критериев эффективности выявлено не было [4].

Неуспешные попытки применения инъекционных препаратов ПИТРС первой линии у больных с ППРС сделали необходимым выделить большую группу пациентов, требующих пересмотреть направления, в которых развивается патогенетическая терапия. Так, в последующем большие надежды были возложены на препарат финголимод в связи с тем, что в ходе ряда клинических исследований у больных с РРС было зарегистрировано замедление атрофических процессов в ЦНС на фоне данной терапии. Однако в ходе исследования INFORMS была продемонстрирована неэффективность препарата финголимод для замедления инвалидизации у больных с ППРС [5].

Выявленные трудности в курации больных с ППРС и послужили поводом для более пристального, глубокого изучения патогенеза данного типа течения и поиска препаратов для патогенетического лечения. Хроническая несостоятельность гематоэнцефалического барьера в сочетании с повышенной миграционной активностью лимфоцитов при ППРС и является в настоящее время предметом пристального внимания для разработки патогенетической терапии этой формы заболевания. Вероятно, именно данной особенностью патогенеза и можно объяснить отсутствие эффективности у ранее применяемых лекарственных препаратов в ходе клинических исследований у больных ППРС (глатирамера ацетат, бета-интерфероны, митоксантрон, финголимод) [2–5].

В последнее время активно происходит внедрение моноклональных антител для лечения агрессивных, труднокурабельных форм РС. Успешное применение зарегистрированных к настоящему времени препаратов натализумаб и алемтузумаб позволяет существенно снизить активность заболевания у пациентов с РРС. В 2009 г.

были опубликованы результаты III фазы клинического исследования по применению препарата ритуксимаб (химерное антиCD20-моноклональное антитело) у больных с ППРС, которое показало, что имеется достоверное замедление прогрессирования инвалидизации у молодых пациентов с ППРС с признаками воспалительной активности заболевания [6]. Это и послужило началом исследования препарата окрелизумаб, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на CD20+В-клетки. Данные клетки являются специфическим типом иммунных клеток, играющим ключевую роль в поражении миелиновой оболочки и аксонов нервных клеток при РС [7]. Согласно данным доклинических исследований, препарат окрелизумаб связывается с поверхностными белками CD20+, экспрессируемыми на определенных В-клетках, за исключением стволовых и плазматических клеток, что позволяет сохранять важные функции иммунной системы.

ORATORIO – рандомизированное двойное слепое международное многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата окрелизумаб (600 мг в виде внутривенной инфузии каждые шесть месяцев в виде двух инфузий по 300 мг с интервалом в две недели) по сравнению с плацебо у 732 пациентов с ППРС (рандомизация по группам препарата окрелизумаб к плацебо проводилась в соотношении 2 : 1) [8]. Слепой период продолжался до тех пор, пока все пациенты не получили лечение препаратом окрелизумаб или плацебо в течение как минимум 120 недель и пока не было достигнуто заранее заданное количество подтвержденных случаев прогрессирования инвалидизации. При оценке данного показателя была выявлена достоверная разница к 120-й неделе от начала терапии, а именно: в группе активного препарата прогрессирование инвалидизации, подтвержденное в течение не менее 12 недель, отмечалось у 32,9% пациентов, а в группе плацебо – у 39,3% ($p = 0,03$). Также было отмечено уменьшение доли пациентов с прогрессированием инвалидизации, подтвержденным в течение не менее 24 недель, в группе окрелизумаба на 120-й неделе от начала терапии – 29,6% в сравнении с 35,7% соответственно ($p = 0,04$). К моменту завершения терапии согласно протоколу (120 недель) было отмечено, что в отношении времени, необ-

ходимого для выполнения теста ходьбы на 25 футов, ухудшение наблюдалось в группе плацебо у 55,1% пациентов, тогда как в группе окрелизумаба – всего у 38,9% пациентов ($p \leq 0,04$). В данном исследовании также была проведена оценка динамики данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Общий объем гиперинтенсивных очагов на T2-взвешанных изображениях в группе плацебо увеличился на 7,4%, в то время как в группе окрелизумаба не только не увеличился, но даже снизился на 3,4% ($p < 0,001$). Процент потери объема мозга составил 0,9% на фоне терапии препаратом окрелизумаб против 1,09% на фоне плацебо ($p \leq 0,02$). Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была сопоставима в группе окрелизумаба и в группе плацебо. В группе окрелизумаба была выше частота инфузионных реакций, т. е. развивающихся на фоне инфузии и в течение 24 часов после нее, в основном легкой и средней степени тяжести (39,9% в группе окрелизумаба и 25,5% в группе плацебо). Также в группе окрелизумаба несколько чаще встречались инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (10,9% в сравнении с 5,9% в группе плацебо) и герпетическая инфекция (2,7% в сравнении с 0,8% в группе плацебо). Ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии зарегистрировано не было. Также не было выявлено статистически значимых отличий между двумя группами и в отношении новообразований.

В марте 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат окрелизумаб для лечения больных с РРС и ППРС, в том числе на ранних стадиях, на основании полученных результатов трех крупных исследований III фазы (OPERA I, OPERA II, ORATORIO). В октябре 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами РС и ППРС. Для пациентов с ППРС, одной из наиболее инвалидизирующих форм РС, окрелизумаб в настоящее время является первым и единственным ПИПРС. Препарат продемонстрировал благоприятное соотношение пользы и риска. Но несмотря на это, на пострегистрационном этапе применения препарата необходимо разрабатывать и внедрять программу управления рисками развития возможных побочных эффектов.



ЛИТЕРАТУРА

- Thompson A. A much-needed focus on progression in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(2): 133-135. doi: 10.1016/s1474-4422(14)70330-8.
- Leary S, Miller D, Stevenson V, Brex P, Chard D, Thompson A. Interferon B-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*, 2003, 60(1): 44-51. doi: 10.1212/wnl.60.1.44.
- Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintore M et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2009, 15(10): 1195-1205. doi: 10.1177/1352458509106937.
- Wolinsky J, Narayana P, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology*, 2007, 61(1): 14-24. doi: 10.1002/ana.21079.
- Lublin F, Miller D, Freedman M et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2016, 387(10023): 1075-1084. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01314-8.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman M et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Annals of Neurology*, 2009, 66(4): 460-471. doi: 10.1002/ana.21867.
- Hohlfeld R, Meint E. Ocrelizumab in multiple sclerosis: markers and mechanisms. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(4): 259-261. doi: 10.1016/s1474-4422(17)30048-0.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(3): 209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(3): 1-14. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.

Когда сделать выбор в пользу
эскалации при неэффективности
ПИТРС первой линии
в терапии РРС?[†]

СЕГОДНЯ

По результатам исследований OPERA I и OPERA II ОКРЕВУС®
в сравнении с высокодозным интерфероном b-1a при РРС продемонстрировал:^{1,3,4}

ПРИ ПОДТВЕРЖДЕНИИ
АКТИВНОСТИ РРС
ИНИЦИИРУЙТЕ
ОКРЕВУС®
БЕЗОТЛАГАТЕЛЬНО



**ДВУКРАТНОЕ СНИЖЕНИЕ
ОТНОСИТЕЛЬНОГО
РИСКА РАЗВИТИЯ
ОБОСТРЕНИЙ**



**40% СНИЖЕНИЕ
ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ИНВАЛИДИЗАЦИИ**



**ПОЧТИ ПОЛНОЕ
ПОДАВЛЕНИЕ
СУБКЛИНИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ РРС**



**В 2 РАЗА БОЛЬШЕ
КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ,
ДОСТИГШИХ NEDA***



**БЛАГОПРИЯТНЫЙ
ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ**



**УДОБНЫЙ
РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ***



ТОЛЬКО

Какой препарат доказал
эффективность в терапии ППРС?[‡]

ДИН ТОЛЬКО ОКРЕВУС®

В плацебо-контролируемом исследовании ORATORIO ОКРЕВУС®
при ППРС продемонстрировал:^{1,2}

ОКРЕВУС®
ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРИ ППРС**



**42,7%
ПАЦИЕНТОВ
ДОСТИГЛИ NEDA***



**24% СНИЖЕНИЕ
ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ИНВАЛИДИЗАЦИИ**



**29% ЗАМЕДЛЕНИЕ
УХУДШЕНИЯ
СПОСОБНОСТИ
К ХОДЬБЕ**



**17,5%
ЗАМЕДЛЕНИЕ ПОТЕРИ
ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО
МОЗГА**



**БЛАГОПРИЯТНЫЙ
ПРОФИЛЬ
ПЕРЕНОСИМОСТИ**



**УДОБНЫЙ
РЕЖИМ
ВВЕДЕНИЯ***

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКРЕВУС®. Окревус® (окрелизумаб). Регистрационный номер: ЛП-004503. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг/мл. **Фармакологическое действие:** Окрелизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на B-клетки, экспрессирующие CD20. **Показания:** для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей формой рассеянного склероза или с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе, активный гепатит B, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении препарата Окревус® в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Окревус® составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде в/в инфузии. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузией вводят 300 мг препарата, затем через 2 недели вводят еще 300 мг препарата. Все последующие дозы препарата Окревус® вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев. Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением препарата Окревус® должен составлять 5 месяцев. Препарат вводят только внутривенно (в/в) капельно через отдельный катетер. Вводить препарат струйно или болюсно нельзя. Перед каждым введением препарата следует проводить премедикацию. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, грипп, инфузионные реакции; часто (≥1/100 и <1/10) – синусит, бронхит, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательных путей, вирусная инфекция, опоясывающий лишай (Herpes zoster), конъюнктивит, кашель, катаральные явления, воспаление подкожно-жировой клетчатки. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в картонной пачке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®.**

*Нат необходимости рутинного мониторинга уровня лимфоцитов, наличия антител к вирусу JC и сердечно-сосудистых заболеваний

†РРС – рецидивирующий рассеянный склероз.

‡ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

*NEDA – отсутствие признаков клинической и субклинической активности заболевания.

†NEP – no evidence of progression (отсутствие прогрессирования инвалидизации по EDSS, отсутствие прогрессирования дисфункции верхних конечностей, отсутствие ухудшения способности к ходьбе).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®, ЛП-004503. 2. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220. 3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1601277. 4. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis (Supplementary appendix). N Engl J Med. 2016. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1601277/suppl_file/nejm1601277_appendix.pdf. Accessed January 3, 2017.

На правах рекламы

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ:

www.roche.ru

ОКРЕВУС®
окрелизумаб



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



RU/OCREL/1710/0064

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА:

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ НИМЕСУЛИДА

Нестероидные противовоспалительные препараты относятся к основным средствам быстрого действия при остеоартрозе. Особенностью фармакологической активности многих из них является хондронегативное действие большинства из них на остеоартрозный хрящ, которое проявляется в угнетении метаболической активности хондроцитов и интенсификации их апоптоза, что способствует снижению синтеза протеогликанов – основного межклеточного вещества гиалинового хряща и, соответственно, нарастанию темпов его дегенерации. Нимесулиды, напротив, обладают хондронегативным действием. В работе представлены результаты сравнительного рандомизированного исследования по оценке эффективности и переносимости двух дженериков нимесулида – препаратов Нимесан и Найз. Нимесан по своим характеристикам не только не уступал препарату Найз, но и оказался более эффективным по суммарному индексу WOMAC, положительной динамике функциональной способности пораженных суставов и показателю СОЭ. По своей переносимости и безопасности оба препарата показали сравнимые результаты.

Ключевые слова: остеоартроз, нимесулид, Нимесан, Найз.

V.V. BADOKIN, MD, Prof, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS: COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF NIMESULIDE

Nonsteroid anti-inflammatory drugs are the fast-acting medications used widely to treat pain and inflammation for osteoarthritis. The pharmacological activity of most of them is characterized by the chondronegative action on osteoarthritis cartilage, which manifests itself as inhibition of the chondrocyte metabolic activity and intensification of its apoptosis, which reduces the synthesis of proteoglycans, the main intercellular substance of the hyaline cartilage and thus its degeneration rates. In contrast, nimesulides show a chondronegative action. The article presents the results of a comparative randomized study evaluating the efficacy and tolerability of two Nimesulide generics, Nimesan and Nise. Nimesan was not only inferior to Nise by its characteristics, but also proved to be more efficient by the overall WOMAC index, positive dynamics of the functional capacity of the affected joints and the ESR index. Both drugs showed comparable tolerability and safety results.

Keywords: osteoarthritis, nimesulide, Nimesan, Nise.

Остеоартроз (ОА) является хроническим прогрессирующим заболеванием синовиальных суставов с поражением, прежде всего, гиалинового хряща и субхондральной кости в результате воздействия сложного комплекса биомеханических, биохимических и/или генетических факторов. Это заболевание лидирует по своей распространенности среди других ревматических болезней, и риск его развития существенно увеличивается с возрастом. Однако ОА не является привилегией только пожилого и старческого возраста. Так, по данным исследования, организованного Калифорнийским университетом, при обследовании 6299 лиц до 35 лет это заболевание было выявлено у 16,5% женщин и у 11,5% мужчин [1].

Хотя ОА рассматривается в качестве основного дегенеративного заболевания суставов, имеются убедительные данные, позволяющие считать его нозологической формой, в патогенезе которой важная, а возможно, и

определяющая роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава. Воспаление способствует прогрессированию структурных изменений гиалинового хряща, его дегенерации и уменьшению объема [2]. Между воспалительным процессом в тканях сустава и дегенерацией суставного хряща существует тесная взаимосвязь. Структурные изменения матрикса хряща протеолитическими энзимами ведут к высвобождению большого количества макромолекулярных фрагментов и неоантигенов, которые локализуются в синовиальной жидкости и ведут к развитию синовита. В свою очередь, воспаленная синовиальная оболочка экспрессирует медиаторы, способствующие хрящевой деструкции, что, в свою очередь, приводит к еще более выраженному воспалению суставных тканей [3]. Это является обоснованием для проведения противовоспалительной терапии ОА, в частности для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Согласно рекомендациям Международного научно-исследовательского общества по проблеме остеоартрита (OARSI), НПВП следует использовать в минимальной эффективной дозе в течение минимального периода времени (уровень доказательности 1А, сила рекомендации 93%) [4]. Фармакологическая активность НПВП направлена в первую очередь на купирование вторичного (реактивного) артрита и воспаления в периартикулярных мягких тканях. Они являются неотъемлемой составляющей комплексной терапии ОА и наиболее значимыми симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия при этом заболевании.

Одним из основных НПВП является нимесулид. Он относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2. Особенностью препарата является быстрое распределение во всех тканях организма и быстрое начало анальгетического действия, низкая токсичность, хорошая переносимость. В России зарегистрирован аналог нимесулида – Нимесан («ШРЕЯ ЛАЙФ САЕНСИЗ ПВТ ЛТД», Индия). Изучение биоэквивалентности препарата Нимесан проведено в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном сравнительном исследовании, где препаратом сравнения являлся Месулид (таблетки, «ХЕЛСИНН БИРЕКС» (Ирландия). Проведенное исследование двух этих тестовых препаратов выявило сопоставимую биодоступность. Средние значения отдельных изучаемых параметров у таблеток Нимесан не отличались больше чем на 20% от соответствующих значений у таблеток Месулид, что указывает на биоэквивалентность этих препаратов (данные предоставлены компаниями – производителями Нимесана и Месулида).

Наибольший интерес представляет тот факт, что, наряду с ингибированием ЦОГ, нимесулид обладает широким спектром ЦОГ-независимых эффектов. Так, его хондроактивность обусловлена влиянием препарата на апоптоз хондроцитов. Известно, что при ОА наблюдается интенсификация апоптоза клеток хряща, что приводит к снижению синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов [5]. Он также угнетает концентрацию матриксных металло-протеаз (ММП-1, ММП-8, ММП-13) у больных ОА, т.е. тех молекул, которые имеют ключевое значение в деградации суставного хряща [6].

Нимесулид обладает высоким противовоспалительным потенциалом. По своей активности суточная доза нимесулида в 200 мг как минимум не слабее, чем обычные терапевтические дозы диклофенака, пироксикама, этодолака, ибупрофена, кетопрофена. По данным Российского многоцентрового четырехнедельного рандомизированного клинического исследования 200 и 400 мг нимесулида при раннем ревматоидном артрите (n = 228) оказались сравнимо эффективны с диклофенаком по купированию боли и снижению числа воспаленных суставов [7]. По данным многочисленных рандомизированных контролируемых исследований при ОА его эффективность не уступает эффективности традиционных НПВП [8].

Нимесулид характеризуется и хорошей переносимостью. Прежде всего, это касается гастротоксичности.

Анализ 10 608 случаев нежелательных явлений НПВП (по результатам популяционного исследования) показал, что побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, а при приеме пироксикама, диклофенака и кетопрофена почти в 2 раза чаще [9].

Представленные данные свидетельствуют о том, что НПВП являются одними из наиболее значимых препаратов в терапии ОА. Они обладают выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием и являются основными симптоматическими средствами в терапии этого заболевания, что находит свое отражение в международных и национальных рекомендациях по лечению этого заболевания. Нимесулид по своей фармакодинамике и фармакологической активности наиболее подходит для симптоматической терапии ОА. Важной особенностью нимесулида является позитивное действие на метаболизм гиалинового хряща, в то время как большинство других НПВП обладают хондронегативными свойствами и способствуют прогрессированию деградации суставного хряща.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности и переносимости двух препаратов нимесулида – Нимесан и Найз.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 60 пациентов с ОА коленного сустава, причем как с односторонним (8,3%), так и с двусторонним поражением (91,7%). Все пациенты, включенные в исследование методом случайной выборки, были рандомизированы в одну из следующих групп: 1 группа (основная) – пациенты, принимающие Нимесан в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 4 недель, и 2 группа (контрольная) – пациенты, принимающие Найз в дозе 100 мг 2 раза в день также в течение 4 недель. Средняя продолжительность заболевания обследованных пациентов составляла 7 лет (табл. 1). Среди обследованных было 10 мужчин (16,6%) и 50 женщин (83,4%). Возраст пациентов колебался от 35 лет до 81 года (средний возраст 60,5 лет). Группы были рандомизированы и существенно не отличались по отдельным показателям. Распределение больных по рентгенологической стадии (по Kellgren) было следующим: 1 стадия – 8,3%, 2 стадия – 48,3%, 3 стадия –

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных

Показатель	Группа 1 (Нимесан)	Группа 2 (Найз)	P
Возраст	61,13 ± 13,74	59,66 ± 13,72	0,680
Вес	81,53 ± 18,47	81,8 ± 16,86	0,959
Рост	165,16 ± 6,12	167 ± 8,09	0,150
ИМТ	29,79 ± 6,34	28,79 ± 5,16	0,508
Длительность заболевания	6,67 ± 6,85	7,38 ± 3,51	0,656

43,4%, 4 стадия – 0%. У 17 пациентов (28,3%) целевым оказался левый коленный сустав, у 43 (70%) – правый. У 25 пациентов был выявлен синовит целевого сустава.

У 58 больных были выявлены сопутствующие заболевания (табл. 2). Индекс массы тела колебался от 23,8 до 41,84% (среднее значение этого показателя 29,8%). Избыточный вес наблюдался у 24 пациентов, из них ожирение 1-й степени выявлено у 13, 2-й степени – у 9 и 3-й степени – у 2 больных. Полиморбидность имела место у 50 пациентов.

Критериями включения в исследование были: возраст пациентов (мужчин и женщин) от 35 до 81 года; установленный диагноз «остеоартроз коленного сустава» согласно диагностическим критериям остеоартроза ACR (Altman et.al, 1991); наличие боли по ВАШ более 40 мм по оценке пациентом; наличие утренней скованности продолжительностью менее 30 минут; подтверждение ОА коленного сустава артроскопическим или рентгенологическим методами в пределах одного года до начала участия в исследовании; СОЭ < 40 мм/час; подписание пациентом одобренного Этическим комитетом информированного согласия до начала участия в исследовании. Критериями

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у обследованных больных

Сопутствующие заболевания	Нимесан (число больных)	Найз (число больных)
Артериальная гипертензия	13	17
ИБС	4	5
Нарушения ритма	1	2
Ожирение	11	11
Хр. гастрит	14	15
Хр. панкреатит	8	5
Хр. холецистит	6	4
Язвенная б-нь желудка	2	2
Язвенная б-нь 12пк	3	1
Хр. пиелонефрит	1	3
Варикозная болезнь	2	3
Псориаз	1	-
Сахарный диабет	3	6
Рак почки	1	1
Рак молочной железы	1	-
Хр. аутоиммунный тиреоидит	2	4
Анемия	1	2
Остеохондроз	1	3
Остеопороз	1	1
Бронхиальная астма	-	1

исключения являлись вторичный остеоартроз и любое другое ревматическое заболевание. Все данные о ходе исследования заносились в индивидуальную карту, включая данные о состоянии пациента до исследования и спустя 2 и 4 недели на фоне проводимой терапии. Обращалось внимание на проводимую терапию за последние 6 месяцев до включения в исследование и на сопутствующие заболевания.

Эффективность терапии оценивалась по выраженности боли, определяемой пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, за последние 24 часа. Кроме того, проводилась общая оценка состояния по выраженности заболевания в соответствии со шкалой Likert, общая оценка эффективности и переносимости исследуемых препаратов конкретным больным, а также оценка по индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – применялся вопросник для оценки симптомов ОА и двигательных функций, состоящий из 24 пунктов. Для выявления побочных реакций терапии проводили общий осмотр пациентов, определяли артериальное давление, частоту пульса, проводили клинический анализ крови, анализ мочи, биохимические тесты. Все индивидуальные карты пациентов были обработаны с помощью статистической программы STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТОВ НИМЕСАН И НАЙЗ

При оценке интенсивности боли на фоне проводимой терапии была выявлена существенная положительная динамика у пациентов обеих исследуемых групп. В 1-й группе при лечении Нимесаном через 2 недели от начала терапии боль в целевом суставе стала менее выраженной у 66% пациентов, у 22,9% интенсивность боли не изменилась, нарастание боли отмечено у 11,1% пациентов. Спустя 4 недели от начала терапии наблюдалось дальнейшее увеличение доли пациентов со снижением боли (77%), в то же время интенсивность боли не изменилась у 11,5% и выросла также у 11,5%. Во 2-й группе пациентов (препарат Найз) наблюдались аналогичные изменения, при этом через 2 недели от начала терапии боль уменьшилась у 71% пациентов и у 29% она осталась такой же. Через 4 недели боль снизилась у 78,5% пациентов и не изменилась у 21,5%.

Динамику интенсивности боли на фоне проводимой терапии демонстрирует таблица 3. Согласно данным, представленным в этой таблице, в двух исследуемых группах (группа Нимесан и группа Найз) показатели интенсивности боли до лечения, спустя 2 и 4 недели терапии, а также оценка боли пациентом и врачом не дали статистически значимых различий при сопоставлении. Анализ эффективности терапии по влиянию на боль в целевом суставе, по оценке врача и пациента, выявил сопоставимые данные.

При оценке боли по индексу WOMAC в группе Нимесана через 2 недели от начала терапии у 6 больных

Таблица 3. Динамика интенсивности боли в целевом суставе у пациентов двух групп по Likert

Показатель	Нимесан	Найз	p
Интенсивность боли по ВАШ 0 нед.	4,51 ± 1,61	5,03 ± 2,12	0,303
Интенсивность боли по ВАШ 2 нед.	3,34 ± 1,28	3,96 ± 0,49	0,407
Интенсивность боли по ВАШ 4 нед.	3,05 ± 1,86	3,76 ± 2,04	0,614
Эффективность 2 нед. (оценка пациентом)	3,72 ± 0,59	2,82 ± 1,49	0,091
Эффективность 2 нед. (оценка врачом)	3,79 ± 0,49	3,96 ± 0,49	0,179
Эффективность 4 нед. (оценка пациентом)	3,83 ± 0,96	3,96 ± 0,49	0,113
Эффективность 4 нед. (оценка врачом)	3,79 ± 1,02	4,21 ± 0,64	0,055

отмечалось ее уменьшение в пределах от 10 до 40% относительно исходного уровня, у 1 больного – ее нарастание на 19%. Через 4 недели у 1 пациента этот индекс снизился на 100%, у 5 – на 5–10%, у 6 пациентов наблюдалось снижение индекса в пределах от 10 до 40%, у 13 пациентов – от 40 до 80% и у 2 пациентов отмечено его нарастание (на 18,1 и 35%). У 3 пациентов препарат был отменен. Среднее снижение этого показателя у пациентов первой группы составило 34% (табл. 4). Препарат Найз привел к положительной динамике боли по индексу WOMAC через 2 недели у 6 пациентов, при этом среднее значение его снизилось на 25%. Через 4 недели у 1 пациента показатель улучшился на 100%, у 19 – в пределах от 10 до 40%, у 6 – от 40 до 80% и у 2 пациентов он оставался на прежнем уровне. В целом этот показатель у пациентов группы Найз снизился на 29% относительно исходного уровня.

Динамика показателя скованности по WOMAC оказалась следующей (табл. 4). В 1-й группе через 2 недели снижение наблюдалось у половины пациентов в пределах от 10 до 50% и только у одного отмечено нарастание. В среднем интенсивность скованности снизилась на 25,1% относительно исходного уровня. Через 4 недели от начала терапии у 5 пациентов этот показатель снизился на 100%, у 1 – на 8%, у 14 положительная динамика составила от 10 до 40%, у 7 – от 40 до 80%. Только у одного пациента наблюдалось нарастание скованности в первые 2 недели лечения. В среднем показатель скованности по WOMAC в этой группе снизился на 42,95%. Во 2-й группе через 2 недели скованность снизилась у 5 больных на 10–50% (в среднем на 35%), а у 3 – выросла. Через 4 недели у 5 пациентов показатель уменьшился на 100%, у 2 – от 5 до 10%, у 10 – от 10 до 40%, еще у 10 – от 40 до 80%. У одного пациента интенсивность скованности осталась на прежнем уровне. В среднем этот показатель у больных, принимающих Найз, изменился на 32,2%. У 2 пациентов препарат был отменен.

Динамика функциональной способности суставов по индексу WOMAC на фоне проводимой терапии оказалась

следующей. В группе Нимесана спустя 2 недели от начала терапии отмечалось улучшение показателя относительно исходного уровня у 3 пациентов в пределах от 5 до 10%, у 2 – от 10 до 40%, у 1 пациента отмечено ухудшение функциональной способности на 17,7%. В среднем отмечено улучшение функциональной активности на 14%. Через 4 недели у 5 пациентов отмечено улучшение в пределах от 2 до 10%, у 15 – от 10 до 40%, у 5 – от 40 до 80%. У 2 пациентов наблюдалось ухудшение функциональной способности (на 9 и 17%), еще у 3 пациентов препарат был отменен. Среднее значение улучшения функциональной способности опорно-двигательного аппарата отмечено у 30,4% пациентов.

Во 2-й группе спустя 2 недели от начала лечения препаратом Найз у 4 пациентов наблюдалось улучшение функциональной способности в пределах от 5 до 10%, у 2 пациентов – от 10 до 40%. Среднее значение изменения этого показателя по сравнению с исходным уровнем составило 17,2%. Через 4 недели в этой группе у 4 пациентов отмечалось улучшение в пределах от 5 до 10%, у 18 – от 10 до 40%, у 6 – от 40 до 80%, при этом среднее значение положительной динамики составило 24,9%. У 2 пациентов препарат был отменен.

К концу четырехнедельного приема Нимесана 4 пациента оценили свое состояние как отличное и 9 – как хорошее, в то время как до начала терапии не было пациентов, которые оценили бы свое состояние как отличное, и всего один пациент оценил его как хорошее

На фоне терапии у пациентов обеих групп отмечена положительная динамика общего состояния по оценке как самого пациента, так и врача. Так, к концу четырехнедельного приема Нимесана 4 пациента оценили свое состояние как отличное и 9 – как хорошее, в то время как до начала терапии не было пациентов, которые оценили бы свое состояние как отличное, и всего один пациент

Таблица 4. Динамика показателя WOMAC на фоне проводимой терапии (% изменения относительно исходного уровня)

Показатель	1-я группа (Нимесан)	2-я группа (Найз)	p
WOMAC: Оценка боли 2 нед.	19,37 ± 13,53	16,75 ± 21,25	0,608
WOMAC: Оценка боли 4 нед.	33,80 ± 25,48	29,05 ± 29,52	0,536
WOMAC: Оценка скованности 2 нед.	25,12 ± 22,35	15,27 ± 23,58	0,144
WOMAC: Оценка скованности 4 нед.	42,95 ± 30,98	32,17 ± 30,77	0,215
WOMAC: Затруднение деятельности 2 нед.	17,72 ± 14,72	17,24 ± 15,16	0,911
WOMAC: Затруднение деятельности 4 нед.	30,44 ± 21,44	24,94 ± 18,48	0,330

оценил его как хорошее. Что касается группы больных, принимающих Найз, то здесь меньше было отличных результатов по сравнению с группой Нимесана и больше удовлетворительных.

Оценка состояния пациента врачом показала следующее. Если до лечения препаратом Нимесан преобладающее большинство врачей оценило общее состояние пациентов как удовлетворительное и только в двух случаях как плохое, то после четырехнедельного лечения у 14 пациентов оно было оценено как хорошее и отличное и у 8 – как удовлетворительное (до лечения таких пациентов было 28). По оценке врача, из 30 пациентов, принимающих препарат Найз, 28 до начала терапии имели удовлетворительное состояние. Спустя 4 недели удовлетворительную оценку получили 12 пациентов, хорошую – 16 и отличную – 2.

Среди девиаций лабораторных показателей обращало на себя внимание незначительное повышение СОЭ (до 32 мм/ч) в 1-й (основной) группе у 4 пациентов и во 2-й группе – у 5. На фоне проводимой терапии СОЭ снизилась у всех пациентов, принимающих Нимесан, в то время как у 2 пациентов, принимающих Найз, показатель превышал нормальные значения. СРБ был повышен у 3 пациентов на Нимесане и у 2 – на препарате Найз. К концу 4-й недели терапии этот показатель нормализовался у всех пациентов. У 1 пациента основной группы зарегистрировано увеличение АЛТ и АСТ (в 3 раза выше нормы), в связи с чем препарат был отменен.

Оценивая эффективность терапии, отметим, что в двух группах получены сопоставимые результаты (табл. 5). В 1-й группе у преобладающего большинства пациентов зарегистрировано улучшение и значительное улучшение. Это было отмечено и у пациентов 2-й группы. Из 15 паци-

ентов с синовитом коленного сустава у 12 он полностью разрешился при лечении Нимесаном, а из 10 пациентов, принимающих Найз, такой эффект получили 7.

Преимуществом Нимесана®, как и других препаратов нимесулида, является способность положительно воздействовать на метаболизм гиалинового хряща в противоположность большинству НПВП, которые негативно влияют на апоптоз хондроцитов и продукцию протеогликанов, что, в свою очередь, ведет к хондронегативному эффекту и прогрессированию ОА

Нежелательные явления наблюдались у 6 пациентов при приеме Нимесана и у 5 – при приеме препарата Найз. Терапия НПВП была отменена у 3 пациентов 1-й группы и у 2 – 2-й группы. Исследование закончили 55 пациентов. В 1-й группе (Нимесан) выявлены следующие побочные реакции: кожная сыпь и отечность лица (у 1 пациента), опоясывающие боли в животе (1), изжога (2), стоматит (1), повышение АЛТ и/или АСТ не более 3 норм (1), жидкий стул (1). Во 2-й группе (Найз) наблюдались тошнота (2), рвота (1), изжога (1), отечность лица (1), сдавление в грудной клетке (1), повышение артериального давления до 180/100 мм (2). Нежелательные явления были легкой и средней степени тяжести, и многие из них не требовали специального лечения. В 1-й группе наиболее серьезными нежелательными явлениями были аллергическая реакция с кожной сыпью, боли в животе и умеренное повышение аминотрансфераз, которые и послужили поводом к дальнейшему прекращению приема Нимесана. Во 2-й группе значимыми побочными реакциями были повышение артериального давления и развитие синдрома стенокардии, из-за чего дальнейший прием препарата Найз также был прекращен.

Таблица 5. Эффективность терапии по оценке пациентом

Препарат	2 недели	4 недели
Нимесан	4 – Ухудшение 4 – Отсутствие эффекта 15 – Улучшение 7 – Значит. улучшение	3 – Ухудшение 4 – Отсутствие эффекта 16 – Улучшение 7 – Значит. улучшение
Найз	4 – Отсутствие эффекта 23 – Улучшение 3 – Значит. улучшение	3 – Ухудшение 3 – Отсутствие эффекта 15 – Улучшение 9 – Значит. улучшение

Таблица 6. Переносимость исследуемых препаратов

Препарат	2 недели	4 недели
Нимесан	2 – плохая 6 – удовлетворительная 6 – хорошая 16 – отличная	3 – плохая 3 – удовлетворительная 3 – хорошая 21 – отличная
Найз	2 – плохая 5 – удовлетворительная 7 – хорошая 14 – отличная	2 – плохая 1 – удовлетворительная 2 – хорошая 25 – отличная

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НПВП остаются одними из наиболее значимых препаратов в терапии ОА. Они обладают выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием и являются основными симптоматическими средствами терапии данного заболевания, что нашло свое отражение в международных и национальных рекомендациях по его лечению [10]. Нимесулид по фармакодинамике и фармакологической активности наиболее приемлем для симптоматической терапии ОА. Преимуществом Нимесана®, как и других препаратов нимесулида, является способность положительно воздействовать на метаболизм гиалинового хряща в противоположность большинству НПВП, которые негативно влияют на апоптоз хондроцитов и продукцию протеогликанов, что, в свою очередь, ведет к хондронегативному эффекту и прогрессированию ОА.

По своей фармакологической активности, как анальгетической, так и противовоспалительной, он не уступает другому препарату нимесулида – препарату Найз.

В исследовании оба препарата дали аналогичные результаты по разрешению синовита у больных ОА коленного сустава. По общей динамике состояния здоровья на фоне проводимой терапии, оцениваемой как пациентом, так и врачом, Нимесан не только не уступал препарату Найз, но оказался и более эффективным, о чем свидетельствовала и динамика индекса WOMAC в двух группах, а также динамика функциональной способности пациентов и динамика показателя СОЭ. Среди пациентов, лечившихся препаратом Найз, к концу исследования было меньше отличных результатов терапии по сравнению с группой Нимесана.

Хотя Нимесан обладает относительно хорошей переносимостью (табл. 6), при его применении возможно развитие нежелательных реакций, частота которых не превышает таковую при приеме препарата Найз. При назначении препаратов необходимо проводить мониторинг возможного возникновения нежелательных реакций. Уменьшение их спектра и выраженности достигается путем сокращения длительности лечения и снижения суточной дозы при условии регулярного контроля печеночных аминотрансфераз и артериального давления, фармакологической защиты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (главным образом, ингибиторами протонной помпы), тщательного учета коморбидных заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

1. Reid JL, Morton DJ, Wingard DD et al. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002–2006. *Ethn. Dis.*, 2010, 20(4): 416–22.
2. Van den Berg WB. Pathophysiology of osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 2000, 67(6): 555–56.
3. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. Eds. JA Buckwalter, M Lotz, J-F Stoltz. IOS Press. 2007.
4. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cart*, 2008, 16(2): 137–162.
5. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид. *Клиническая фармакология и терапия*, 1999, 1: 65–9.
6. Kullich WC, Nixs F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002, Suppl. 128: 24–29.
7. Каратеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения. *Фарматека*, 2009, 4: 17–25.
8. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int. J. Clin. Pract.*, 2001, 55(8): 510–14.
9. Conforti A, Leone R, Moretti U et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*, 2001, 24(14): 1081–90.
10. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP 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). *Semin. Arthritis Rheum.*, 2014, 44(3): 253–63.

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.shreyalife.com

РЕКЛАМА

* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз

** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.
 Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Л.И. АЛЕКСЕЕВА¹, д.м.н., профессор, Е.А. ТАСКИНА¹, к.м.н., Н.Г. КАШЕВАРОВА¹, к.м.н., Е.П. ШАРАПОВА¹, к.м.н., С.Г. АНИКИН¹, к.м.н., Е.А. СТРЕБКОВА¹, к.м.н., Т.А. КОРОТКОВА¹, к.м.н., Т.А. РАСКИНА², д.м.н., профессор, Е.В. ЗОНОВА³, д.м.н., профессор, Э.Н. ОТЕВА⁴, д.м.н., профессор, А.Г. ДИЛБАРЯН¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

² Кемеровский государственный медицинский университет

³ Новосибирский государственный медицинский университет

⁴ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Цель/введение. Оценка эффективности и безопасности терапии диацереином у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследование было включено 55 амбулаторных больных (50 женщин и 5 мужчин) из 4 субъектов РФ с МС и ОА коленных суставов 2–3 ст. по Келлгрену – Лоуренсу, с интенсивностью болевого синдрома > 40 мм по ВАШ. Средний возраст пациентов составил $59,7 \pm 7,3$ года, средний ИМТ – $33 \pm 5,49$ кг/м², продолжительность болезни – 8 (5–10) лет. Длительность исследования – 9 месяцев (6 месяцев терапии: первый месяц 1 капсула (50 мг) в день, последующие 5 месяцев 2 капсулы (100 мг) в сутки – и 3 месяца наблюдения). Оценка эффективности и безопасности лечения проводилась по общепринятым критериям. Всем больным в начале и в конце терапии определялись биохимические показатели.

Результаты. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое снижение боли при ходьбе по ВАШ уже через 1 месяц от начала лечения, дальнейшее достоверное улучшение наблюдалось на протяжении всей 6-месячной терапии. При отмене препарата (период наблюдения составил 3 месяца) болевой синдром не нарастал. Идентичная закономерность выявлялась и при оценке индекса WOMAC. Статистически значимое улучшение качества жизни по EQ-5D тоже отмечено на протяжении всего периода наблюдения. К концу терапии 92,5% больных были ответчиками по критерию OMERACT-OARSI и полностью отказались от приема НПВП 64,2% пациентов. На фоне проведенной терапии отмечено достоверное снижение ИМТ, уровней ЛПНП, ТГ, глюкозы, мочевой кислоты.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать диацереин в качестве базисной терапии ОА у больных с МС. На фоне терапии у пациентов статистически значимо снижается боль, скованность, потребность в НПВП, улучшается качество жизни и функция суставов. Кроме того, достоверно уменьшается масса тела, улучшаются показатели липидограммы, углеводного и белкового обменов.

Ключевые слова: остеоартрит, метаболический синдром, диацереин.

L.I. ALEXEEVA¹, MD, Prof, E.A. TASKINA¹, PhD in medicine, N.G. KASHEVAROVA¹, PhD in medicine, E.P. SHARAPOVA¹, PhD in medicine, S.G. ANIKIN¹, PhD in medicine, E.A. STREBKOVA¹, PhD in medicine, T.A. KOROTKOVA¹, PhD in medicine, T.A. RASKINA², MD, Prof, E.V. ZONOVA³, MD, Prof, E.N. OTEVA⁴, MD, Prof, A.G. DILBARYAN¹

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

² Kemerovo State Medical University

³ Novosibirsk State Medical University

⁴ Khabarovsk Institute of Advanced Training of Health Professionals

NEW OPPORTUNITIES THERAPY IN PATIENTS WITH KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME

Objective/introduction. Evaluation of efficacy and safety of diacerein therapy in patients with knee joint osteoarthritis (OA) and metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. 55 outpatients (50 women and 5 men) with MS and stage 2-3 OA of knee joint according to Kellgren-Lawrence, with intensity of pain syndrome > 40 mm according to visual analogue scale (VAS) from 4 Russian Federation subjects were enrolled in the study. Average age of patients was 59.7 ± 7.3 years, mean BMI is 33 ± 5.49 kg/m², the duration of the disease is 8 (5-10 years). Duration of the study was 9 months (6 months of therapy: 1 capsule (50 mg) per day for the first month, 2 capsules (100 mg) per day for the next 5 months, and follow-up for 3 months). Evaluation of the efficacy and safety of the treatment was conducted according to generally accepted criteria. All patients were underwent biochemical tests at the beginning and at the end of therapy.

Results. The study resulted in a statistically significant reduction in pain when walking according to VAS as early as in 1 month from the beginning of treatment; the further significant improvement was observed during the entire 6-month therapy. Withdrawal of therapy (the observation period was 3 months) didn't increase the pain syndrome. Evaluation according to WOMAC index also revealed identical regularity. A statistically significant improvement in the quality of life according to EQ-5D was also identified during the whole period of observation. By the end of the therapy, 92.5% of the patients were OMERACT - OARSI - responders and 64.2% of patients had completely withdrawn from NSAID. Against the background of the therapy, there was a significant decrease in BMI, LDL, TG, glucose, uric acid levels.

Conclusion: The data obtained make it possible to recommend diacerein as a basic therapy for OA in patients with MS. On the background of therapy, the patients showed statistically significantly reduction in pain, stiffness, the need for NSAIDs, improved the quality of life and the function of the joints. In addition, the body weight decreases reliably, the lipidogram, carbohydrate and protein metabolism parameters also improved.

Keywords: osteoarthritis, metabolic syndrome, diacerein.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение представляет собой глобальную медицинскую проблему, имеющую характер пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 по 2014 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире возросло более чем вдвое и составило около 13% взрослого населения (11% мужчин и 15% женщин), а 39% имели избыточный вес (38% мужчин и 40% женщин). В РФ, согласно последним опубликованным сведениям, у 51,7% женщин и у 46,5% мужчин выявлялась избыточная масса тела или ожирение.

Данная патология представляет серьезную угрозу для здоровья населения, поскольку сопряжена с развитием целого ряда тяжелых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз, сахарный диабет (СД) 2 типа, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), ОА и др. [1]. Ожирение является одним из наиболее значимых факторов не только риска развития [2, 3], но и прогрессирования ОА [4]. В последнее время накапливается информация о том, что наличие у больного метаболического синдрома (МС), центральное место которого занимает абдоминальное ожирение, способствует увеличению риска развития ОА. Так, в недавно опубликованном метаанализе показано, что у пациентов с МС риск развития ОА более чем в 2 раза выше (ОШ = 2,24, 95% ДИ 1,38–3,64) по сравнению с лицами без МС [5].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию.

Современная концепция МС сложилась не сразу. Много работ было посвящено изучению различных аспектов этой проблемы. Полагают, что первое описание этого состояния было дано голландским врачом Николасом Тульпом в XVII в., который назвал его «синдромом гипертриглицеридемии». В следующем веке Джованни Батиста Морганьи обратил внимание на частое сочетание центрального ожирения, ГБ, гиперурикемии, атеросклероза и ночного апноэ [6]. В 1920-х гг. к данной патологии добавили нарушение метаболизма глюкозы. Сочетание этих патологий отмечал и Е.М. Тареев [7], так описывая больного с гипертензией: он называл его «ожиревшим гиперстеником» с нарушенным белковым обменом и «засоренной» холестерином кровью.

Впервые термин МС был предложен восточно-германскими учеными М. Hanefeld и W. Leonhardt в 1973 г. [8]. Авторы понимали под этим комбинацию центрального ожирения, гипер- и дислипотеинемии, СД2, ГБ и подагры со связанными с этими патологиями частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, жировой болезни печени и ЖКБ. К концу XX в. была предложена теория, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия занимают центральное место в патогенезе МС. В последнее время делаются попытки включить в МС другие заболевания и состояния, такие как синдром поликистозных яичников, гестационный СД, болезнь Альцгеймера, некоторые виды

рака, неалкогольную жировую болезнь печени, поскольку гепатоз встречается у большинства больных с МС, а стеатогепатит – почти у половины.

Следует отметить, что до сих пор не существует единого подхода к верификации МС. Более 10 организаций предлагают различные критерии диагностики МС: ВОЗ; Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК); Американская ассоциация клинических эндокринологов; Международный институт МС; Международное общество атеросклероза; Национальный институт сердца, легких и крови; Европейская группа по изучению инсулинорезистентности; Национальная программа коррекции гиперхолестеринемии у взрослых; Международная федерация диабета; согласованное определение Международной диабетической федерации; Международная ассоциация по изучению ожирения, хотя разные подходы к диагностике данного состояния, по сути, в основном дополняют друг друга, и фактически речь идет о различных вариантах сочетания ожирения, повышенных уровней АД, ЛПНП, ТГ, снижения концентрации ЛПВП и нарушений углеводного обмена.

В РФ чаще всего используются критерии ВНОК по диагностике и лечению МС, где наличие у пациента абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух из следующих пяти критериев: 1 – артериальная гипертензия (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.); 2 – повышение уровня триглицеридов (ТГ) ($\geq$ 1,7 ммоль/л); 3 – снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин); 4 – повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($>$ 3,0 ммоль/л); 5 – гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более, но $\geq$ 11,1 ммоль/л) – является основанием для верификации МС [9].

Количество больных, страдающих как МС, так и ОА, растет во всем мире. Недавние эпидемиологические исследования показали, что распространенность МС в популяции старше 18 лет составляет от 10 до 30% случаев. Расхождение данных по частоте МС отчасти объясняется различной методологией исследований, количеством больных, включенных в исследование, этнической принадлежностью пациентов, а также зависит от используемых критериев диагностики данного синдрома. В России его распространенность варьирует от 20 до 35%. МС чаще встречается у женщин, и с возрастом число больных увеличивается. Кроме того, было установлено, что у больных ОА частота МС тоже возрастает [10]. В крупном американском исследовании было показано, что у пациентов с ОА МС выявляется в 59% случаев, а в популяции людей, не страдающих ОА, только в 23% [11].

МС увеличивает не только риск развития ОА, но и играет значительную роль в его прогрессии [12, 13]. Последние данные свидетельствуют о том, что возникновение и прогрессирование ОА зависит и от количества компонентов МС у больного. Так, японские исследователи [14] в своей трехлетней работе при участии 1690 пациен-

тов изучали взаимосвязь между развитием/прогрессированием ОА коленного сустава и составляющими МС. Логистический регрессионный анализ показал, что при наличии двух компонентов шанс развития ОА коленных суставов увеличивается в 2,8 раза (95% ДИ 1,05–7,54, $p = 0,039$), а при присутствии трех и более компонентов – в 9,8 (95% ДИ 3,6–27,1, $p < 0,001$). Идентичная закономерность была выявлена при оценке прогрессирования заболевания (соответственно, два компонента – ОШ = 2,3, 95% ДИ 1,49–3,54, $p < 0,001$; три и более – ОШ = 2,8, 95% ДИ 1,68–4,68, $p < 0,001$). Авторы отметили [15], что количество компонентов МС обратно пропорционально связано с шириной суставной щели, особенно в медиальном отделе коленного сустава ($\beta = -0,148$, $R(2) = 0,21$, $p < 0,001$) и прямо пропорционально – с остеофитами ($\beta = 0,12$, $R(2) = 0,11$, $p < 0,001$). В некоторых работах [16] продемонстрировано, что при увеличении числа факторов МС у больных ОА усиливается выраженность болевого синдрома в коленных суставах почти в 4 раза (ОШ = 3,7, 95% ДИ 1,5–5,9, $p = 0,001$), и эти данные не зависели от возраста и ИМТ пациентов. Результаты многофакторного анализа подтвердили прямо пропорциональную взаимосвязь боли с гипергликемией ($p = 0,009$) и ТГ ($p = 0,04$), а индекса Лекена – с окружностью талии ($p = 0,04$), ТГ ($p = 0,05$) и систолическим АД ($p = 0,01$).

Все компоненты МС: инсулинорезистентность, гипергликемия, ГБ, избыточная масса тела, дислипидемия и пр. – как по отдельности, так и совместно могут участвовать в патофизиологии ОА [17]. Данные состояния способствуют синтезу различных медиаторов воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.), а также увеличивают окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, что в конечном итоге приводит к воспалению и апоптозу хондроцитов [18]. В связи с этим выделяется определенный фенотип ОА – метаболический [19].

Расширение и углубление знаний о механизмах развития этого фенотипа ОА может способствовать развитию персонализированной терапии. Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС, несомненно, будет влиять на течение ОА, поэтому лечебные интервенции, помимо фармакотерапии, должны включать в себя мероприятия, направленные на снижение массы тела, достижение целевых уровней АД, липидного и углеводного обменов и пр.

Назначение лекарственных средств при сочетании ОА с МС часто вызывает определенные трудности: например, большинству больных не рекомендованы внутрисуставные введения гормонов из-за гипергликемии или назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при некомпенсированной ГБ или стеатогепатите и т. д., поэтому начинать лечение больных с метаболическим ОА следует с симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA).

При сочетании ОА с МС перспективным лекарственным средством этой группы считается диацереин. Один из механизмов действия данного препарата заключается в ингибировании выработки ИЛ-1 и связанных с ним сигнальных путей (в первую очередь киназ – MAPK/ERK)

за счет значительного снижения как продукции ICE (ИЛ-1 β -превращающий фермент, каспаза-1 – ответственна за превращение предшественника ИЛ-1 β в нативную форму), так и числа рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [20]. В результате этого уменьшается выработка не только ИЛ-1, но и многих других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и пр.), оксида азота, металлопротеиназ и т. д., что благотворно влияет как на течение ОА, так и на симптомы МС. Сейчас появляются работы, в которых исследователи показывают, что диацереин снижает экспрессию факторов роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor/PDGF), эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor/VEGF) и фибробластов (FGF-2) [21], а также участвует в регуляции/ингибировании многих сигнальных путей [22]: PI3K-AKT, Wnt, AMPK, FOXO, p53 и пр.

В нашем исследовании по оценке эффективности и безопасности терапии препаратом диацереин у 80 пациентов с ОА коленных суставов [23] мы отметили, что на фоне терапии не только статистически значимо уменьшаются боль, скованность, потребность в НПВП, улучшаются качество жизни и функция суставов, но и снижается ИМТ. Кроме того, у 20 больных с МС в начале и в конце терапии анализ некоторых биохимических показателей липидного, углеводного и белкового обменов показал положительную динамику.

Учитывая механизмы действия препарата, результаты нашего исследования и данные литературы, мы изучили влияние диацереина на некоторые компоненты МС у больных с ОА в многоцентровом открытом проспективном исследовании (в рамках многоцентровой программы «Остеоартрит: оценка прогрессирования в реальной клинической практике»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 55 амбулаторных больных (50 женщин и 5 мужчин) из 4 субъектов РФ (Москва – 30 больных, Новосибирск – 5, Кемерово – 10, Хабаровск – 10) с ОА коленных суставов и МС. Средний возраст пациентов составил $59,7 \pm 7,3$ года (от 45 до 74), средний ИМТ – $33 \pm 5,49$ кг/м², продолжительность болезни – 8 (5–10) лет (от 1 года до 30 лет).

Критерии включения в исследование были следующие: мужчины и женщины с МС в возрасте 40–75 лет с первичным тибеофemorальным ОА коленных суставов согласно критериям АКР (1986), боль при ходьбе – не менее 40 мм по ВАШ, II или III рентгенологические стадии по Келлгрену – Лоуренсу, потребность в приеме НПВП в стабильной дозе длительностью не менее 30 дней за предшествующие 3 месяца, подписанное информированное согласие. Метаболический синдром определялся согласно рекомендациям экспертов ВНОК [9].

Критерии исключения включали: болевой синдром в коленном суставе менее 40 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение коленного сустава I или IV стадии по Келлгрену – Лоуренсу; вторичный ОА коленного сустава; хондрокальциноз; остеонекроз головки бедренной кости

и/или мыщелков бедренной/большеберцовой кости; оперативное вмешательство на анализируемом суставе; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 месяцев, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты исследования или безопасность больного; беременность и период лактации; прием препаратов, обладающих симптоматическими и структурно-модифицирующими свойствами за последние 3 месяца; внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты, PRP-терапия и пр.) за последние 3 месяца до начала исследования; наличие иных ревматических заболеваний (в т. ч. РА, СКВ и т. д.); одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; отсутствие письменного согласия. Разрешалось использование НПВП, которые пациенты принимали на момент включения в исследование. Не допускалось проведения внутрисуставных инъекций, включая глюкокортикоиды и препараты гиалуроновой кислоты, а также физиотерапевтических процедур.

Длительность исследования составила 9 месяцев (6 месяцев терапии и 3 месяца наблюдения – для оценки последствия препарата). Диацереин (Диафлекс) назначался по стандартной схеме: в течение первого месяца 1 капсула (50 мг) в день, последующие 5 месяцев 2 капсулы (100 мг) в сутки во время приема пищи. План исследования включал 6 визитов: В0 – визит скрининга и В1 – начало терапии (могли совпадать по дате), В2 – через месяц от начала терапии, В3 – через 3 месяца от начала терапии, В4 – через 6 месяцев от начала терапии, В5 – через 9 месяцев от начала терапии (3 месяца после окончания терапии).

Эффективность терапии оценивалась по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, времени наступления эффекта, динамике показателей индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), состоянию здоровья по EQ-5D, потребности в приеме НПВП, оценке эффективности лечения врачом и пациентом («значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение»), ответу на терапию по критериям OMERACT-OARSI. Кроме того, всем больным в начале и в конце терапии проводилось клиническое обследование, и определялись следующие лабораторные показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин (HbA1c), холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, креатинин, мочевая кислота, а также фибриноген, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и с-реактивный белок (СРБ). Дополнительно десяти пациентам из Москвы проводилось исследование гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон – ТТГ, а также Т3, Т4). Для оценки безопасности учитывались частота возникновения и тип неблагоприятных реакций (НР), а также клинически значимые отклонения по лабораторным параметрам.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием общепринятых статистических методик. Статистический анализ проводился в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популя-

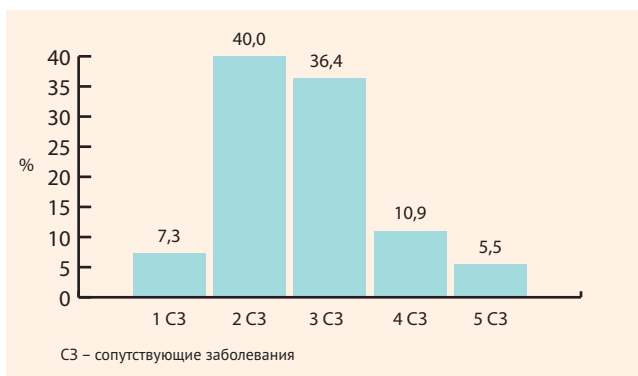
ция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию вошло 55 пациентов, в РР – 52. Выбыло три пациента: двое из-за учащения частоты стула и один в результате низкой эффективности терапии. Результаты для ИТТ- и РР-популяций практически не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди включенных в исследование больных преобладали женщины (90,9%), преимущественно с ожирением (у 20 – ожирение 1 степени, у 11 – ожирение 2 степени и у 6 – ожирение 3 степени, и только у 18 пациентов выявлялась избыточная масса тела). У 48 больных (87,3%) определялась II стадия ОА коленных суставов по Келлгрону – Лоуренсу, у 7 (12,7%) – III стадия.

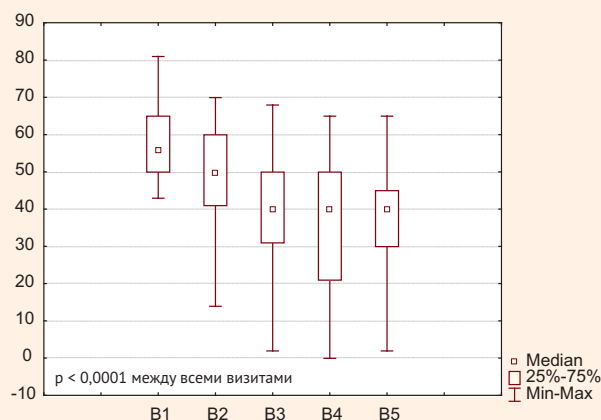
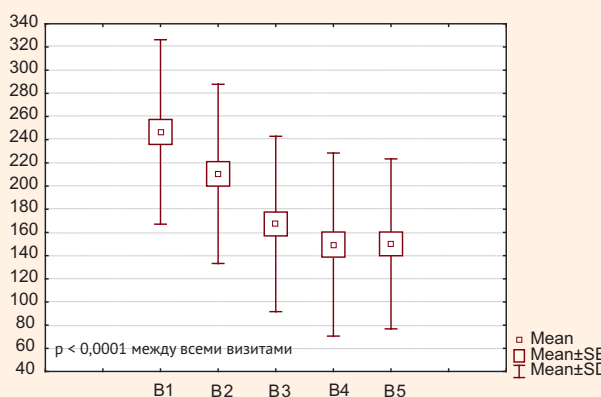
У всех пациентов ОА, кроме МС, были зарегистрированы еще от 1 до 5 сопутствующих заболеваний (рис. 1). Наиболее часто встречались: ГБ (85,5%), СД 2 типа (16,4%), заболевания желудочно-кишечного тракта (14,5%), ИБС (10,9%), остеопороз (10,9%), заболевания щитовидной железы (3,6%).

Рисунок 1. Число сопутствующих заболеваний (n = 55)



Все больные до включения в исследование принимали НПВП, в основном мелоксикам (38,2%) и нимесулид (27,3%). Длительность приема варьировала от 1 до 3 месяцев.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных на фоне приема диацереина наблюдалось статистически значимое уменьшение болевого синдрома в коленных суставах при ходьбе уже через месяц от момента начала терапии (В2). Дальнейшее достоверное снижение боли наблюдалось на каждом визите на протяжении всей 6-месячной терапии. Так, боль в суставах при ходьбе по ВАШ в начале терапии составила 56 (50–65) мм, через месяц – 50 (41–60) мм, через 3 месяца – 40 (31–50) мм, в конце терапии (6 месяцев) – 40 (21–50) мм. При отмене препарата (период наблюдения составил 3 месяца) болевой синдром не нарастал (40 (30–45) мм), что свидетельствует о хорошем последствии препарата (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика интенсивности боли в суставах на фоне лечения (по ВАШ)**Рисунок 3. Динамика боли по WOMAC (мм)**

При анализе боли, скованности, функциональной недостаточности (ФН) по WOMAC и суммарного индекса WOMAC была выявлена идентичная закономерность. Достоверное снижение показателей было отмечено также на 2 визите (через 1 месяц). Последующее практически линейное снижение всех составляющих WOMAC, в т. ч. и суммарного, наблюдалось весь период лечения, что демонстрирует хороший симптоматический эффект диациреина. Так, боль по WOMAC в начале терапии составила (B1) $245 \pm 79,8$ мм, на B2 – $210 \pm 77,3$ мм, B3 – $166,8 \pm 75,6$, в конце лечения (B4) – 149 ± 79 мм; скованность – $99,4 \pm 39,8$ и $84,2 \pm 35,5$ и $71,4 \pm 36,3$ и $64,2 \pm 33,4$ мм; ФН – $819,1 \pm 306,8$ и $695 \pm 272,9$ и $559,6 \pm 272,9$ и $513,8 \pm 291,2$ мм; суммарный индекс WOMAC – $1170 \pm 420,2$ и $990,1 \pm 374,8$ и $801,1 \pm 378,3$ и $726,7 \pm 392,9$ мм соответственно, $p < 0,0001$. При отмене диациреина на 3 месяца (B5) отмечалась стабилизация показателей, что еще раз подтверждает хороший эффект последствие препарата (боль – $149,6 \pm 73,3$ мм, скованность – $63,4 \pm 35,7$ мм, ФН – $529,2 \pm 290,6$ мм и суммарный WOMAC – $742,1 \pm 387,7$ мм) (рис. 3–6).

Улучшение качества жизни по EQ-5D (статистически значимое) тоже отмечено на протяжении всего периода

наблюдения: B1 – $0,52 (0,52-0,59)$, B2 – $0,52 (0,52-0,62)$, B3 – $0,59 (0,52-0,66)$, B4 – $0,59 (0,52-0,69)$, B5 – $0,62 (0,52-0,71)$ (рис. 7).

Оценка общего состояния здоровья (по ВАШ) проводилась в начале и в конце терапии. Полученные резуль-

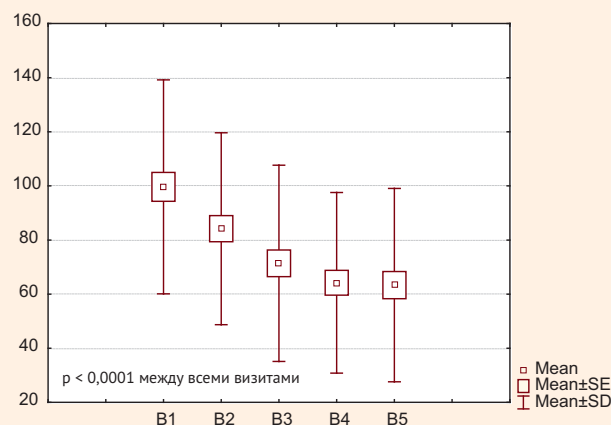
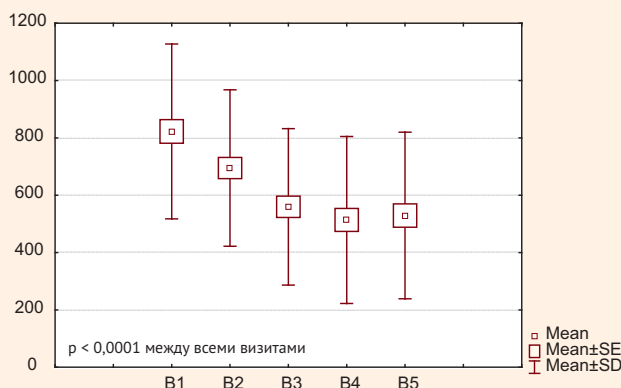
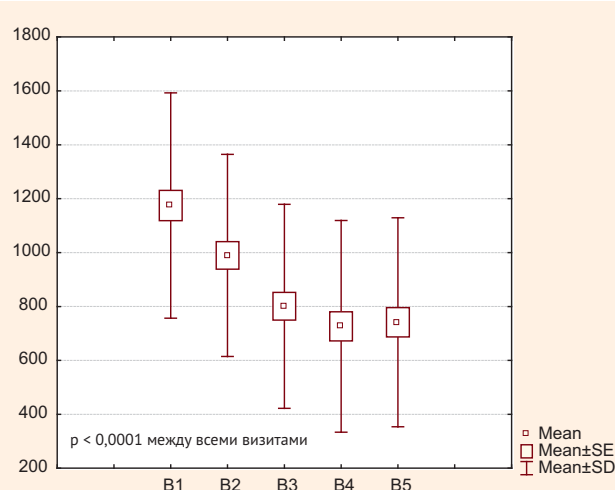
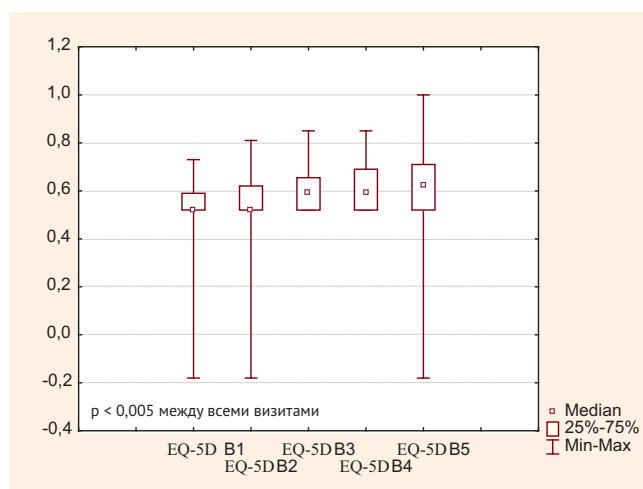
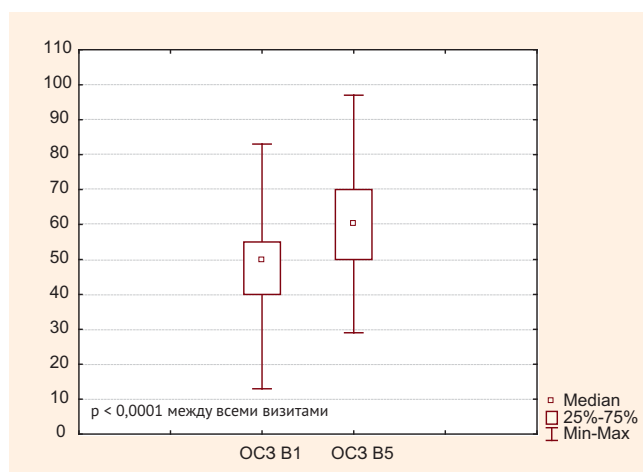
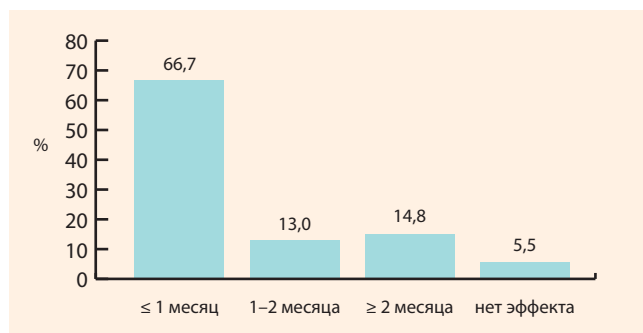
Рисунок 4. Динамика скованности по WOMAC (мм)**Рисунок 5. Динамика функциональной недостаточности по WOMAC (мм)****Рисунок 6. Динамика суммарного индекса WOMAC (мм)**

Рисунок 7. Динамика качества жизни по EQ-5D**Рисунок 8. Оценка состояния здоровья по ВАШ**

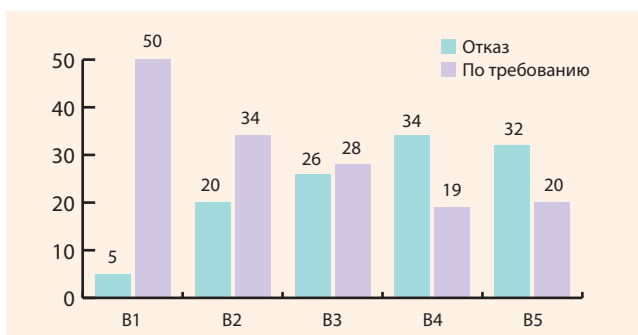
таты демонстрируют статистически значимое улучшение состояния пациентов за период наблюдения: в начале исследования – 50 (40–55) мм, в конце – 60 (50–70) мм ($p < 0,0001$) (рис. 8).

Время наступления эффекта было отмечено у 54 больных. Так, самый быстрый эффект от лечения зафиксирован через 7 дней от начала терапии, а самый макси-

Рисунок 9. Время наступления эффекта

мальный период составил 4 месяца. Улучшение клинической картины в течение 1 месяца терапии наблюдалось у большинства больных – 36 (66,7%), 2 месяцев – у 7 (13%), более 2 месяцев – у 8 (14,8%), и у 3 (5,5%) пациентов наблюдалось отсутствие эффекта от проводимой терапии (рис. 9).

На фоне применения диацереина у больных снизилась общая потребность в НПВП. Если в начале терапии почти все пациенты (90,9%) принимали НПВП постоянно или по потребности, то к 6 месяцу терапии 34 (64%) больных смогли полностью отказаться от приема данных препаратов и только 19 (36%) продолжили. Через 3 месяца после отмены терапии количество пациентов, нуждающихся в НПВП, практически не изменилось (38,5%), что еще раз подтверждает хороший эффект последствия препарата (рис. 10).

Рисунок 10. Потребность в НПВП

С представленными данными согласовывалась и общая оценка эффективности лечения, проводимого пациентом и врачом (рис. 11). Так, «значительное улучшение» и «улучшение» через 1 месяц терапии констатировали 36 (65,4%) больных, через 3 месяца – 43 (79,6%), к завершению терапии – 49 (92,5%), а к концу периода наблюдения – 47 (90,4%) пациентов, что также подтверждает эффект последнего действия. Отсутствие эффекта и ухудшение отмечено в единичных случаях.

На фоне приема препарата отмечался выраженный клинический эффект. Анализ по критерию OMERACT-OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию диацереином: 92,5% (49 из 53) больных в конце

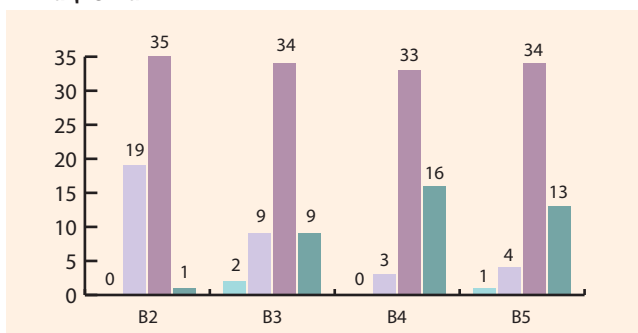
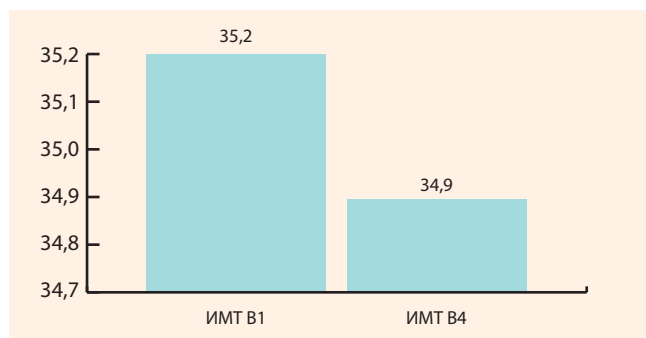
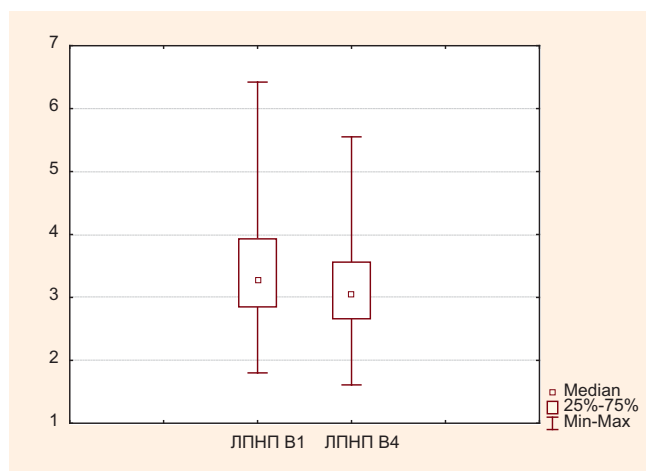
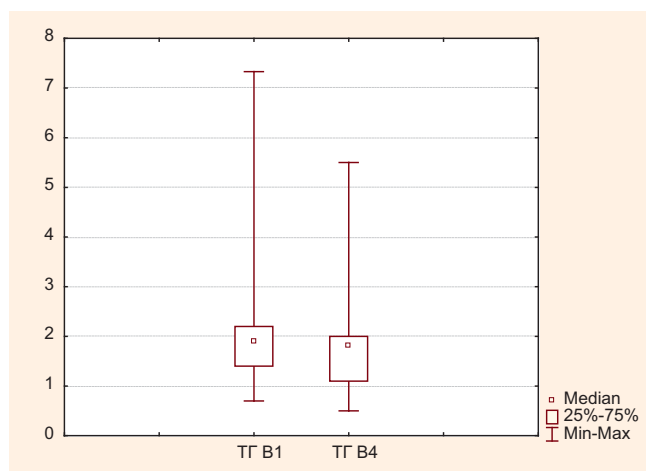
Рисунок 11. Эффективность лечения по мнению врача и пациента

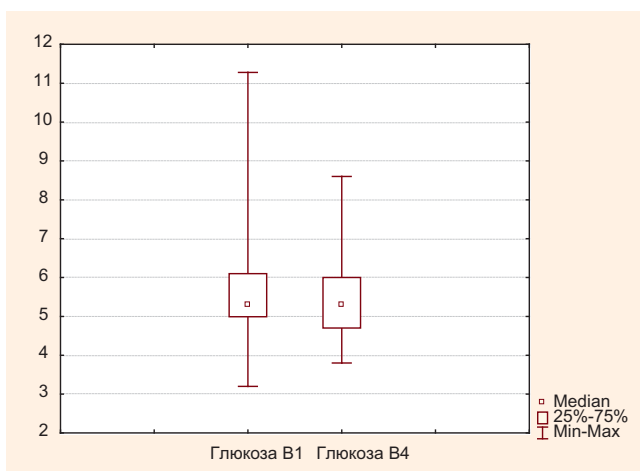
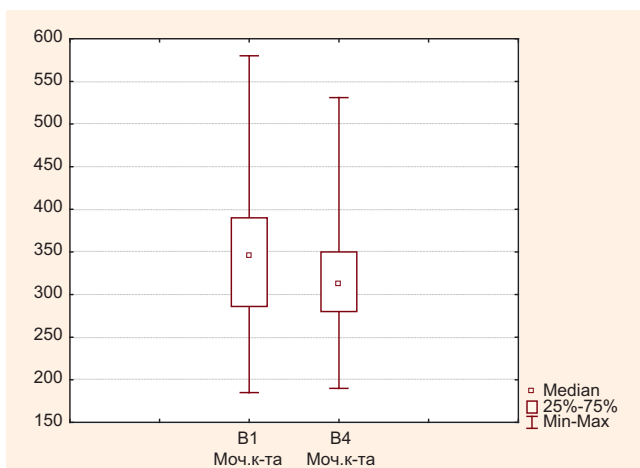
Рисунок 12. Динамика ИМТ**Рисунок 13. Динамика ЛПНП****Рисунок 14. Динамика ТГ**

терапии и 92,2% (47 из 51) пациентов – через 3 месяца после окончания терапии.

Особым интересом исследования явилась оценка влияния препарата на антропометрические и лабораторные показатели. Хотелось бы отметить, что на фоне терапии ни у одного пациента клинически значимо не повысился ни один из анализируемых биохимических параметров, что также подчеркивает безопасность терапии диацереином.

В результате проведенной шестимесячной медикаментозной терапии у больных МС и ОА коленных суставов достигнуто значимое снижение массы тела ($35,2 \pm 5,3$ и $34,9 \pm 5,2$ кг/м², $p = 0,005$) (рис. 12). Кроме того, достоверно уменьшились такие показатели липидного обмена, как ЛПНП (3,3 (3,0–3,9) и 3,04 (2,6–3,4) ммоль/л, $p < 0,001$) и ТГ (1,9 (1,3–2,2) и 1,8 (1,1–2,0) ммоль/л, $p < 0,01$) (рис. 13, 14). Также обращает на себя внимание статистически значимое снижение уровня глюкозы (5,3 (5,0–6,1) и 5,3 (4,7–6,0) ммоль/л, $p < 0,04$) и мочевой кислоты (346 (286–390) и 312 (280–350) мкмоль/л, $p = 0,02$) по сравнению с исходными значениями, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии препарата на углеводный и белковый обмены (рис. 15, 16).

Важным результатом исследования явилась положительная динамика лечения на показатели печеночных ферментов (АСТ, $n = 52$) и гормонов щитовидной железы ($n = 10$). Так, уровень ТТГ исходно был 2,7 (2,4–3,04), в конце терапии составил 1,9 (1,5–2,6) мМЕ/мл ($p = 0,02$); АСТ, соответственно, 28 (19–32,5) и 23,9 (20–30) Ед/л ($p = 0,049$). При анализе АЛТ отмечалась тенденция к сниже-

Рисунок 15. Динамика глюкозы**Рисунок 16. Динамика мочевой кислоты**

нию (26 (20,7–35) и 23,9 (18–33) Ед/л, $p < 0,07$ соответственно).

Переносимость терапии в целом была хорошая. НР выявлены у 3 больных (5,5%) и были связаны с учащением актов дефекации, которые являлись причиной прерывания терапии и отклонений от протокола у двух пациентов. У одной пациентки НР не явилась причиной прерывания лечения и вся симптоматика (учащение стула до 4–5 раз в сутки через 3–5 дней от начала терапии) купировалась самостоятельно в течение двух недель. Кроме того, 1 пациентка (1,8%) выбыла из исследования в связи с низкой эффективностью терапии.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать диацереин в качестве базисной терапии ОА у больных с МС. На фоне терапии у пациентов статистически значимо снижается боль, скованность, потребность в НПВП, улучшается качество жизни и функция суставов. Кроме того, достоверно уменьшается масса тела, улучшаются показатели липидограммы, углеводного и белкового обменов. Также препарат обладает хорошим профилем безопасности, быстрым развитием симптоматического эффекта и его стойким последствием, по крайней мере в течение 3 месяцев после окончания терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения диацереина у больных ОА, свидетельствующий о высокой эффективности и достаточной безопасности препарата [23–26]. Результаты проведенного нами исследования согласуются со многими проведенными ранее российскими и зарубежными работами, в т. ч. и с двойными слепыми рандомизированными. На фоне терапии отмечено значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение функции коленных суставов и качества жизни.

Хотелось бы отметить, что НР при приеме препарата регистрировались достаточно редко и были связаны с увеличением частоты актов дефекации только у 3 больных (5,5%) (2 из них по этой причине выбыли из исследования). По данным литературы, подобное осложнение выявляется от 0 до 54,4% случаев [27] и, как правило, носит легкий или умеренный характер. Преимущественно развивается в течение первых двух недель лечения и в большинстве случаев проходит самостоятельно на фоне дальнейшей терапии или снижения дозы. Столь небольшой процент НР в нашей работе чрезвычайно важен, т. к. большинство больных имели много сопутствующих заболеваний, требующих лекарственной терапии. Мы не исключаем, что прием диацереина, напротив, позволяет минимизировать количество НР, связанных с использованием НПВП, за счет уменьшения дозы и/или полной отмены их.

Таким образом, наша работа еще раз подтвердила благоприятное взаимоотношение пользы и риска от применения препарата для лечения симптоматического ОА коленных суставов: диацереин является препаратом выбора у пациентов с ОА и МС. Продолжительный

эффект последствия (как минимум в течение 3 месяцев) позволяет рекомендовать курсовое лечение препаратом, что является экономически выгодным для больных.

Особый интерес вызывают полученные нами данные, показавшие, что на фоне терапии достоверно снижается ИМТ у больных, а также многие биохимические показатели белкового, углеводного и липидного обменов (мочевая кислота, глюкоза, ЛПНП, ТГ и т. д.). Конечно, нельзя исключить, что более строгий контроль со стороны врача за пациентом, коррекция сопутствующей терапии могли привести к данным результатам. Однако в литературе имеются работы, в которых тоже было показано улучшение этих показателей при приеме диацереина, что может свидетельствовать о благотворном влиянии самого препарата.

Корейские коллеги в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [28] изучали в т. ч. влияние диацереина на массу тела. Длительность работы составила 3 месяца. Было выявлено, что у больных, получавших препарат, более выражено уменьшался вес, ИМТ и ОТ по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (соответственно, -7 и $-4,64$ кг; $-2,51$ и $-1,59$ кг/м²; $-7,37$ и $-4,42$ см), хотя результаты не достигли статистической значимости. Возможно, это объясняется малочисленностью групп (12 человек в основной группе и 7 – в контрольной), а также коротким периодом наблюдения. Кроме того, авторы отметили, что у больных на фоне приема диацереина достоверно снижался по сравнению с исходными значениями уровень hsCRP и адипонектина. У пациентов из контрольной группы данные показатели остались на прежнем уровне. В нашей работе мы показали, что у больных с ОА и МС на фоне 6-месячной терапии диацереином значимо снижалось среднее значение ИМТ ($35,2 \pm 5,3$ и $34,9 \pm 5,2$ кг/м², $p = 0,005$), что нашло отражение и в уменьшении степени ожирения.

В литературе появляется все больше информации о позитивном влиянии диацереина на показатели углеводного обмена, в т. ч. у больных с СД 2 типа. Мы тоже подтвердили, что на фоне терапии статистически значимо снижался в сыворотке крови уровень глюкозы ($p < 0,04$). Наши данные сопоставимы с результатами, полученными А.В. Наумовым и соавт. [29]. Исследователи в течение 3 месяцев изучали эффективность, безопасность и дополнительные преимущества диацереина у 60 больных с ОА и сердечно-сосудистой коморбидностью, у которых были абсолютные противопоказания к назначению НПВП. Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые группы, и оказалось, что только в основной группе уровень глюкозы крови достоверно снизился и достиг целевых значений (в начале исследования – $6,9$ ммоль/л и в конце терапии – $5,7$ ммоль/л, $p < 0,05$; в контрольной, соответственно, $6,7$ и $6,3$ ммоль/л, $p > 0,05$). М.Г. Ramos-Zavala и соавт. [30] еще в 2011 г. в двойном слепом рандомизированном исследовании показали, что на фоне 2-месячной терапии диацереином статистически значимо снижались значения глюкозы натощак ($7,9 \pm 1,4$ и $6,8$

$\pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,01$) и HbA1c ($8,3 \pm 1,0$ и $7,0 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$). Кроме того, отмечалось повышение секреции инсулина ($p < 0,01$) и уменьшение концентрации некоторых провоспалительных цитокинов: IL-1 β и ФНО- α ($p = 0,005$). В этой работе приняли участие 40 пациентов с СД 2 типа, не получавших гипогликемическую терапию. Схожие результаты были подтверждены и в более поздних исследованиях [31], в связи с этим ряд ученых рекомендуют дополнительно в схемы лечения пациентов с СД 2 типа включать диацереин. В 2017 г. были опубликованы данные бразильских ученых [32], которые в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании подтвердили, что у пациентов с СД 2 типа ($n = 43$) при приеме диацереина в дозе 100 мг/сут уменьшался уровень HbA1c (в ИТТ-популяции максимум на $-0,61\%$, $p = 0,014$, и в PP-популяции на $-0,78\%$, $p = 0,005$). В группе больных, получавших плацебо ($n = 41$), значения HbA1c оставались на прежнем уровне.

Наши результаты соответствуют данным, полученным другими исследователями, которые считают, что диацереин может участвовать в регуляции деятельности щитовидной железы. В ряде работ, в т. ч. экспериментальных, было подтверждено, что при приеме препарата наблюдается положительная динамика, связанная с нормализацией концентраций гормонов щитовидной железы

До сих пор не установлены точные механизмы влияния препарата на углеводный обмен. Предполагается, что они связаны с уменьшением фосфорилирования JNK (с-Jun N-концевые киназы) и подавлением активации/экспрессии IKK- β /NF- κ B, что приводит к снижению синтеза провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-1 β , ИЛ-6 и др.) и стресса эндоплазматического ретикула (ЭР) [33]. Так, стресс ЭР в β -клетках приводит к глюкозо- и липотоксичности и способен индуцировать развитие резистентности к инсулину [34], а многие провоспалительные цитокины, в т. ч. адипокины, вовлечены и в патогенез СД2. На моделях животных было показано, что диацереин способствует увеличению количества β -клеток в поджелудочной железе и их выживаемости, а также нормализует секрецию инсулина [35, 36]. Кроме того, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (особенно в печени и жировой ткани) [33], улучшает толерантность к глюкозе и снижает уровень гликемии натощак [33, 35–37].

Существует мнение, что повышение общего холестерина, ЛПНП и ТГ в сыворотке крови ассоциировано с развитием и прогрессированием ОА коленных суставов [38–40]. В нашем исследовании практически все пациенты имели дислипидемию. На фоне терапии диацереином достоверно улучшились показатели липидограммы – снизились уровни ЛПНП ($p < 0,001$) и ТГ ($p < 0,01$). Полученные данные не противоречат литературным и связаны с плеiotропными эффектами препарата [29, 41]. А.В. Наумов и соавт. [29] тоже отметили, что у пациентов

(с ОА и ССЗ), получавших препарат, ЛПНП уменьшались в большей степени, чем в контрольной группе. Основная группа: ЛПНП изначально – 3,4 и на 90-й день 2,7 ммоль/л ($p < 0,05$); контрольная, соответственно, 3,5 и 3,2 ммоль/л ($p > 0,05$).

Немаловажным результатом работы явилась положительная динамика печеночных трансаминаз – уменьшение их медиан. При этом отмечено, что у больных, у которых в начале исследования АЛТ/АСТ выходили за пределы нормы, в конце терапии данные показатели достигли целевых значений. Механизм реализации положительных эффектов диацереина в отношении печеночных проб остается открытым, по-видимому, существенная роль принадлежит подавлению секреции провоспалительных цитокинов. Необходимо дальнейшее изучение влияния этого препарата на течение неалкогольного стеатогепатита и неалкогольной жировой болезни печени. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что реин (диацереин представляет собой производное реина) выраженно подавляет экспрессию SREBP-1c (sterol regulatory element-binding proteins 1c – белок, осуществляющий регуляцию генов, связанных с синтезом жирных кислот) под действием LXR (liver X receptors, рецепторы печени X), что приводит к уменьшению липогенеза de novo в печени и фиброгенеза [42, 43]. Кроме того, китайскими исследователями было показано, что реин способствует уменьшению экспрессии трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β 1), гладкомышечного α -актина (α -SMA), что приводит к уменьшению выраженности фиброзных изменений в ткани печени [44].

Обращает на себя внимание достоверное снижение ТТГ на фоне 6-месячной терапии диацереином ($p = 0,02$). Наши результаты соответствуют данным, полученным другими исследователями, которые считают, что диацереин может участвовать в регуляции деятельности щитовидной железы [41]. В ряде работ, в т. ч. экспериментальных, было подтверждено [29, 41], что при приеме препарата наблюдается положительная динамика, связанная с нормализацией концентраций гормонов щитовидной железы. Однако механизмы развития данного эффекта точно не установлены, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в многоцентровом российском исследовании показано, что длительное применение диацереина является эффективным и безопасным методом лечения ОА коленных суставов у пациентов с МС. На фоне терапии достаточно быстро и значительно снижается болевой синдром и скованность, улучшается функциональное состояние суставов. Кроме того, плеiotропные эффекты препарата позволяют не только эффективно снижать массу тела, но и, возможно, улучшать течение сопутствующих заболеваний за счет наблюдаемой коррекции метаболических нарушений.

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, АТС, ЕphMRA.
- 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

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Obesity: Preventing And Managing The Global Epidemic. 1997, Geneva.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan Kp. Risk Factors For Onset Of Osteoarthritis Of The Knee In Older Adults: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010 Jan, 18(1): 24-33. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.010.
- Fu Y, Griffin TM. Obesity, Osteoarthritis And Aging: The Biomechanical Links. *Mechanobiology Of Obesity And Related Diseases*. Springer International Publishing, 2015: 181-201.
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*, 2017, 7(340): 40-45.
- Wang H et al. Metabolic Syndrome Increases The Risk For Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 7242478.
- Morley Je, Sinclair A. The Metabolic Syndrome In Older Persons: A Loosely Defined Constellation Of Symptoms Or A Distinct Entity? *Age Ageing*, 2009, 38(5): 494-7. doi: 10.1093/Ageing/Afp105. Epub 2009 Jul 2.
- Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1948. 156 с.
- Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte Und Definition (En) Des Metabolischen Syndroms. *Internist*, 2007, 48: 117-25.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Сборник национальных клинических рекомендаций. М.: Силиция – Полиграф, 2009: 106-143.
- Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и ожирение. *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(5): 542-552.
- Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, and Russell MW. Prevalence Of Cardiovascular Disease Risk Factors Among Us Adults With Self-Reported Osteoarthritis: Data From The Third National Health Nutrition Examination Survey. *American Journal Of Managed Care*, 2002, 8(15): 383-391.
- 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(9): 3177-3183.
- Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: Another Component Of Metabolic Syndrome? *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2010, 8(4): 295-305.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidaemia, And Impaired Glucose Tolerance Raises The Risk Of Occurrence And Progression Of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up Of The Road Study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012 Nov, 20(11): 1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Association Of Knee Osteoarthritis With The Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidemia, And Impaired Glucose Tolerance In Japanese Men And Women: The Road Study. *J Rheumatol.*, 2011, 38(5): 921-30. doi: 10.3899/jrheum.100569.
- Abourazzak F, Talbi S, Lazrak F, Azzouzi H, Aradoini N, Keita S, Errasfa M, Harzy T. Does Metabolic Syndrome Or Its Individual Components Affect Pain And Function In Knee Osteoarthritis Women? *Curr Rheumatol Rev*, 2015 May 21.
- Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *J Orthop*, 2016 Jul 9, 13(4): 347-51. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.029. eCollection 2016 Dec.
- Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis*, 2017 Feb, 20(2): 131-140. doi: 10.1111/1756-185X.13061. Epub 2017 Apr 5.
- Dellisola A, Allan R, Smith S, Marreiros Ss, Steultjens M. Identification Of Clinical Phenotypes In Knee Osteoarthritis: A Systematic Review Of The Literature. *BMC musculoskelet disord*, 2016 Oct 12, 17(1): 425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2.
- Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2010 Apr, 2(2): 95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104.
- Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenegger H, Weigl L, Mann A, Kullich W, Leithner A, Lohberger B. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res*, 2017 Jul 1, 11: 154-160. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006.
- Sun H, Luo G, Chen D, Xiang Z. A Comprehensive and System Review for the Pharmacological Mechanism of Action of Rhein, an Active Anthraquinone Ingredient. *Front Pharmacol*, 2016 Aug 17, 7: 247. doi: 10.3389/fphar.2016.00247. eCollection 2016.
- Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А. Эффективность и безопасность диациреина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*, 2017, 11(3): 50-57.
- Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Алексеева Л.И. Оценка эффективности и безопасности диациреина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. *Медицинский совет*, 2017, 1с: 84-89.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии скелетно-мышечной боли с использованием Диациреина (по данным исследования РОКАДА – ретроспективная оценка клинических аспектов применения диаксеса при остеоартрозе). *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 2: 26-32.
- Pavelka K, Bruyere O, Cooper C et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCOE. *Drugs Aging*, 2016, 33(2): 75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
- Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Joo NS, Kim SM, Kim KM, Kim CW, Kim BT, Lee DJ. Changes of body weight and inflammatory markers after 12-week intervention trial: results of a double-blind, placebo-control pilot study. *Yonsei Med J*, 2011 Mar, 52(2): 242-8. doi: 10.3349/ymj.2011.52.2.242.
- Науменов А.В., Ховасова Н.О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. *PMЖ*, 2016, 24(3): 197-202.
- Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, Gonzalez-Lopez R, Santiago-Hernandez NJ. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 2011 Jul, 34(7): 1591-4. doi: 10.2337/dc11-0357.
- Villar MM, Martinez-Abundis E, Preciado-Marquez RO, Gonzalez-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch Endocrinol Metab*, 2017 Mar-Apr, 61(2): 188-192. doi: 10.1590/2359-3997000000242.
- Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, Loureiro AA, Viegas BB, Salles GF. Efficacy and Safety of Diacerein in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2017 Aug 17. pii: dc170374. doi: 10.2337/dc17-0374.
- Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet. *Endocrinology*, 2011, 152: 4080-4093.
- Hotamistigil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444: 860-7.
- Du H, Shao J, Gu P, Lu B, Ye X, Liu Z. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35: 607-612.
- Liu J, Chen Z, Zhang Y, et al. Rhein protects pancreatic b-cells from dynamin-related protein-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis under hyperglycemia. *Diabetes*, 2013, 62: 3927-393.
- Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, Souza GH, Hyslop S, Zollner RdeL. Diacerein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8: 782-791.
- Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Ann Transl Med*, 2016 Apr, 4(7): 133. doi: 10.21037/atm.2016.03.48.
- Tootsi K, Martson A, Kals J, Paapstel K, Zilmer M. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017 Jul, 24: 1-7. doi: 10.1080/00365513.2017.1354255.
- Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R, Goto S, Ikenaga Y, Kuroda K, Nakamura S, Katsuki Y, Katsuki T. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res*, 2017 Jul 31. doi: 10.1007/s40520-017-0808-6.
- Jatwa R, Kar A. Anti-inflammatory and anti-oxidative roles of diacerein are possibly mediated through an alteration in thyroid functions in animal model of inflammation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2009 Jun, 23(4): 465-471.
- Sheng X, Wang M, Lu M, Xi B, Sheng H, Zang YQ. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300: 886-893.
- Lin YJ, Hu G, Li KJ, Zhao YF, Wei J, Zhen YZ. The protection of rhein lysinate to liver in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin. *Arch Pharm Res*, 2015, 38: 885-892.
- Guo MZ, Li XS, Xu HR, Mei ZC, Shen W, and Ye XF. Rhein inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2002, 23(8): 739-744.

XXIII Международный конгресс “Гепатология сегодня”



даты проведения
23-25 марта 2018



РОПИП[®] Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

МОЖЕТ ЛИ АЦЕКЛОФЕНАК РАССМАТРИВАТЬСЯ В КАЧЕСТВЕ СОВРЕМЕННОГО ПРЕЕМНИКА «ЗОЛОТОГО СТАНДАРТА» НПВП ДИКЛОФЕНАКА?

ОБЗОР РОССИЙСКИХ ДАННЫХ

Ацеклофенак (Аэртал®) относится к числу наиболее назначаемых нестероидных противовоспалительных препаратов. Он более четверти века применяется для лечения боли при острых и хронических заболеваниях и зарекомендовал себя как действенный и относительно безопасный анальгетический и противовоспалительный препарат. Ацеклофенак зарегистрирован в 19 государствах Европейского союза. На мировом фармакологическом рынке он представлен в виде стандартных таблеток, саше, локальных форм, комбинированных средств. Ацеклофенак может с успехом применяться при любой ноцицептивной боли, однако наиболее важной областью его использования следует считать лечение остеоартрита. Учитывая, что при ОА часто имеется коморбидная патология, здесь особенно необходим характерный для ацеклофенака низкий риск лекарственных осложнений. В нашей стране за 2005–2016 гг. было выполнено 14 клинических испытаний ацеклофенака (Аэртал®) (n = 4096), показавших хороший терапевтический потенциал этого лекарства. На фоне терапии ацеклофенаком боль в среднем уменьшилась на $52,9 \pm 15,9\%$ в сравнении с исходным уровнем. Число нежелательных реакций в среднем составило около 3%. В контролируемых исследованиях, где ацеклофенак сравнивался с диклофенаком, нимесулидом, мелоксикамом и парацетамолом, число нежелательных реакций на ацеклофенак в среднем составило 8,8%, на препараты контроля – 20,2%. Очевидно, что опыт российских клинических исследований подтверждает данные западных исследований и показывает высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ацеклофенака.

Ключевые слова: НПВП, ацеклофенак (Аэртал®), остеоартрит, боль, анальгетическая терапия, нежелательные реакции.

A.E. KARATEEV, MD, E.Yu. POGOSHEVA, Ph.D. in medicine, E.S. FILATOVA, Ph.D. in medicine

Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology

CAN ACECLOFENAC BE CONSIDERED AS A MODERN SUCCESSOR OF THE «GOLD STANDARD» NSAID DYCLOFENAC? REVIEW OF RUSSIAN DATA

Aceclofenac (Aertal®) is one of the most prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs. It has been used to treat pain in acute and chronic diseases for more than a quarter of a century and has established itself as an effective and relatively safe analgesic and anti-inflammatory drug. Aceclofenac has got a market authorization in 19 states of the European Union. On the world pharmacological market it is presented in the form of standard tablets, sachets, local forms, combination drugs. Aceclofenac can be successfully used to treat any nociceptive pain, but the most important area of its use should be considered the treatment of osteoarthritis. Given that OA often has comorbid pathology, a low risk of drug complications is especially required here. 14 clinical trials of aceclofenac (Aertal®) (n = 4096) has been conducted in our country for 2005-2016 years, which showed good therapeutic potential of this drug. On the background of therapy with aceclofenac, pain decreased by an average of $52.9 \pm 15.9\%$ compared with baseline. The number of undesired reactions averaged approximately 3%. In controlled studies, where aceclofenac was compared with diclofenac, nimesulide, meloxicam, and paracetamol, the number of adverse reactions to aceclofenac therapy averaged 8.8%, and control preparations 20.2%. It is obvious that the Russian clinical studies results confirm the data of Western studies and show a high efficacy and favorable profile of aceclofenac safety.

Keywords: NSAIDs, aceclofenac (Aertal®), osteoarthritis, pain, analgesic therapy, undesirable reactions.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – надежный, проверенный временем инструмент контроля боли, который повсеместно используется в реальной клинической практике [1, 2]. Особое значение эти препараты имеют при лечении двух наиболее распространенных скелетно-мышечных заболеваний – остеоартроза (ОА), острой и хронической неспецифической боли в спине (НБС), определяющих тяжелые страдания и потерю трудоспособности сотен миллионов

жителей Земли [3]. Для понимания роли НПВП при лечении ОА будет уместно привести цитату из недавно опубликованной статьи профессора Ж.-П. Пеллетье (J.-P. Pelletier), одного из ведущих мировых экспертов по проблеме ОА: «Нестероидные противовоспалительные препараты – краеугольный камень при лечении остеоартрита» («Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are at the cornerstone of treatment for osteoarthritis (OA)») [4]. В 2017 г. Американская коллегия интернистов представила рекомендации по лече-

нию острой и хронической НБС, где НПВП отводится роль препарата первой линии: «Если требуется фармакологическое лечение, врачи и пациенты должны выбирать нестероидные противовоспалительные препараты или миорелаксанты» («If pharmacologic treatment is desired, clinicians and patients should select nonsteroidal anti-inflammatory drugs or skeletal muscle relaxants») [5].

Популярность НПВП определяется хорошим обезболивающим и противовоспалительным потенциалом, удобством применения и финансовой доступностью. Именно поэтому в распоряжении врача имеется исключительно широкий спектр препаратов этого ряда. На сегодняшний день в нашей стране зарегистрировано 28 международных непатентованных наименований НПВП – ацеклофенак, амтолметин гуацил, ацетилсалициловая кислота, ацетамин, декскетопрофен, дифлунизал, ибупрофен, индометацин, диклофенак, кеторолак, кетопрофен (в т. ч. кетопрофен лизиновая соль), лорноксикам, мелоксикам, метамизол, мефенамовая кислота, набуметон, напроксен, нимесулид, сулиндак, пироксикам, теноксикам, тиапрофеновая кислота, фенилбутазон, фенпрофен, флурбипрофен, целекоксиб, этодоллак и эторикоксиб [6].

Чем должен руководствоваться лечащий доктор при выборе конкретного препарата для конкретного пациента? Прежде всего, без сомнений, соображениями безопасности терапии. Все НПВП, хотя имеют различную химическую структуру, действуют на общую фармакологическую мишень – фермент циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), работа которого обеспечивает синтез простагландина E₂, важнейшего медиатора боли и воспаления. Поэтому все препараты этой группы (разумеется, при использовании в эквивалентных дозах) демонстрируют примерно равную анальгетическую активность. Различие между НПВП заключается в риске развития т.н. «класс-специфических» нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [7, 8]. И здесь следует признать, что идеального НПВП с точки зрения безопасности его применения не существует. Конечно, есть представители данной фармакологической группы, у которых существенно меньше риск развития патологии ЖКТ, – это селективные ЦОГ-2-ингибиторы, коксибы; однако применение этих препаратов до сих пор (со времен печальной памяти «кризиса коксибов») ассоциируется у многих врачей с нарастанием частоты кардиоваскулярных осложнений. Имеется несомненный, общепризнанный лидер в отношении минимального кардиоваскулярного риска – напроксен, но он весьма часто вызывает НР со стороны ЖКТ [9, 10].

Поэтому лечащему врачу при выборе НПВП приходится находить баланс между параметрами безопасности как со стороны ЖКТ, так и ССС. Очень важно, чтобы суммарный риск осложнений (и ЖКТ, и ССС, и почек) был на приемлемо низком уровне, когда польза от применения лекарства существенно превосходит возможный вред от НР.

25 лет назад таким препаратом с наилучшим соотношением эффективности и безопасности считался диклофенак. В те времена он заслуженно именовался «золотым стандартом» обезболивающей терапии. Но времена меняются,

и сегодня хорошо известно, что диклофенак не только достаточно часто вызывает осложнения со стороны ЖКТ, но и оказывает серьезное негативное действие на ССС [9, 10].

Преемником диклофенака на современном этапе развития медицины может считаться его ближайший биохимический «родственник» – ацеклофенак. Это эффективный, хорошо известный практикующим врачам, проверенный множеством клинических испытаний и длительной реальной практикой препарат, который с успехом используется во многих странах мира уже более четверти века [11–13]. Ацеклофенак был создан в 1984 г. фирмой Almirall Prodespharma S.A. (Испания) в 1984 г., а первая публикация о его клиническом использовании (система PubMed) относится к 1988 г. [14]. С момента своего появления эффективность и безопасность этого препарата прошла строгую проверку: для этого была проведена серия рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), спланированных по всем правилам «доказательной медицины». Суммарный анализ этих работ был представлен Dolley M. и сотр., которые выполнили метаанализ 13 РКИ с активным контролем (n = 3 574) и ряд наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (n = 142 746). Было показано, что ацеклофенак обладает хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом при лечении больных ревматическими и неревматическими заболеваниями. Он достоверно уменьшал боль и улучшал функцию пораженных суставов при ОА. Ацеклофенак уменьшал число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА), купировал болевые ощущения и улучшал функцию позвоночника при анкилозирующем спондилите (АС). Он не уступал и даже по отдельным параметрам превосходил препараты сравнения: диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен. Число НР при использовании ацеклофенака было существенно меньше в сравнении с другими НПВП; особенно явно было его преимущество в отношении низкой частоты развития патологии ЖКТ [15].

Достоинства ацеклофенака определяют его широкую популярность. В настоящее время, по данным сайта www.drugs.com, в различных странах мира используется 298 коммерческих препаратов на основе ацеклофенака. Это стандартные таблетки и капсулы, локальные формы (мази и гели), комбинированные лекарства, где ацеклофенак сочетается с парацетамолом, опиоидами и миорелаксантами. Ацеклофенак зарегистрирован в 19 странах Евросоюза: Болгарии, Бельгии, Великобритании, Венгрии, Голландии, Германии, Греции, Испании, Италии, на Кипре, Латвии, Литве, Португалии, Польше, Сербии, Словакии, Румынии, Франции и Эстонии.

Ацеклофенак считается универсальным обезболивающим средством и может успешно использоваться как при лечении боли, связанной с острой патологией (например, острой/подострой НБС, при травмах и в хирургии), так и для контроля боли при хронических болезнях суставов и позвоночника.

Хотя ацеклофенак доказал свой терапевтический потенциал при различных ревматических заболеваниях, все же наиболее важной областью применения этого

препарата следует признать лечение ОА. При этом заболевании преимущества ацеклофенака раскрываются в наибольшей степени: ведь многие больные ОА нуждаются в длительном приеме НПВП: это люди пожилого возраста с множественной коморбидной патологией, и вопросы безопасности терапии здесь выходят на первый план.

Недавно было опубликовано исследование, в котором доказывается успешное применение ацеклофенака при ОА. Patel P.B. и Patel T.K. провели метаанализ 9 РКИ продолжительностью от 6 до 12 нед. ($n = 2\,422$), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут. Было определено, что все НПВП оказывают примерно одинаковый эффект в отношении снижения интенсивности боли и улучшения функции суставов. Анальгетическое действие ацеклофенака оказалось несколько более выраженным, чем при использовании других НПВП: суммарно на 0,75 см по 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ). При этом стандарти-

зованное отличие средних (SMD) достигло $-0,30$ (95% ДИ $-0,62-0,01$), что указывает на умеренное отличие. Но при использовании ацеклофенака было достоверно меньше НР, особенно патологии ЖКТ: 21,9% и 33,2% (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,57–0,83) на фоне приема ацеклофенака и препаратов сравнения соответственно (рис. 1) [16].

Несомненным преимуществом ацеклофенака, которое определяет его место в качестве «препарата выбора» при ОА, следует считать положительное влияние этого препарата на метаболизм суставного хряща. Это факт подтверждает, в частности, работа Dingle J. и соавт., которые исследовали действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Были изучены 650 проб, полученных при артроскопии у больных ОА, и 180 здоровых людей. Оказалось, что почти все НПВП, в т. ч. индометацин, ибупрофен и диклофенак, *in vitro* оказывали нейтральное или отрицательное воздействие на состояние суставного хряща. Иное действие показал ацеклофенак – он не усиливал разрушения хрящевой ткани и, более того,

Таблица. Лечение действие и риск осложнений при использовании ацеклофенака: данные российских исследований 2005–2016 гг.

Работа, авторы, год публикации	n	Срок	План исследования	Терапевтическое действие	НР
Гришаева Т.П. (2005) [19]	20	3 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг у больных РА, РеА и ОА	Уменьшение боли (ВАШ) с 40,6 до 15,4	НР у 1 пациента (диспепсия)
Осипок Н.В. (2005) [20]	88	3 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг у больных с различными РЗ (ОА, РА, ССА, подагра)	Уменьшение боли (ВАШ) с 70 до 20 мм	НР – 11,4%, не было отмен из-за НР
Отиева Э.Н. (2006) [21]	45	3 нед.	Сравнение АЦЕ 200 мг и парацетамола 2 г у больных с остеопоротическим переломом позвоночника	Уменьшение боли (ВАШ) с 53 до 30 vs с 41 до 36 мм ($p < 0,05$)	Диспепсия 30,4% vs 40,0%
Стариков А.С. (2011) [22]	68	2 нед.	Сравнение АЦЕ 200 мг и диклофенака 150 мг у больных НБС	Уменьшение боли (ВАШ) с 61 до 28 vs с 68 до 39 мм ($p < 0,05$)	Диспепсия 3,1% vs 16,7%
Замятина Е.А. (2012) [23]	60	10 дней	Сравнение АЦЕ 200 мг и мелоксикама 15 мг у больных ОА	Нет различия по эффективности	Нет различия по НР
Шарапова Е.П. (2012) [24]	200	3 мес.	Сравнение АЦЕ 200 мг и диклофенака 150 мг у больных ОА	WOMAC боль с 205,1 до 119,7 vs с 208,9 до 129,1, значительное улучшение 95,8% vs 76,2%	НР 3% vs 12% ($p < 0,05$)
Парфенов В.А. (2013) [25]	60	10–14 дней	Наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг + толперизон 150 мг при НБС	Снижение боли (10-см ВАШ) с 7,29 до 1,31 см	Отмена лечения у 1 пациента из-за НР
Каратеев А.Е. (2013) [26]	60	4 нед.	Сравнение АЦЕ 200 мг и нимесулида 200 мг у больных РА	Уменьшение боли (ВАШ) с 56,7 до 39,8 vs с 58,9 до 42,1	Изменения при ЭГДС: 18% vs 28% ($p < 0,05$)
Лобанова Е.В. (2014) [27]	35	3 мес.	Сравнение АЦЕ 200 мг vs диклофенака 150 мг у больных ОА	Уменьшение боли (ВАШ) 75% vs 70% (НД)	Отмена из-за НР 3% vs 12%
Исаенко С.С. (2014) [28]	40	10 дней	Наблюдение эффекта АЦЕ саше 200 мг у больных НБС	Уменьшение боли (ВАШ) с 76 до 25 мм	Отсутствие значимых НР
Шарапова Е.П. (2014) [29]	40	2 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ саше 200 мг у больных ОА	Уменьшение боли (WOMAC) с 262,7 до 198,5	Значимых НР нет
Мякотных В.С. (2015) [30]	36	1–3 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ саше 200 мг у больных НБС	Купирование или значительное уменьшение боли (точно не указано)	НР – у 1 пациента (диспепсия)
Загородний Н.В. (2016) [31]	80	6 нед.	Сравнение АЦЕ 200 мг и диклофенака 150 мг у больных ОА	Уменьшение боли (ВАШ) с 74 до 38 vs с 74 до 54 мм (НД)	Лучший профиль безопасности АЦЕ
Гонтаренко Н.В. (2016) [32]	3304	4 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг у больных ОА, НБС и ревматической патологией мягких тканей	Уменьшение боли (ЧРШ) с 6,9 до 2,2 балла	НР у 2,2%

Рисунок 1. Частота НР на фоне приема ацеклофенака и других НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам, парацетамол): мета-анализ 9 РКИ при ОА, n = 2 422 [16]

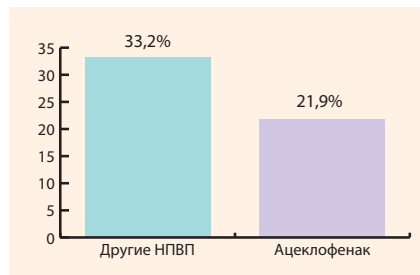


Рисунок 2. Динамика боли при лечении ацеклофенаком: среднее значение в % от исходного уровня, где исходный уровень = 100% (данные 14 российских исследований, n = 4 096)

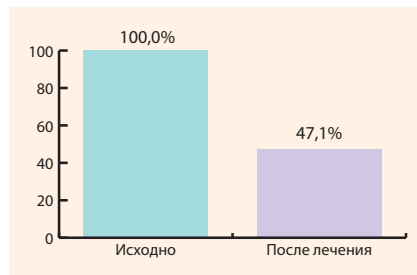
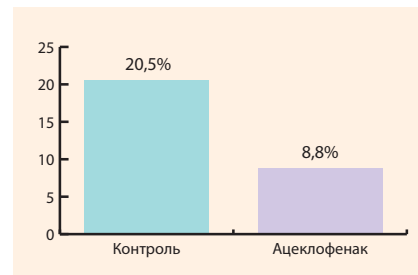


Рисунок 3. НР на фоне приема ацеклофенака и препаратов контроля (данные 14 российских исследований, n = 4 096)



способствовал ее активному восстановлению, подавляя катаболическое воспаление [17].

Близкие данные были представлены Blot L. и соавт. Они собрали биопсийный материал (хрящ из области медиального надмыщелка бедра) у 40 больных с выраженным ОА коленного сустава. Затем образцы хрящевой ткани инкубировались с добавлением меченого глюкозамина в присутствии трех НПВП – ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака. После этого оценивалась концентрация маркеров метаболизма хряща, хондроитина и гиалуроновой кислоты. Было показано, что ацеклофенак и мелоксикам, в отличие от диклофенака, отчетливо повышали метаболическую активность хондроцитов [18].

Ацеклофенак (Аэртал®) был зарегистрирован в нашей стране еще в 1996 г. Однако начало его активного применения в отечественной клинической практике приходится на первое десятилетие XXI в. За это время он вошел в число наиболее назначаемых НПВП, завоевав серьезное доверие как врачей, так и их пациентов.

Суждения российских экспертов о достоинствах того или иного лекарства нередко практически полностью основываются на данных наших западных коллег. Конечно, здесь имеется определенное рациональное зерно, ведь работы западных исследователей представляются более беспристрастными, да и проводятся они обычно на хорошем методическом уровне, с учетом жестких требований доказательной медицины. Однако российские публикации не следует игнорировать, ведь в них отражен наш собственный клинический опыт и особенности использования лекарства в национальной медицинской практике.

Мы решили проанализировать всю массу российских исследований, в которых изучалось лечебное действие и риск НР при использовании ацеклофенака (Аэртал®). Для этой цели мы воспользовались ресурсами национальной научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru и поисковой системы Google.ru. На поисковый запрос «ацеклофенак» на сайте eLIBRARY.ru удалось получить 389 ссылок на русскоязычные работы. Интересно отметить, что подавляющее большинство из них оказалось обзорами, а на долю оригинальных исследований приходилось лишь около 5% от общего числа статей. Среди этих работ также были публикации наших белорусских и украинских коллег. Это весьма

ценный научный материал, но мы решили не включать его в общий анализ, который имел целью изучение собственного российского опыта применения ацеклофенака.

Было выделено 14 отечественных клинических испытаний ацеклофенака (Аэртал®), выполненных в период с 2005 по 2016 г. (таблица) [19–32]. Общее количество больных, включенных в эти работы, составило 4 096 человек (женщины 63,7%, мужчины 36,3%, средний возраст $54,7 \pm 15,4$ года), при этом существенная часть из них (n = 3 304) приходилась на недавно опубликованное наблюдательное исследование АЛИСА [32].

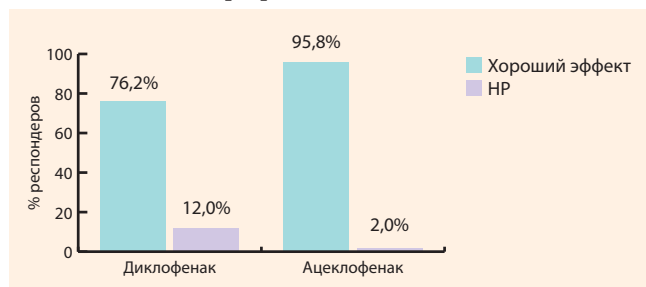
Основными нозологическими формами, при которых использовался ацеклофенак, были ОА и НБС. В качестве активного контроля были представлены различные НПВП, в основном диклофенак (в 4 исследованиях), нимесулид, мелоксикам и парацетамол (по 1 исследованию), а также парацетамол (1 исследование).

Имелись значительные расхождения в планировании этих работ. Их продолжительность составляла от 7 дней до 3 месяцев, препарат использовался при широком спектре заболеваний, применялись различные критерии оценки эффективности (динамика боли по ВАШ и числовой рейтинговой шкале (ЧРШ); по WOMAC; простая оценка удовлетворенности лечением и др.). Все это существенно затруднило проведение полноценного суммарного анализа лечебного действия ацеклофенака.

На основании оценки динамики уровня боли в процентах от исходного уровня (здесь отмечалось широкое расхождение данных, от 25 до 75%) средний уровень снижения боли составил $52,9 \pm 15,9\%$ (рис. 2).

На фоне приема ацеклофенака НР отмечались достаточно редко. Здесь также отмечался существенный разброс данных: от 30,4% до их полного отсутствия. В целом, согласно результатам наиболее крупных российских исследований, частота НР при использовании ацеклофенака составила приблизительно 3%. По данным работ, где имелся активный контроль, частота НР на ацеклофенаке оказалась достоверно меньше по сравнению с диклофенаком и нимесулидом и была примерно равна частоте НР на парацетамоле и мелоксикаме. Суммарное число НР в российских исследованиях составило для ацеклофенака и препаратов контроля 8,8 и 20,2% соответственно, $p < 0,001$ (рис. 3).

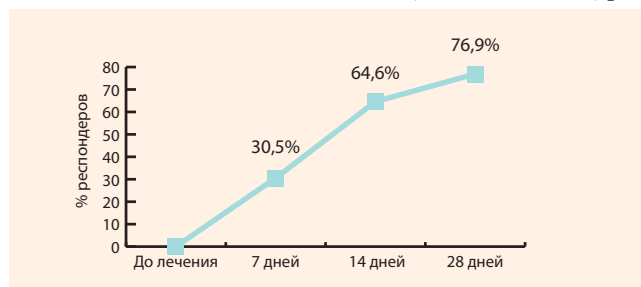
Рисунок 4. Оценка эффекта и НР: сравнение 3-месячного курса ацеклофенака 200 мг и диклофенака 150 мг у 200 больных ОА [29]



Самым продолжительным контролируемым исследованием ацеклофенака была работа Е.П. Шараповой и соавт. Исследователи в течение 3 месяцев наблюдали 200 больных ОА, которые получали ацеклофенак 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Было показано, что ацеклофенак имеет более значимое анальгетическое действие и значительно реже вызывает НР (рис. 4) [29].

Программа АЛИСА – наиболее крупное отечественное исследование, в котором оценивались терапевтические возможности обсуждаемого препарата. Это была наблюдательная работа, исследовавшая возможности применения единого алгоритма для терапии боли при скелетно-мышечной патологии, в основном ОА и НБС, у амбулаторных пациентов. Ацеклофенак (Аэртал®) предлагался как первый шаг анальгетической терапии. Если имелись показания, к НПВП рекомендовалось прибавить миорелаксант. У подавляющего большинства больных в качестве миорелаксанта был использован толперизон (Мидокалм®). Определяя результаты первого шага лечения, врачи могли изменять терапию: переключаться на другой НПВП, добавлять трамадол, по показаниям проводить локальные инъекции глюкокортикоидов с/без местных анестетиков, назначать антидепрессанты и антиконвульсанты. Оценка результатов исследования АЛИСА показала, что структурированный подход к терапии позволил достичь полного купирования боли у подавляющего большинства пациентов в течение 4

Рисунок 5. Полное прекращение боли у пациентов с ОА и НБС на фоне комбинированной терапии, где первым назначением был ацеклофенак 200 мг/сут (АЛИСА, n = 3 304) [32]



недель; коррекция терапии потребовалась лишь примерно у 10% пациентов (рис. 5) [32].

АЭРОПЛАН (n = 60) был единственной работой, в которой оценивалось влияние ацеклофенака (Аэртал®) на эндоскопическую картину ЖКТ, причем препаратом контроля был нимесулид. Согласно полученным данным, ацеклофенак достоверно реже вызывал развитие патологических изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (только единичные эрозии) в сравнении с нимесулидом, при использовании которого отмечалось появление эрозий, в т. ч. множественных, а также язвы [26].

Завершая наш краткий обзор, можно сказать, что отечественные работы подтверждают данные наших зарубежных коллег. Ацеклофенак (Аэртал®) показал себя в нашей стране как эффективный анальгетик с хорошим противовоспалительным потенциалом, который имеет весьма благоприятный профиль безопасности как в отношении ЖКТ, так и ССС. Этот препарат может с успехом использоваться при лечении любых заболеваний, сопровождающихся ноцицептивной болью. Но наиболее ценной для клинициста областью применения ацеклофенака все же следует считать терапию ОА. При этом заболевании отмечается множественная коморбидная патология, поэтому хорошая переносимость и низкий риск осложнений, характерные для ацеклофенака, особенно важны.



ЛИТЕРАТУРА

- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*, 2015 Feb 20, 8: 105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
- Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(1): 43–50.
- Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*, 2015 Nov 28, 386(10009): 2145–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
- Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*, 2016 Feb, 45(4 Suppl): s22-77. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017 Apr 4, 166(7): 514–530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
- www.pda.rlsnet.ru.
- Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org)*, 2013, 16(5): 821–847.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, 1: 4–24.
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Coxib and traditional NSAID Trialists'*

- (CNT) Collaboration. *Lancet*, 2013 Aug 31, 382(9894): 769-79.
10. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2006 Jun 27, 113(25): 2906-13.
 11. Насонова В.А. Ацеклофенак (Аэртал) в ревматологической практике. *Тер. Архив*, 2005, 77(5): 87-90.
 12. Лила А.М. Применение Аэртала (ацеклофенак) в клинической практике. *РМЖ*, 2009, 17(4): 291-294.
 13. Иголкина Е.В., Чисасова Н.В., Имамединова Г.Р. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. *Современная ревматология*, 2017, 11(3): 99-105.
 14. Yscla A. Aceclofenac and paracetamol in episiotomal pain. *Drugs Exp Clin Res*, 1988, 14(7): 491-4.
 15. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*, 2001, 61(9): 1351-1378.
 16. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*, 2017 Mar, 4(1): 11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
 17. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol.*, 1999, 58(3): 125-129.
 18. Blot L, Marcelis A, Devogelaer J, Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(7): 1413-1421.
 19. Гришаева Т.П., Балабанова Р.М. Опыт применения Аэртала (ацеклофенак) при лечении ревматических заболеваний. *Трудный пациент*, 2005, 3(2): 29-31.
 20. Осипок Н.В., Черных С.Ю., Злобина Т.И. Клиническая эффективность и переносимость ацеклофенак (Аэртала) при хронических заболеваниях суставов. *Современные проблемы ревматологии*, 2005, 2: 204-208.
 21. Отиева Э.Н., Тарнавская Т.С. Оценка эффективности ацеклофенак у больных системным остеопорозом и хроническими болями в позвоночнике. *Научно-практическая ревматология*, 2006, 2: 103-103.
 22. Стариков А.С., Пенина Г.О. Применение ацеклофенак в лечении острого вертеброгенного компрессионно-ишемического синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2011, 111(8): 57-59.
 23. Замятина Е.А., Багирова Г.Г. Применение мелоксикама (Мовалис) и ацеклофенак (Аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Приволжский регион. Медицинские науки*, 2012, 1: 40-46.
 24. Шарпова Е.П., Таскина Е.А., Раскина Т.А. и др. Ацеклофенак в терапии остеоартроза. *Лечащий врач*, 2012, 8: 90-4.
 25. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной практике, применение аэртала и миодкалма. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 1: 34-37.
 26. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенак и нимесулидом). *Consilium Medicum*, 2013, 15(2): 48-53.
 27. Лобанова Е.В., Гончарова О.М., Рябцева Е.А. Возможности ацеклофенак (аэртала) в лечении больных остеоартрозом. *Амурский медицинский журнал*, 2014, 4(8): 29-31.
 28. Исаенко С.С., Пешкова С.Ю. Опыт применения ацеклофенак в комплексной терапии болевого синдрома у пациентов с болью в нижней части спины. *Современные проблемы ревматологии*, 2014, 6(6): 53-56.
 29. Шарпова Е.П., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г. и др. Применение новых форм ацеклофенак при остеоартрозе в реальной клинической практике. *Современная ревматология*, 2014, 1: 73-6.
 30. Мякотных В.С., Торгашов М.Н. Стресс-индуцированные болевые синдромы и возможности их лечения с применением новой формы ацеклофенак. *Клин. фармакол. тер.*, 2015, 24(2): 26-30.
 31. Загородний Н.В., Ивашкин А.Н., Закирова А.Р., Скипенко Т.О. Применение ацеклофенак (Аэртала) на ранних стадиях гонартроза. *Consilium medicum*, 2016, 18(8): 42-45.
 32. Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., Каратеев А.Е. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). *Современная ревматология*, 2016, 10(4): 35-40.



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

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ НА ДИНАМИКУ АРТРОСОНОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению влияния длительной терапии Алфлутопом на артрорсонографические показатели коленных суставов (размеры суставного хряща, ширина суставной щели, выраженность остеофитоза, активность локального воспаления) при гонартрозе. Лечение назначалось пациентам на ранних стадиях заболевания и проводилось повторными курсами. Обнаружено, что длительная терапия Алфлутопом замедляет процессы деградации суставного хряща, прогрессирование структурных изменений коленных суставов, активность локального воспаления (по данным артрорсонографии), что уменьшает симптомы остеоартрита, повышает качество жизни больных.

Ключевые слова: остеоартрит, коленные суставы, артрорсонография, Алфлутоп.

M.S. SVETLOVA, MD, Prof., I.V. KHEIFETS, PhD in medicine, Petrozavodsk State University

EFFECT OF LONG-TERM ALFLUTOP THERAPY ON THE ARTHROSONOGRAPHIC CHANGES IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

The article presents the results of a study of the effect of prolonged Alflutop therapy on the arthrosanographic changes in knee joints (sizes of articular cartilage, joint space width, severity of osteophytic disease, local inflammation activity) in patients with gonarthrosis. The treatment was prescribed to patients in the early stages of the disease and repeated by regular courses. It was found that prolonged therapy with Alflutop slows down the articular cartilage degradation, the progression of structural changes in knee joints, the local inflammation activity (according to arthrosanography), which reduces the symptoms of osteoarthritis and improves the patient's quality of life.

Keywords: osteoarthritis, knee joints, arthrosanography, Alflutop.

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов различной этиологии, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости и явным или скрыто протекающим синовитом.

ОА занимает лидирующие позиции по частоте возникновения среди заболеваний суставов и второе место среди причин инвалидности у больных после 50 лет. По данным исследований, в России ОА с преимущественным поражением крупных суставов (коленных и тазобедренных) страдает 13% населения. Коленные суставы (КС) поражаются при ОА наиболее часто (около 10% населения старше 55 лет), при этом у 25% из них развиваются выраженные нарушения функциональной активности. Риск утраты трудоспособности в группе больных гонартрозом (ГА) сравним с группой больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других заболеваниях у этих пациентов [1–3].

В связи с вышеизложенным, назначенная в наиболее ранние сроки, на ранних стадиях ГА болезнь-модифицирующая терапия должна быть направлена на предотвращение прогрессирования патологического процесса в пораженном суставе, а следовательно, уменьшение выраженности боли, улучшение функциональной активности суставов.

К препаратам для лечения ОА, который уменьшает боль в суставах, улучшает их функцию, оказывает многочисленные патогенетические эффекты при данном заболевании, относится Алфлутоп. Алфлутоп применяется в лечении ОА уже на протяжении 20 лет. Накоплен большой опыт его применения в лечении не только ОА, но и других заболеваний опорно-двигательного аппарата. Основными эффектами Алфлутопа при ОА являются: стимуляция анаболических процессов в хряще, регуляция метаболизма функционирующих хондроцитов, стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты, нормальных протеогликанов, коллагена II типа, угнетение активности гиалуронидазы и других факторов деструкции, противовоспалительная и антиоксидантная активность [4–10].

В последние годы артрорсонография (АСГ) получила широкое распространение как техника визуализации при обследовании пациентов с ревматическими заболеваниями суставов, а также контроля за лечением, в том числе и при ГА. Обычно АСГ используется для оценки патологии мягких тканей и выявления жидкости, но позволяет также визуализировать хрящ и поверхности костных структур, оценить наличие и выраженность остеофитоза, ширину суставной щели [11–14].

Целью настоящего исследования было оценить влияние длительной (5-летнее наблюдение) терапии Алфлутопом на

артросонографические показатели (размеры суставного хряща, ширину суставной щели, выраженность остеофитоза, активность локального воспаления) при ГА. Лечение препаратом начиналось на ранних стадиях заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 204 амбулаторных пациента с достоверным диагнозом ГА, давших письменное согласие на участие в исследовании. Диагностика заболевания осуществлялась на основе критериев ГА Американской коллегии ревматологов [15]. При отсутствии рентгенологических критериев диагноз устанавливался при сочетании клинических симптомов (боль механического характера, скованность в суставах <30 минут, ограничение функции) и выявленной при АСГ неровности контура суставных поверхностей костей, образующих сустав. Рентгенологическая стадия ГА оценивалась по классификации Келлгрена – Лоуренса [16].

Критериями включения в исследование были: длительность симптомов ГА не менее 2, но не более 36 месяцев; 0, I, II рентгенологические стадии ГА; первичный ГА; отсутствие других заболеваний суставов.

Пациенты с ранними стадиями ГА (РГА) были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 64 пациента РГА, которым с момента включения в исследование была начата терапия Алфлутопом: 51 (79,7%) женщина и 13 (20,3%) мужчин со средним возрастом $47,4 \pm 11,6$ года и средней длительностью ГА $11,5 \pm 6,7$ мес. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса 0 стадия ГА имела место у 13 (20,8%) больных, I – у 32 (49,4%), II – у 19 (29,8%) исследованных.

Алфлутоп вводился в суммарной дозе 20 мл на курс лечения. Использовалась комбинированная схема терапии Алфлутопом: на фоне внутримышечных инъекций препарата по 1 мл через день Алфлутоп вводился внутрисуставно по 2 мл на одно введение с интервалом 2–3 дня по 5 инъекций в сустав, пораженный ГА. Подобные курсы Алфлутопом повторяли с интервалом 6 месяцев в течение 5 лет. При усилении болей в КС больным разрешался прием диклофенака в суточной дозе 100 мг.

Основными эффектами Алфлутопа при ОА являются: стимуляция анаболических процессов в хряще, регуляция метаболизма функционирующих хондроцитов, стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты, нормальных протеогликанов, коллагена II типа, угнетение активности гиалуронидазы и других факторов деструкции, противовоспалительная и антиоксидантная активность

Контрольную группу составили 140 пациентов РГА, 107 (76,4%) женщин и 33 (23,6%) мужчины со средним возрастом $46,7 \pm 10,4$ года и средней длительностью ГА $11,7 \pm 5,9$ мес. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса 0 стадия ГА имела место у 29 (20,7%) больных, I – у 67 (47,9%), II – у 44 (31,4%) исследованных.

Всем пациентам контрольной группы с момента включения в исследование был рекомендован прием 100 мг диклофенака в сутки в сочетании с различными видами физиолечения. При достижении положительного эффекта лечения диклофенак принимался лишь при усилении болей в суставах в суточной дозе 100 мг.

На момент включения в исследование основная и контрольная группы были сопоставимы по параметрам суставного синдрома.

По данным исследований, в России ОА с преимущественным поражением крупных суставов (коленных и тазобедренных) страдает 13% населения

Всем пациентам на момент включения в исследование и в контрольные сроки наблюдения выполнялась АСГ на аппарате «Logiq-400 pro» широкополосным линейным датчиком частотой 5–11 МГц. Исследование проводилось спереди в верхней (супрапателлярной) продольной проекции, нижней (инфрапателлярной) продольной, боковых (латеральной и медиальной) продольных проекциях, поперечной (супрапателлярной и инфрапателлярной) проекциях, сзади – в задней поперечной и продольной проекциях. При АСГ оценивались следующие параметры:

1. Высота хряща (латерального и медиального) мыщелков бедренной кости в миллиметрах (оценивалась в задней поперечной проекции).
2. Наличие экссудата в полости сустава полуколичественным методом в баллах, определяемое при продольном супрапателлярном сканировании по средней линии надколенника с оценкой площади супрапателлярной сумки. За нормальный уровень жидкости, или 0 баллов, принимался усредненный размер сумки площадью не более $1,5 \text{ см}^2$ и отсутствие жидкости под коллатеральными связками; 1 балл – незначительное количество жидкости, когда размеры сумки не превышали 4 см^2 и полоска жидкости не более 3 мм в подсвязочном пространстве; 2 балла – умеренное количество при площади сумки не более $7,5 \text{ см}^2$ и полоске жидкости в подсвязочном пространстве более 3 мм; 3 балла – значительное количество жидкости, когда супрапателлярная сумка составляла более $7,5 \text{ см}^2$, в подсвязочном пространстве полоска жидкости более 6 мм, и уровень жидкости определялся в дополнительных карманах.
3. Наличие остеофитов (ОсФ) и их размер полуколичественным методом в баллах: 0 – ОсФ отсутствуют; 1 балл – мелкие ОсФ размером не $> 1 \text{ мм}$; 2 балла – ОсФ размером 1–2 мм; 3 балла – ОсФ размером $> 2 \text{ мм}$.
4. Толщина синовиальной оболочки в миллиметрах, измеренная по наиболее гипертрофированному участку при поперечном супрапателлярном сканировании.
5. Выраженность сужения суставной щели в баллах: 0 – отсутствие сужения суставной щели, 1 балл – суставная щель 5–3 мм, 2 балла – суставная щель 3–1 мм, 3 балла – размеры суставной щели $< 1 \text{ мм}$ и отсутствие суставной щели.

6. Вовлечение в воспалительный процесс околосуставных тканей: наличие либо отсутствие отека сухожилий портняжной, двуглавой, полусухожильной мышц бедра.
7. Наличие кист Бейкера.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета STATISTICA. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Характер распределения количественных признаков оценивали по Колмогорову – Смирнову. Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака и с помощью U-критерия Манна – Уитни при ненормальном распределении. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было сказано выше, «потеря хряща» является одним из основных признаков ГА, отражающим прогрессирование структурных изменений в КС. В *таблице 1* представлены данные о высоте медиального и латерального хряща мыщелков бедренной кости у больных, лечившихся Алфлутопом в течение 5 лет, в различные сроки наблюдения.

Из *таблицы 1* видно, что на фоне терапии Алфлутопом было выявлено некоторое увеличение размеров хряща мыщелков бедренной кости через 1 год наблюдения, статистически достоверное для латерального хряща мыщелка бедренной кости правого КС ($p < 0,05$). Для других отделов КС (медиальный хрящ правого КС, латеральный и медиальный левого КС) различия не были статистически достоверными. Через 2, 3 и 5 лет наблюдения в данной группе больных не было отмечено статистически значи-

мых различий в размерах хряща по сравнению с их исходными значениями.

В контрольной группе снижение высоты хряща мыщелков бедренной кости было отмечено уже через год наблюдения, которое, однако, не было статистически достоверным. С максимальной скоростью признаки «потери хряща» в этой группе больных нарастали через 3 и 5 лет наблюдения. При исходных размерах латерального хряща правого КС $1,43 \pm 0,33$ мм его высота уменьшилась к 3-му году наблюдения до $1,25 \pm 0,45$ мм и до $1,12 \pm 0,37$ мм к 5-му году лечения ($p < 0,05$). Аналогичные тенденции были выявлены и для других отделов: $1,40 \pm 0,34$ мм исходно составил медиальный хрящ правого КС и $1,25 \pm 0,42$ и $1,18 \pm 0,35$ мм через 3 и 5 лет соответственно; $1,47 \pm 0,37$ и $1,41 \pm 0,31$ мм составили размеры латерального и медиального хряща правого КС исходно и $1,27 \pm 0,38$, $1,25 \pm 0,34$ и $1,15 \pm 0,34$, $1,11 \pm 0,37$ мм через 3 и 5 лет наблюдения соответственно ($p < 0,05$). Данные о динамике высоты суставного хряща в контрольной группе представлены в *таблице 2*.

«Потеря хряща» является одним из основных признаков ГА, отражающим прогрессирование структурных изменений в КС

На *рисунке 1* представлена динамика высоты латерального и медиального хряща мыщелков бедренной кости у больных основной группы, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе. При исходно сопоставимых размерах суставного хряща у больных сравниваемых групп различия становятся статистически достоверными через 3 года наблюдения и наиболее выражены через 5 лет терапии (через 5 лет наблюдения средняя

Таблица 1. Динамика высоты суставного хряща мыщелков бедренной кости у больных основной группы по данным АСГ

Высота суставного хряща, мм	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Латеральный правый	$1,43 \pm 0,33$	$1,57 \pm 0,24^*$	$1,50 \pm 0,37$	$1,48 \pm 0,44$	$1,48 \pm 0,36$
Медиальный правый	$1,39 \pm 0,35$	$1,48 \pm 0,28$	$1,47 \pm 0,41$	$1,45 \pm 0,54$	$1,46 \pm 0,45$
Латеральный левый	$1,48 \pm 0,35$	$1,56 \pm 0,28$	$1,52 \pm 0,45$	$1,44 \pm 0,35$	$1,47 \pm 0,28$
Медиальный левый	$1,39 \pm 0,29$	$1,46 \pm 0,33$	$1,48 \pm 0,40$	$1,46 \pm 0,57$	$1,46 \pm 0,41$

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Таблица 2. Динамика высоты суставного хряща мыщелков бедренной кости у больных контрольной группы по данным АСГ

Высота суставного хряща, мм	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Латеральный правый	$1,43 \pm 0,37$	$1,42 \pm 0,34$	$1,37 \pm 0,37$	$1,25 \pm 0,45^*$	$1,12 \pm 0,37^*$
Медиальный правый	$1,40 \pm 0,34$	$1,39 \pm 0,37$	$1,39 \pm 0,28$	$1,25 \pm 0,42^*$	$1,18 \pm 0,35^*$
Латеральный левый	$1,47 \pm 0,37$	$1,43 \pm 0,37$	$1,40 \pm 0,39$	$1,27 \pm 0,38^*$	$1,15 \pm 0,34^*$
Медиальный левый	$1,41 \pm 0,31$	$1,38 \pm 0,28$	$1,37 \pm 0,31$	$1,25 \pm 0,34^*$	$1,11 \pm 0,37^*$

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Таблица 3. Динамика ОФ у больных основной группы по данным АСГ

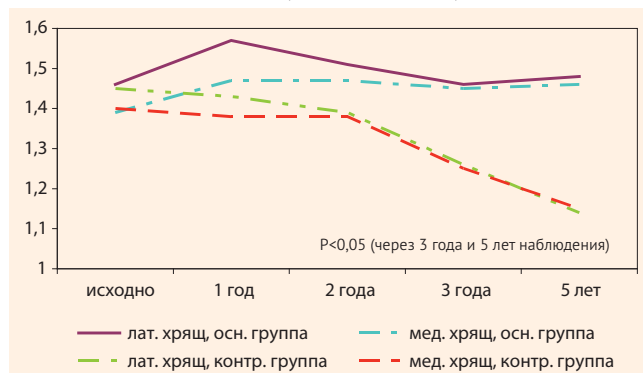
Остеофитоз, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	1,59 ± 0,57	1,59 ± 0,68	1,73 ± 0,28	1,98 ± 0,34	2,03 ± 0,28*
Левый КС	1,57 ± 0,57	1,57 ± 0,65	1,72 ± 0,25	1,96 ± 0,37	2,02 ± 0,27*

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика ШСЩ у больных основной группы по данным АСГ

Суставная щель, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	0,51 ± 0,54	0,52 ± 0,53	0,73 ± 0,54	0,88 ± 0,54	1,03 ± 0,59*
Левый КС	0,52 ± 0,56	0,54 ± 0,55	0,75 ± 0,55	0,90 ± 0,53	1,04 ± 0,57*

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Рисунок 1. Динамика высоты хряща мыщелков бедренной кости в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе (по данным АСГ)

высота латерального хряща у больных основной группы составила $1,47 \pm 0,34$ мм, медиального – $1,46 \pm 0,33$ и $1,14 \pm 0,33$ мм латерального, $1,15 \pm 0,35$ мм медиального – у больных контрольной группы, $p < 0,05$).

Таким образом, длительная терапия Алфлутопом, назначенная на ранних стадиях ГА, оказала сдерживающее влияние на процессы дегенерации суставного хряща. Положительное влияние Алфлутопа на хрящ сохранялось на всех сроках наблюдения.

Остеофитоз (ОФ) и сужение суставной щели определяют выраженность структурных изменений КС, а значит, и симптомов ГА. Анализ динамики ОФ и ширины суставной щели у больных ГА, лечившихся Алфлутопом, по данным АСГ представлен в *таблицах 3, 4*.

По данным АСГ динамика ОФ отсутствовала в основной группе через 1 год лечения Алфлутопом. Отрицательная динамика имела место через 2 и 3 года, однако статистически достоверные различия выраженности ОФ с исходными значениями были отмечены лишь через 5 лет наблюдения ($1,59 \pm 0,57$ и $2,03 \pm 0,28$ балла, $1,57 \pm 0,57$ и $2,02 \pm 0,27$ балла для правого и левого КС исходно и через 5 лет соответственно, $p < 0,05$).

На фоне лечения Алфлутопом через 1 год наблюдения отрицательная динамика ОФ имела место в 2 КС (1 (1,6%) больной), через 2 года – в 9 КС (6 (10%) пациентов), через 3 года – в 18 КС (14 (22%) пациентов), через 5 лет – в 25 КС (19 (29%) пациентов основной группы).

Ширина суставной щели (ШСЩ) по данным АСГ у больных, получавших терапию Алфлутопом, оставалась неизменной через 1 год лечения препаратом, имела тенденцию к незначительному снижению через 2 и 3 года, различия с исходными значениями ШСЩ стали статистически достоверными к 5-му году наблюдения ($0,51 \pm 0,54$ и $1,03 \pm 0,59$ балла, $0,52 \pm 0,56$ и $1,04 \pm 0,57$ балла для правого и левого КС исходно и через 5 лет соответственно, $p < 0,05$).

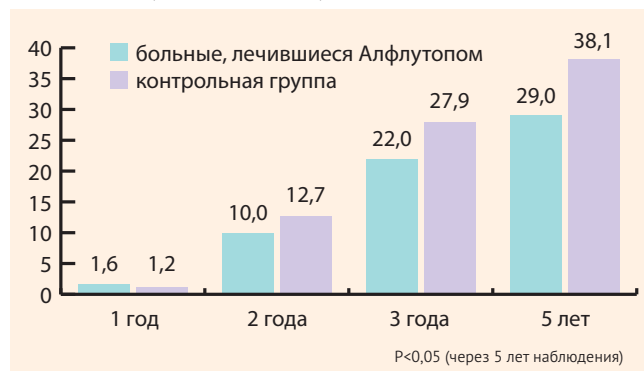
Уменьшение ШСЩ по данным АСГ, статистически достоверное через 5 лет наблюдения, при стабильных средних значениях высоты хряща, с одной стороны, по-видимому, отражает снижение высоты хряща у ряда больных основной группы на фоне лечения Алфлутопом, кроме того, уменьшение ее размеров возможно при сохраняющейся в течение длительного времени нагрузке на суставные поверхности КС у больных ГА.

На ранних стадиях ГА симптом- и структурно-модифицирующая терапия должна быть направлена на предотвращение прогрессирования патологического процесса в пораженном суставе, а следовательно, уменьшение выраженности боли, улучшение функциональной активности суставов

На фоне терапии Алфлутопом через 1 год отрицательная динамика ШСЩ имела место в 2 КС (1 (1,6%) больной), через 2 года – в 10 КС (7 (11,3%) пациентов), через 3 года – в 19 КС (14 (21,7%) пациентов), через 5 лет – в 22 КС (18 (28,5%) пациентов с ГА).

В контрольной группе отрицательная динамика ОФ также практически отсутствовала через 1 год наблюдения и имела тенденцию к росту через 2, 3 и 5 лет наблюдения,

Рисунок 2. Процент больных с отрицательной динамикой ОФ в группе лечившихся Алфлутопом и в контрольной группе (по данным АСГ)



статистически значимая достоверность различий с исходными значениями была выявлена в этой группе больных уже через 3 года терапии.

Отрицательная динамика ОФ имела место через 1 год – в 4 КС (2 (1,2%) пациента), через 2 года – в 20 КС (17 (12,7%) пациентов), через 3 года – в 57 КС (38 (27,9%) пациентов), через 5 лет – в 75 КС (50 (38,1%) больных контрольной группы).

Статистически достоверные различия значений ШСЩ с исходными были выявлены в контрольной группе через 3 года и 5 лет наблюдения.

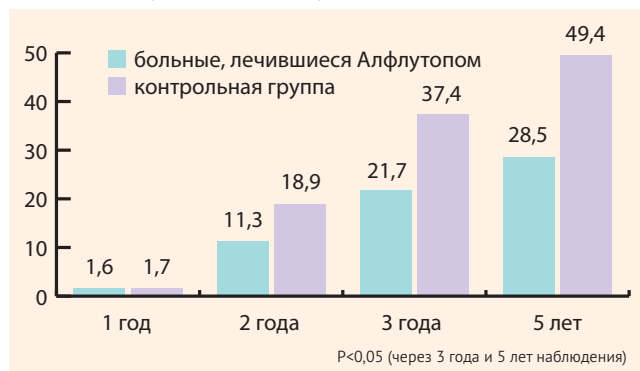
Отрицательная динамика ШСЩ в контрольной группе через 1 год наблюдения имела место в 4 КС (2 (1,7%) больных), через 2 года – в 30 КС (26 (18,9%) пациентов), через 3 года – в 86 КС (51 (37,4%) пациент), через 5 лет – в 102 КС (65 (49,4%) пациентов контрольной группы).

На рисунках 2, 3 представлен процент пациентов с отрицательной динамикой ОФ и ШСЩ в основной и контрольной группах в различные сроки наблюдения.

Из рисунков 2, 3 видно, что длительная терапия Алфлутопом полностью не предотвратила, однако оказала сдерживающее влияние на процессы прогрессирования структурных изменений в КС в отличие от контрольной группы, где уже через 3 года практически у каждого третьего больного была выявлена отрицательная динамика ОФ и у каждого второго пациента через 5 лет наблюдения была констатирована отрицательная динамика ШСЩ.

В проведенном исследовании был изучен противовоспалительный эффект Алфлутопа. Влияние длительной терапии препаратом на выраженность локального воспаления в КС по данным АСГ отражено в таблице 5.

Рисунок 3. Процент больных с отрицательной динамикой ШСЩ в группе лечившихся Алфлутопом и в контрольной группе (по данным АСГ)



Уже через 6 месяцев после первого курса Алфлутопа было отмечено уменьшение объема выпота в суставах ($0,65 \pm 0,76$ и $1,14 \pm 0,84$ балла исходно, $0,37 \pm 0,70$ и $0,54 \pm 0,80$ балла через 6 месяцев для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$). При последующем наблюдении за больными не отмечено нарастания объема выпота в пораженных суставах, за исключением незначительного его увеличения через 5 лет лечения повторными курсами Алфлутопа. На всех сроках наблюдения значения объема выпота статистически достоверно отличались от исходных значений ($p < 0,05$) в основной группе больных. Толщина синовиальной оболочки колебалась в пределах $1,6 \pm 0,3$ – $2,3 \pm 0,2$ мм на всех сроках наблюдения.

На момент включения в исследование синовит различной степени выраженности был диагностирован при АСГ в 21 КС (16 (25,5%) пациентов). Через 6 месяцев после первого курса Алфлутопа признаки воспаления были выявлены в 10 КС (7 (10,7%) пациентов РГА), через 1 год – в 7 КС (5 (8,3%) больных), через 2 года – в 6 КС (5 (8,3%) пациентов), через 3 года – в 5 КС (5 (8,2%) пациентов) и через 5 лет – в 8 КС (6 (9,1%) пациентов основной группы).

Тендинит околоуставных мышц (портняжной, двуглавой и полусухожильной) исходно имел место в 8 КС (8 (11,9%) пациентов). Вовлечение в воспалительный процесс околоуставных мышц было констатировано через 6 месяцев в 4 КС (4 (5,6%) пациента), через 1 год – в 5 КС (4 (5,6%) пациента), через 2 года – в 6 КС (5 (7,9%) больных), через 3 года – в 6 КС (5 (7,9%) больных) и через 5 лет – в 7 КС (5 (8,9%) больных, лечившихся Алфлутопом).

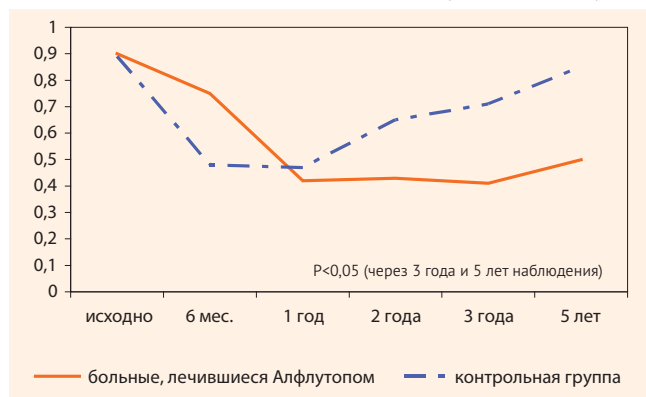
В контрольной группе также была отмечена некоторая положительная динамика объема выпота в КС через

Таблица 5. Динамика объема выпота в полость КС у больных основной группы по данным АСГ

Выпот, баллы	Исходно	6 мес.	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	$0,65 \pm 0,76$	$0,37 \pm 0,70^*$	$0,30 \pm 0,64^*$	$0,32 \pm 0,74^*$	$0,32 \pm 0,74^*$	$0,38 \pm 0,71^*$
Левый КС	$1,14 \pm 0,84$	$0,54 \pm 0,80^*$	$0,53 \pm 0,75^*$	$0,54 \pm 0,78^*$	$0,50 \pm 0,65^*$	$0,64 \pm 0,58^*$

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

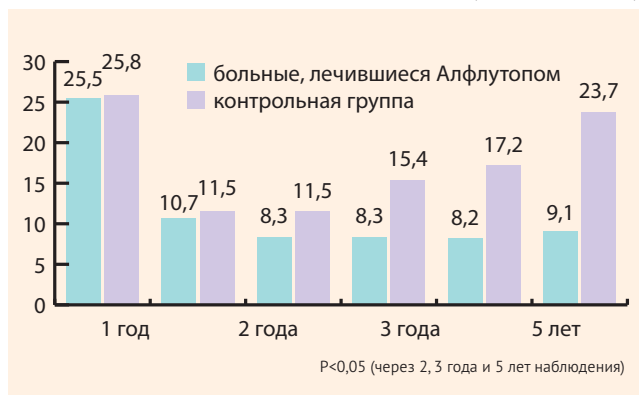
Рисунок 4. Динамика объема выпота в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе (по данным АСГ)



6 месяцев наблюдения. Статистически достоверными по сравнению с исходными значения объема выпота сохранились через 6 месяцев и 1 год лечения. Через 2 и 3 года терапии имела место отрицательная динамика объема выпота в КС, наиболее выраженная через 5 лет наблюдения (практически достиг исходных значений) за больными контрольной группы. Толщина синовиальной оболочки колебалась в пределах $1,7 \pm 0,5$ – $2,4 \pm 0,2$ мм на всех сроках наблюдения.

Динамика объема выпота в основной и контрольной группах отражена на *рисунке 4*.

Рисунок 5. Процент больных с синовитом в группе лечившихся Алфлутопом и в контрольной группе (по данным АСГ)



Синовит различной степени выраженности был выявлен на момент включения в исследование в 42 КС (36 (25,8%) пациентов контрольной группы). По данным АСГ в контрольной группе признаки синовита были выявлены при АСГ через 6 месяцев – 20 КС (16 (11,5%) пациентов), через 1 год – в 19 КС (16 (11,5%) пациентов), через 2 года – в 29 КС (21 (15,4%) пациент), через 3 года – в 33 КС (23 (17,2%) пациента) и через 5 лет – в 41 КС (31 (23,7%) больной контрольной группы). Процент пациентов с синовитом по данным АСГ в основной и контрольной группах в различные сроки наблюдения представлен на *рисунке 5*.



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. Шарাপова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое 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



БИОТЕННОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru



РУП N012210/01



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Рисунок 6. Артрoсонограмма больной К. до лечения Алфлутопом. Правый КС, признаки синовита

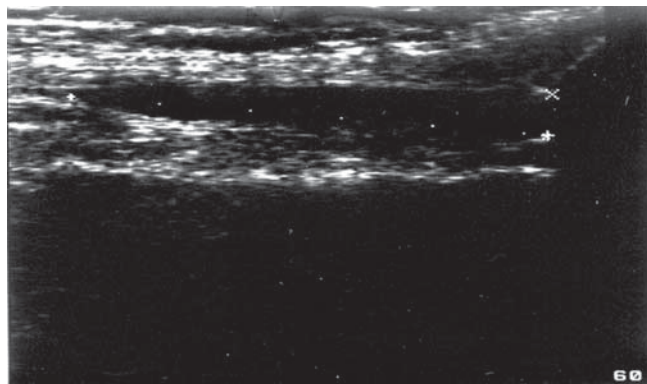
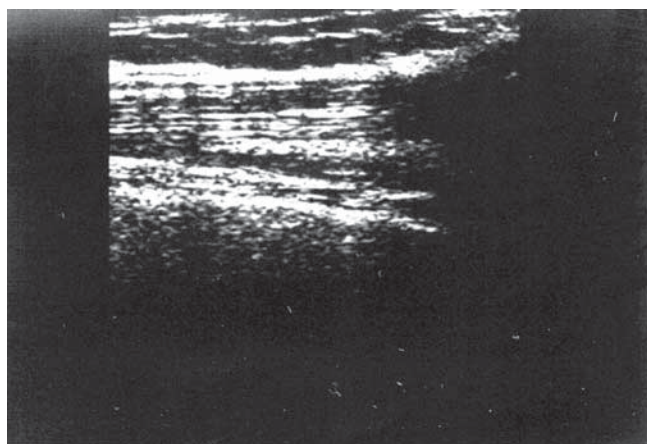


Рисунок 7. Артрoсонограмма больной К. через 3 года (через 5 лет без динамики) лечения Алфлутопом. Синовит отсутствует



Из рисунка видно, что на фоне длительной терапии Алфлутопом гораздо реже выявлялся синовит при АСГ-исследовании по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Артрoсонограммы больной К., страдающей ГА, до и после лечения Алфлутопом приведены на рисунках 6, 7.

Тендинит околосуставных мышц (портняжной, двуглавой и полусухожильной) исходно имел место в 21 КС (17 (12,3%) пациентов контрольной группы). Вовлечение в воспалительный процесс околосуставных мышц было констатировано через 6 месяцев в 17 КС (13 (9,4%) пациентов), через 1 год – в 18 КС (15 (10,5%) пациентов), через 2 года – в 17 КС (15 (10,5%) пациентов), через 3 года – в 21 КС (16 (11,6%) пациентов) и через 5 лет – в 28 КС (18 (13,8%) пациентов контрольной группы).

В проведенном исследовании с использованием АСГ было показано положительное влияние Алфлутопа (при длительном его применении и начале лечения препаратом на ранних стадиях ОА) на процессы дегенерации суставного хряща, синовит, прогрессирование структурных изменений в суставах (ширина суставной щели, остеофитоз)

Таким образом, длительная терапия Алфлутопом, назначенная на ранних стадиях ГА, оказала положительное влияние на локальное воспаление в КС по данным АСГ. Частота выявления синовита значительно сократилась в группе больных, лечившихся Алфлутопом. Противовоспалительный эффект Алфлутопа сохранялся на всех сроках наблюдения за больными.

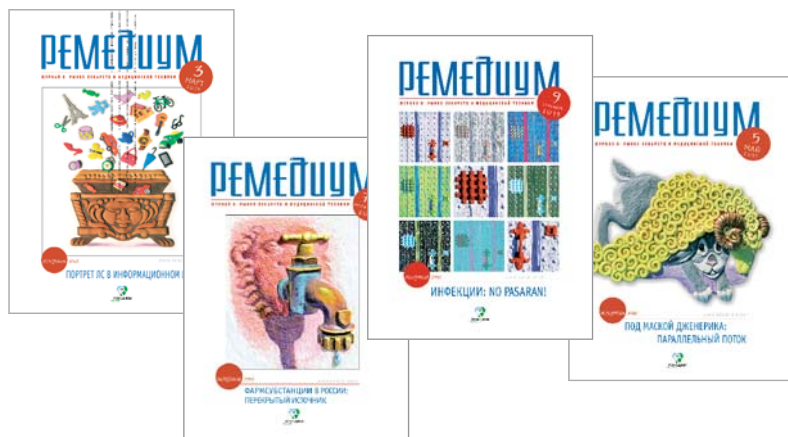
Итак, в проведенном исследовании с использованием АСГ было показано положительное влияние Алфлутопа (при длительном его применении и начале лечения препаратом на ранних стадиях ОА) на процессы дегенерации суставного хряща, синовит, прогрессирование структурных изменений в суставах (ширина суставной щели, остеофитоз). Алфлутоп целесообразно применять в комплексном лечении ОА. Препарат эффективен и безопасен при длительном назначении.



ЛИТЕРАТУРА

1. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol. Rev.*, 1988, 10: 1-28.
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология*, 2012, 3: 10-12.
3. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Киев: МОРИОН, 2003.
4. Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. *Клинич. Ревматология*, 1995, 3: 20-22.
5. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. *Клинич. Ревматология*, 1996, 4: 40-43.
6. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. *Клинич. Ревматология*, 2001, 2: 51-53.
7. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чисасова Н.В. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Научно-практич. Ревматология*, 2004, 3: 52-54.
8. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике. *Научно-практич. Ревматология*, 2005, 5: 64-66.
9. Светлова М.С. Длительная терапия алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). *РМЖ*, 2014, 7: 504-509.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп.
11. Букина И.Е. Синовит и кисты Бейкера на ранних стадиях остеоартроза. *Клинич. мед.*, 2002, 80(9): 27-30.
12. Букина И.Е., Мач Э.С., Пушкова И.Е. Возможности артрoсонографии для диагностики субклинического синовита у больных гонартрозом на ранних стадиях (предварительные данные). *Научно-практич. Ревматология*, 2002, 2: 10-13.
13. Майко О.Ю., Багирова Г.Г., Попова Л.В. Диагностические возможности ультразвукового сканирования коленных суставов при остеоартрозе. *Тер. Архив*, 2005, 4: 44-50.
14. Gibbon WW, Wakefield RJ. Ultrasound in inflammatory disease. *Radiol. Clin. Northam.*, 1999, 37: 633-651.
15. Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of the arthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 1986, 29: 1039-1049.
16. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1957, 16: 494-501.

ПОДПИСКА НА 2018 ГОД



**АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА**

**ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИЮ ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ
С ЛЮБОГО НОМЕРА, В Т. Ч. НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ**

Стоимость подписки на I полугодие 2018 г. — 6 360 руб.

Стоимость годовой подписки на 2018 г. — 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.

Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.

ТЕЛЕФОН: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.

E-MAIL: PODPISKA@REMEDIUM.RU, WWW.REMEDIUM.RU



**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ
В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ
РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:**

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У НАШИХ ПАРТНЕРОВ:

• Официальный дилер Ремедиум Приволжье,
Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В ПОДПИСНЫХ АГЕНТСТВАХ

• ООО «Информнаука»,
т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81
www.informnauka.com

- ООО «Руспресса»,
т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19
- ЗАО «МК-Периодика», т.: (495) 672-70-89
- ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах РФ),
т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
- «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

ПОДПИСКА В БЕЛАРУСИ

- «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

ПОДПИСКА В КАЗАХСТАНЕ

- «Казпочта», www.kazpost.kz
- «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-18

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 1—12 (январь — декабрь) 2018 г.	комплект	1	12 000,00	12 000,00
Итого:					12 000,00
В том числе НДС					1090,91
Всего к оплате:					12 000,00



К оплате: двенадцать тысяч рублей 00 коп.

Руководитель предприятия _____ (Макарова Е. К.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ В СПИНЕ

ВРАЧАМИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Боль в спине – распространенная причина нетрудоспособности и снижения качества жизни, приводящая к существенным экономическим потерям. Представлен обзор нового Российского консенсуса по ведению пациентов с болью в спине врачами общей практики, а также его сопоставление с рекомендациями экспертов из Европы и Азии. Внедрение в клиническую практику рекомендаций экспертов способно улучшить качество медицинской помощи и уменьшить временную нетрудоспособность, связанную с болью в спине.

Ключевые слова: боль в спине, люмбагия, люмбоишиалгия, дискогенная радикулопатия, врач общей практики.

V.A. PARFENOV, MD, Prof., M.A. IVANOVA

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

GENERAL PRACTITIONERS' MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BACK PAIN

Back pain is a common cause of disability and the decline in the quality of life which results in significant economic losses. The paper presents an overview of the new Russian consensus on the general practitioners' management of patients with back pain and its comparison with the recommendations of experts from Europe and Asia. The introduction of experts' recommendations into clinical practice can improve the quality of medical care and reduce temporary disability associated with back pain.

Keywords: back pain, lumbalgia, lumboschialgia, discogenic radiculopathy, general practitioner.

Боль в спине – распространенная причина нетрудоспособности и снижения качества жизни, приводящая к существенным экономическим потерям. По данным эпидемиологических работ, в развитых странах в течение года у 50% взрослых отмечается эпизод боли в спине, а в течение жизни от 60 до 80% людей испытывают ее [1, 2]. Согласно исследованию глобального бремени болезней, в 2010 г. в мире боль в нижней части спины вследствие профессиональных нагрузок стала причиной 21,7 млн лет жизни, скорректированных на инвалидность [3]. Систематический анализ данных по глобальному бремени болезней 2016 г. показал, что боль в спине стабильно занимает первое место среди причин нетрудоспособности в 1990, 2006 и 2016 гг. [4].

Российский консенсус по ведению пациентов с болью в нижней части спины (БНЧС) врачами общей практики [5] был подготовлен в 2017 г. на основе работы экспертов (терапевтов, неврологов, ревматологов) и обсужден 23 ноября 2017 г. на Национальном конгрессе терапевтов на секции «Амбулаторный врач», проводимой профессором А.Л. Верткиным.

ДИАГНОСТИКА

Рекомендовано выделять три основные причины БНЧС (диагностическая триада):

- 1) неспецифическая (скелетно-мышечная) боль – 85–90% случаев;
- 2) специфическая причина – до 7% случаев: опухоли, в т. ч. метастатические; спондилоартрит, воспаления, переломы позвонков и заболевания внутренних органов;

- 3) боль, вызванная компрессионной радикулопатией, поясничным стенозом, – 4–7% случаев.

В зависимости от длительности БНЧС подразделяется на:

- острую (продолжительность до 6 недель);
- подострую (6–12 недель);
- хроническую (более 12 недель).

Согласно исследованию глобального бремени болезней, в 2010 г. в мире боль в нижней части спины вследствие профессиональных нагрузок стала причиной 21,7 млн лет жизни, скорректированных на инвалидность

Хотя подавляющее большинство случаев боли в спине, исходя из распространенности, обусловлено скелетно-мышечными источниками, до установления этого диагноза критически важно исключить более редкие, однако значительно более серьезные и потенциально опасные заболевания, требующие специфического подхода к диагностике и лечению. При первичном обращении пациента с БНЧС в поликлинику необходимо исключить специфическую причину боли, на которую указывают «красные флаги», при их наличии – провести дополнительные обследования и(или) направить на консультацию к соответствующим специалистам. «Красные флаги» отчасти представляют собой анамнестические данные, требующие особого внимания при расспросе, а также результаты исследования соматического и неврологического статуса (табл.).

Инструментальные методы (КТ, МРТ, сцинтиграфия, денситометрия), как правило, назначаются специалистом, однако при наличии «красных флагов» могут быть назначены терапевтом.

Таблица. Дифференциальный диагноз боли в нижней части спины, «красные флаги»

Основные проявления	Заболевания	
Боль локализуется в нижней части спины, в области крестца, нет корешковых симптомов	Неспецифическая боль, вызванная заболеваниями и повреждениями костно-суставного и мышечно-связочного аппаратов	
Корешковые симптомы со стороны нижних конечностей, положительный тест Ласега, выраженная или нарастающая слабость в ногах	Ишиалгия, чаще грыжа дисков L4-L5 и L5-S1, поясничный стеноз	Осмотр невролога, Rg позвоночника, КТ, МРТ
Физическая нагрузка и занятия спортом – частые провоцирующие факторы; боль усиливается при разгибании спины; рентгенография в косой проекции выявляет дефект	Спондилолистез (соскальзывание тела вышележащего позвонка, чаще на уровне L5-S1)	Осмотр невролога, Rg позвоночника, КТ, МРТ
Тазовые расстройства, парезы конечностей, анестезия промежности	Синдром поражения корешков конского хвоста	Осмотр невролога, Rg позвоночника
Предшествующая травма, признаки остеопороза	Перелом позвоночника (компрессионный перелом)	Rg позвоночника, КТ, МРТ
Лихорадка, повышение СОЭ, антинуклеарные антитела, склеродерма, ревматоидный артрит	Заболевания соединительной ткани	Консультация ревматолога
Хроническая воспалительная боль в спине *, начало болезни в молодом возрасте (до 25 лет), признаки системного воспаления (повышение СОЭ и СРБ), наличие артритов и энтезитов (в частности, ахиллобурсита), псориаз	Ревматические заболевания (спондилоартриты)	Консультация ревматолога, Rg позвоночника, КТ, МРТ
Боли в спине и в животе, диарея с примесью крови, похудание, признаки системного воспаления (повышение СОЭ и СРБ)	Спондилит на фоне воспалительных заболеваний кишки (язвенный колит, болезнь Крона)	Консультация ревматолога, невролога
Наличие злокачественной опухоли в анамнезе, даже после удаления, необъяснимая потеря массы тела, лихорадка, изменения при электрофорезе белков сыворотки, злокачественные заболевания в анамнезе	Злокачественные заболевания (миеломная болезнь), метастазы	КТ, МРТ, консультация онколога
Нефролитиаз	Коликообразные боли в боковых отделах с иррадиацией в пах, гематурия, невозможность найти удобное положение тела	УЗИ брюшной полости, консультация уролога
Расслаивающая аневризма брюшного отдела аорты	Болевой мечется, боли не уменьшаются в покое, пульсирующая масса в животе	Срочная консультация хирурга
Инфекции (дисцит, туберкулез и остеомиелит позвоночника, эпидуральный абсцесс)	Лихорадка, введение препаратов парентерально, туберкулез в анамнезе или положительная туберкулиновая проба, наркомания, ВИЧ-инфекция	Развернутое обследование, КТ, МРТ
Гиперпаратиреоз	Постепенное начало, гиперкальциемия, камни в почках, запоры	Rg позвоночника, консультация эндокринолога

Примечание. Rg – рентгенография, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

* Для определения воспалительной боли в спине используются следующие критерии (необходимо наличие как минимум 4 из 6): хроническая БНЧС (более 3 мес.); возраст менее 50 лет; уменьшение боли после упражнений, но не в покое; утренняя скованность более 30 мин; пробуждение во вторую половину ночи из-за боли в спине; перемежающаяся боль в ягодицах.

ЛЕЧЕНИЕ

В качестве общего принципа ведения боли в спине выделено информирование пациента об основных причинах боли в спине, целесообразности сохранения активного образа жизни, избегании длительного постельного режима. Такой подход направлен на уменьшение дисфункциональных убеждений и формирование адаптивного поведения на фоне болевого синдрома.

Для уменьшения боли назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Для повышения безопасности и эффективности применения НПВП следует придерживаться следующих рекомендаций. При отсутствии противопоказаний НПВП назначаются сразу же после установки диагноза БНЧС, перорально в средней или максимальной терапевтической дозе. Инъекционные формы могут использоваться в течение первых 2 дней при наличии очень выраженной боли или при невозможности перорального приема. В дальнейшем пациент переходит на использование пероральных форм препарата. Согласно клиническим рекомендациям по рациональному применению НПВП (2015), все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект (уровень доказательности 1a), использование инъекционных форм НПВП может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул (1b). Однако нет однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций имеет преимущество перед пероральными формами по эффективности при проведении лечения более 1 дня (1b) [6].

Оценка эффекта НПВП проводится через 5–7 дней после назначения препарата в полной терапевтической дозе. Значимым признано уменьшение боли на 50% и более от исходного уровня. Продолжительность курса определяется временем полного регресса боли и функционального восстановления. При назначении

НПВП всегда следует учитывать риск развития нежелательных явлений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. При наличии показаний для предупреждения нежелательных реакций пациенту, получающему НПВП, должна быть назначена соответствующая профилактическая терапия, например ингибиторы протонной помпы (омепразол) для предупреждения эрозивно-язвенных осложнений. Применение локальных форм НПВП (мази, гели и др.) рассматривается лишь при умеренной/слабой боли или при наличии противопоказаний для системных НПВП.

Для удобства работы врачам общей практики представлена краткая информация о наиболее часто применяемых НПВП. В качестве примера приводим данные о нимесулиде.

Нимесулид – умеренно селективный ингибитор циклооксигеназы-2 с благоприятным сочетанием высокой эффективности, хорошей переносимости и финансовой доступности, что позволяет рассматривать его как средство выбора для лечения скелетно-мышечной боли. Эффективность нимесулида при болях в спине подтверждена серией клинических исследований и большим опытом его применения в реальной практике. Нимесулид назначается при умеренной или выраженной боли в спине перорально по 100 мг 2 раза в день. Общая длительность использования нимесулида определяется необходимостью купирования болей, обычно 2–4 недели. При использовании нимесулида следует учитывать общие меры предосторожности и ограничения, которые относятся ко всему классу НПВП.

Нелекарственное лечение направлено на коррекцию биомеханики движений и изменение образа жизни пациента, а также формирование более адаптивных стратегий преодоления боли.

В британских рекомендациях указана возможность применения слабых опиоидов ($\pm$ парацетамол) для острой боли в спине при непереносимости или неэффективности НПВС, однако в лечении хронической боли в спине их использовать не следует

При острой неспецифической БНС следует информировать пациента о доброкачественном характере заболевания и высокой вероятности быстрого выздоровления при соблюдении рекомендаций врачей, включая сохранение активного образа жизни, при возможности продолжение работы, социальной и бытовой активности. Постельный режим замедляет выздоровление и реабилитацию, поэтому не показан при острой боли. При интенсивном болевом синдроме его продолжительность не должна превышать 1–2 дней. Нет оснований рекомендовать пациентам с болью в спине спать на жесткой поверхности: жестком матрасе, полу, щите и т. п., как предписывалось ранее. Мануальная терапия не имеет достаточных доказательств эффективности в качестве изолированного метода первого выбора при острой неспецифической

БНС, но может быть рекомендована пациентам, у которых недостаточно эффективна лекарственная терапия на протяжении 2–6 недель.

Лечебная гимнастика не имеет убедительных доказательств эффективности в течение первых 4 недель боли в спине. Однако у некоторых пациентов она может дать положительный результат через несколько дней после развития острой боли, при этом не следует использовать упражнения (значительные сгибания, разгибания или вращения туловищем), которые могут спровоцировать усиление боли. Вытяжение, массаж, игло-рефлексотерапия, различные методы физиотерапевтического лечения не доказаны как эффективные методы лечения боли в спине. Несмотря на отсутствие доказательной базы, массаж и игло-рефлексотерапия могут приводить к хорошему результату, особенно у пациентов с положительным опытом их использования, поэтому к назначению этих видов терапии нужно подходить индивидуально.

В патогенезе хронической БНС большую роль играют психосоциальные факторы, поэтому она требует иной тактики ведения. Наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который основывается на взаимодействии различных специалистов: врача лечебной гимнастики (кинезиотерапевта), психолога, невролога, анестезиолога и при необходимости психиатра. Врач общей практики также может участвовать в этой работе, назначая лекарственную терапию и направляя пациента к специалистам.

Мультидисциплинарное воздействие обычно включает оптимизацию лекарственного лечения, лечебную гимнастику, образовательную программу и психологические методы (когнитивно-поведенческую терапию). В специализированных центрах проводится углубленное нейроортопедическое обследование с определением ведущих скелетно-мышечных источников боли и применением таргетного малоинвазивного лечения в виде блокад с анестетиками в проекцию фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения, однако этот подход является только частью комплексного ведения пациентов.

Лечебная гимнастика (регулярные физические упражнения, которые проводятся по рекомендации и под контролем специалиста) – наиболее эффективное направление лечения хронической боли в спине (метод первого выбора). Эффективны аэробные физические упражнения (на свежем воздухе), регулярное выполнение рекомендованных упражнений в домашних условиях. Недостаточно доказательств в пользу какого-либо определенного метода лечебной гимнастики или комплекса упражнений, ведущее значение имеют скорее регулярность занятий и техника выполнения – исключение резких и чрезмерных движений, способных вызвать обострение боли. Пешие прогулки, ходьба – высокоэффективный метод лечения и профилактики хронической неспецифической боли в спине. Специалистом по лечебной гимнастике (кинезиотерапевтом) анализируются двигательные стереотипы пациента на работе, в быту,

при работе за компьютером и другими устройствами, управлении автомобилем, при занятиях спортом и т.д., даются рекомендации по двигательной активности, предупреждению скелетно-мышечных повреждений. Важно избегать чрезмерных нагрузок, подъема тяжестей, равно как и длительных статических нагрузок.

Нелекарственные методы лечения включают информирование пациентов о причине боли в спине, рекомендации сохранять активность, раннее возвращение к работе

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – наиболее эффективное психологическое направление при ведении пациентов с хронической болью. Когнитивная ее часть нацелена на изменение представлений пациента о заболевании, хронической боли, ее течении и прогнозе. Поведенческая терапия направлена на изменение «болевого» образа жизни, увеличение физической и социальной активности. Используются методики на расслабление мышц, рекомендуется постепенное увеличение физической нагрузки под наблюдением врача, что позволяет убедить пациента в том, что боль неопасна и даже уменьшается при повторных упражнениях, постепенном повышении нагрузки.

Мануальная терапия – одно из возможных направлений в комплексном лечении хронической БНС, целесообразна комбинация с другими методами. Массаж мышц спины и конечностей, физиотерапия (ультразвук, электролечение, тепловые процедуры, бальнеотерапия), иглорефлексотерапия (акупунктура) широко применяются несмотря на недоказанную эффективность. К назначению этих методов следует подходить индивидуально и рассматривать их только в составе мультимодального подхода.

Российский консенсус соответствует современным рекомендациям экспертов других стран.

В британских рекомендациях [7] (NICE, NG59, 2016) указано на необходимость исключения альтернативных специфических причин боли в спине (опухоль, спондилоартрит, травма и др.). Рекомендована стратификация риска хронизации боли при первичном обращении пациента для определения оптимальной тактики ведения. В британских рекомендациях объединены неспецифическая БНС и люмбоишиалгия вследствие дискогенной радикулопатии в связи со сходными подходами к диагностике и лечению на этапе неспециализированной помощи. Отмечено, что при отсутствии симптомов опасности не следует проводить МРТ в качестве рутинного метода на этапе неспециализированной помощи. Проведение МРТ рассматривается в условиях специализированной помощи в том случае, если ее результаты повлияют на тактику ведения.

Нелекарственные методы лечения включают информирование пациентов о причине боли в спине, рекомендации сохранять активность, раннее возвращение к работе. Следует активно использовать различные программы групповых упражнений (биомеханические,

Dr.Reddy's

НАЙЗ®

20 лет побед

нимесурид
НАЙЗ®
20 таблеток
100 мг

**ПРИЗНАННЫЙ
АВТОРИТЕТ**

**В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ
И ВОСПАЛЕНИЯ! ****

*Препарат Найз таблетки зарегистрирован в РФ 19.08.1998 г.
РУ П N012824/03 от 26.05.2009

**«Фармацевтический вестник» Февраль, 2017 №5
<https://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/zvezdy-farmatsevticheskogo-rynka.html#.WeXrupqwepp>
Товар года 2017 в номинации ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Полную информацию о препарате вы можете получить
в ООО «Др.Редди'с Лабораторис». 115035 г. Москва,
Овчинниковская наб., д.20, стр.1

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Реклама

аэробные, релаксационные или их комбинации) с учетом индивидуальных возможностей. Из нелекарственных методов не рекомендуются: применение ортезов (поясов, корсетов, стелек), акупунктура, электротерапия (ультразвук, ЧЭНС), тракция – ввиду ограниченной доказательной базы.

При ведении пациента врачом общей практики большое значение имеет информирование пациента о прогнозе грыжи межпозвоночного диска, которая выявляется у большинства пациентов при выполнении МРТ

Использование КПТ рассматривается в рамках комплексного подхода, который также должен включать занятия лечебной гимнастикой и/или мануальные методики. При этом у пациентов с персистирующей болью предпочтительно проведение групповой КПТ с учетом индивидуальных возможностей, если у пациента имеются актуальные психосоциальные препятствия к выздоровлению или когда предыдущие методы лечения были недостаточно эффективны. Мануальная терапия (мобилизация и мягкие техники – массаж) представлена как часть комплексного лечения с применением ЛФК, возможным использованием психологических методик.

Лекарственное лечение предполагает пероральное применение НПВП в минимально эффективной дозе и максимально коротким курсом с учетом профиля возможных осложнений и факторов риска пациента в комбинации с гастропротективной терапией. В британских рекомендациях указана возможность применения слабых опиоидов ($\pm$ парацетамол) для острой боли в спине при непереносимости или неэффективности НПВС, однако в лечении хронической боли в спине их использовать не следует. Парацетамол в качестве самостоятельного средства лечения не рекомендуется (его эффективность не подтвердилась в двойных слепых контролируемых испытаниях [8]).

Антидепрессанты и антиконвульсанты не рекомендуются для лечения боли в нижней части спины (однако при выявлении невропатического компонента их использование возможно согласно рекомендациям по невропатической боли [9]).

Для больных с острой или тяжелой люмбоишалгией рассматривается эпидуральное введение комбинации стероидов с местными анестетиками. Пациентам с хронической БНС возможно проведение радиочастотной денервации (при условии неэффективности консервативной терапии, сохранении умеренной или интенсивной локализованной боли, иннервации ведущего источника боли из медиальных ветвей спинномозговых корешков).

Для пациентов с люмбалгией не рекомендована замена диска или спондилодез (кроме случаев изучения в РКИ). Хирургическая декомпрессия рассматривается для лечения радиологически подтвержденной радикулопатии при неэффективности консервативного лечения.

Таким образом, британские рекомендации сходны с российскими в отношении консервативного комплексного ведения пациентов с БНС, они подробно освещают малоинвазивные и хирургические подходы, которые не рассматриваются на этапе ведения пациента врачом общей практики в РФ.

Национальные датские клинические рекомендации (2017) [10] также посвящены неспецифической БНС и люмбоишалгии вследствие дискогенной радикулопатии. Лечение должно включать информирование пациента о прогнозе заболевания, симптомах опасности, при которых следует обратиться к врачу, рекомендации по сохранению активности. Целесообразно индивидуализированное обучение пациента, упражнения под контролем специалиста, а также мануальная терапия. Не рекомендовано рутинное проведение нейровизуализации. В отличие от российских и британских рекомендаций, в датских рекомендациях обсуждается недостаточная доказательность лекарственной терапии, в т. ч. опиоидами, а также парацетамолом.

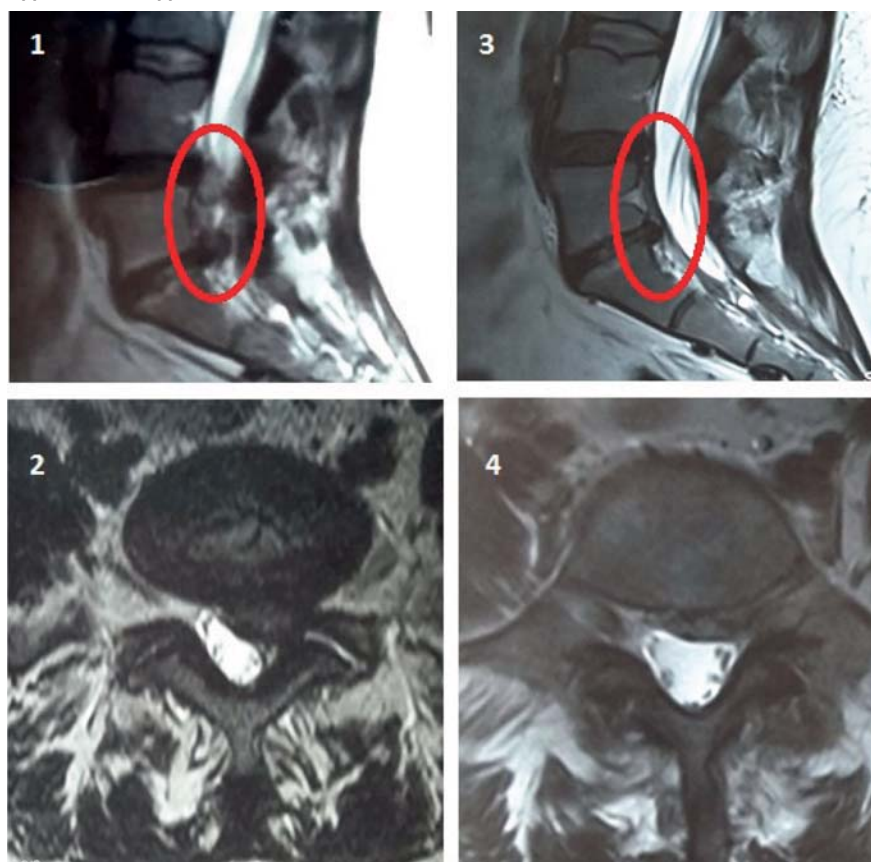
В корейских рекомендациях по ведению пациента с БНС (2017) [11] подчеркнута необходимость поддержки, обучения и информирования пациента, рекомендации по сохранению активности при острой боли. Показана высокая эффективность НПВП как при остром, так и при хроническом болевом синдроме. Сделан акцент на целесообразности мультидисциплинарного подхода к ведению хронической БНС (с применением КПТ, прогрессивной мышечной релаксации). Проведено сравнение доказательности различных методик лечебной гимнастики: самый высокий уровень был получен для «общих» упражнений. А при оценке роли гимнастики в лечении острой и хронической БНС показан приоритет упражнений (разных методик) при хронической боли.

Возможность естественного регресса грыжи диска. При ведении пациента врачом общей практики большое значение имеет информирование пациента о прогнозе грыжи межпозвоночного диска, которая выявляется у большинства пациентов при выполнении МРТ. Важно отметить, что грыжа диска может клинически не проявляться [12], ее наличие во многих случаях не объясняет БНС. Нередко происходит естественное уменьшение или даже полный регресс грыжи диска, что связывают с развитием аутоиммунного воспалительного ответа против фрагментов вещества диска [13–15], что отражает собственное клиническое наблюдение.

Новый Российский консенсус по ведению пациентов с болью в спине врачами общей практики соответствует современным рекомендациям экспертов из других стран

Пациентку Б. (37 лет) беспокоили простреливающие боли в пояснице с иррадиацией по задней поверхности левого бедра и голени до пятки интенсивностью до 10 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), онемение пальцев левой стопы. Болевой синдром грубо ограничивал активность (индекс нетрудоспособности Освестри

Рисунок. МРТ пояснично-крестцового отдела пациентки при поступлении: (1–2) парамедианная секвестрированная грыжа (экструзия) диска L5-S1 до 9 мм с латерализацией влево; (3–4) через 3 мес. – отмечен регресс грыжи диска L5-S1 до 4 мм



составил 84%). Боли появились после неловкого движения при поднятии веса. При обследовании были выявлены парез тыльного и подошвенного сгибания левой стопы до 4 баллов, снижение левого ахиллова рефлекса, гипестезия по латеральной поверхности левой голени, латеральному краю и тылу левой стопы, положительный

симптом Ласега слева с 40°. Клинический диагноз «Вертеброгенная левосторонняя люмбоишалгия, радикулопатия пятого поясничного и первого крестцового корешка». При МРТ была выявлена левосторонняя парамедианная секвестрированная грыжа диска между пятым поясничным и первым крестцовым позвонками сагиттальным размером до 9 мм (рис. (1–2)). Проводилось эпидуральное введение стероидов в комбинации с местным анестетиком фораминальным доступом под рентгенографическим контролем, дополнительно для уменьшения боли использовались НПВП, что в комплексе позволило снизить интенсивность боли на 70%. На фоне приема НПВП постепенно уменьшились боль и связанная с ней инвалидность, пациентка смогла вернуться к работе. Через 3 мес. остается незначительный болевой синдром в пояснице при неловких движениях (до 2 по ВАШ), индекс Освестри – 14% (минимальное ограничение функционального статуса). При повторной МРТ было выявлено уменьшение размеров грыжи диска на 50% (до 4 мм) (рис. (3–4)).

Таким образом, новый Российский консенсус по ведению пациентов с болью в спине врачами общей практики соответствует современным рекомендациям экспертов из других стран. Внедрение в клиническую практику рекомендаций экспертов способно улучшить качество медицинской помощи пациентам с БНЧС и уменьшить потери от временной нетрудоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боль в нижней части спины: мифы и реальность*. М.: ИМА-ПРЕСС, 2016.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
- Driscoll T, Jacklyn G, Orchard J, Passmore E, Vos T, Freedman G, Lim S, Punnett L. The global burden of occupationally related low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 0: 1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204631.
- Vos T, Alemu Abajobir A, Hassen Abate K et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017 Sep 16, 390(10100): 1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- Российский консенсус по ведению пациентов с болью в нижней части спины врачами общей практики. Под ред.: Верткина А.Л., Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л., Парфенова В.А. и др. М., 2017.
- Каратеев А., Насонов Е., Яхно Н., Ивашкин В. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, 1: 4-23.
- NICE. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NG59). 2016.
- Williams CM, Maher CG, Latimer J et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2014, 384(9954): 1586-1596. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9.
- NICE. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings (CG173). 2013.
- Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*, 2017: 1-16. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
- Hong J-Y, Song K-S, Cho JH, Lee JH. An Updated Overview of Low Back Pain Management in Primary Care. *Asian Spine J*, 2017, 11(4): 653-660. doi: 10.4184/asj.2017.11.4.653.
- Kim Sang Jin, Lee Tae Hoon, Lim Soo Mee. Prevalence of Disc Degeneration in Asymptomatic Korean Subjects. Part 1: Lumbar Spine. *J Korean Neurosurg*, 2013, 53: 31-38. doi: 10.3340/jkns.2013.53.1.31.
- Chiu C-C, Chuang T-Y, Chang K-H, Wu C-H, Lin P-W, Hsu W-Y. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*, 2015, 29(2): 184-195. doi: 10.1177/0269215514540919.
- Sun Z, Zhang M, Zhao XH et al. Immune cascades in human intervertebral disc: The pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(6): 1009-1014.
- Haro H. Translational research of herniated discs: Current status of diagnosis and treatment. *J Orthop Sci*, 2014, 19(4): 515-520. doi: 10.1007/s00776-014-0571-x.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Депрессивные расстройства, являясь самой распространенной психической патологией в общесоматической практике, часто выступают в качестве причины утяжеления течения соматической/неврологической патологии, увеличения риска инвалидизации и смертности пациентов. Депрессии по своей клинической структуре неоднородны: наиболее часто встречаются в общей медицине невротические депрессии, нозогении/соматогении, а также соматореактивная циклотимия. В связи с разнообразием встречающихся клинических форм аффективных заболеваний необходимо их своевременное выявление и проведение соответствующей дифференцированной антидепрессивной терапии. В качестве назначаемого лекарственного препарата следует делать выбор в пользу антидепрессанта, обладающего оптимально сбалансированным действием, меньшим количеством побочных эффектов, в минимальной степени взаимодействующим с другими лекарственными средствами.

Ключевые слова: депрессивное расстройство, невротическая депрессия, депрессия в общей медицине, нозогения, соматогения, антидепрессант.

B.A. VOLEL, MD, Prof., O.Yu. SOROKINA

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

DIFFERENT APPROACHES TO THERAPY OF DEPRESSIVE DISORDERS IN CLINICAL PRACTICE

Depressive disorders, being the most common psychiatric pathology in general somatic practice, often act as a cause of aggravation of somatic/neurological pathology, increasing the risk of disability and death of patients. There is no uniform clinical pattern to the depressive disorders. Neurotic depression, nosogeny/somatogeny, and somatoreactive cyclothymia are the most common in the general medicine. Due to variety of clinical forms of affective diseases, they should be detected in a timely manner and referred for appropriate differentiated antidepressant treatment. As a prescribed drug, you should opt for an antidepressant that has an optimally balanced effect, fewer side effects and a minimal interaction with other drugs.

Keywords: depressive disorder, neurotic depression, depression in general medicine, nosogeny, somatogeny, antidepressant.

Депрессия является одним из наиболее распространенных заболеваний. Согласно данным различных исследователей, заболеваемость данной аффективной патологией в популяции составляет в среднем от 3 до 10% [1–3]. Среди пациентов с депрессией преобладают лица женского пола (гендерное соотношение составляет в среднем 2:1). Депрессивные расстройства являются причиной ухудшения качества жизни пациентов, возникновения и утяжеления течения сопутствующих хронических заболеваний, повышения риска суицида и инвалидизации. Так, на долю депрессии приходится 6,2% всех DALYs¹ [4], и, по данным ВОЗ, к 2020 г. депрессия будет занимать уже второе место среди заболеваний, приводящих к инвалидизации. При этом следует отметить, что, согласно результатам эпидемиологических исследований, достаточно большое количество пациентов с депрессивными расстройствами остаются вне поля зрения психиатров, обращаясь к врачам общесоматического профиля [2, 5, 6].

В среднем распространенность депрессий и расстройств депрессивного спектра у пациентов общесоматических стационаров составляет от 20 до 45% [7, 8] с

наибольшей встречаемостью среди лиц, госпитализированных в неврологическое, кардиологическое, гастроэнтерологическое и эндокринологическое отделения. Наиболее высокими являются показатели распространенности депрессивных состояний при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца [9, 10], паркинсонизме [11–13], последствиях острого нарушения мозгового кровообращения [14–16].

Необходимо подчеркнуть, что в условиях клинической практики врачи-интернисты могут столкнуться с рядом сложностей: затруднения в диагностике (гипер- и гиподиагностика депрессий), отсутствие опыта использования психофармакотерапии, недостаточность сведений о совместимости с другими лекарственными препаратами и о возможных побочных эффектах. При этом также с трудом распознаются легкие депрессивные состояния, по мнению многих врачей являющиеся «обычными» реакциями на внешние неурядицы, а также атипичные формы депрессий (маскированные, соматизированные)².

Для оптимальной терапии депрессии в условиях общесоматического стационара или амбулаторного звена

¹ Годы жизни, утраченные в связи с нетрудоспособностью; показатель, оценивающий суммарное «бремя болезней».

² Депрессии, при которых типичное проявление аффективного расстройства в виде сниженного фона настроения не ощущается пациентом и «маскируется» соматовегетативными и невротическими симптомами.

необходимо проведение оценки наличия и степени выраженности психоэмоционального неблагополучия (с использованием наиболее распространенных валидизированных шкал: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала Гамильтона (HAM-D), шкала Бека (BDI), шкала Монтгомери – Асберг (MADRS)³ с привлечением по необходимости врачей-психиатров (при наличии идей самообвинения, суицидальных мыслей, выраженной инсомнии и/или потери веса, психотических симптомов) с последующим назначением сбалансированного препарата из группы антидепрессантов с минимальным количеством побочных эффектов и обладающего лучшей переносимостью, а также сочетающегося с принимаемой данным пациентом соматотропной терапией.

Помимо широко используемых диагностических критериев МКБ-10, делающих основной упор на степень выраженности депрессивного расстройства (легкая, средняя и тяжелая), актуальным является использование и психопатологической классификации (разделение депрессий согласно ведущему патологическому аффекту: тоскливые, тревожные, апатические и пр., по природе происхождения: реактивные, эндогенные; выделение в отдельную группу атипичных форм депрессий и др.). Распознавание клинических характеристик аффективных расстройств является принципиально важным и определяет дальнейшую тактику ведения пациента и подходы к терапии.

И в психиатрической, и в общесоматической практике могут встречаться депрессивные состояния различной клинической структуры: более легкие невротические и более тяжелые эндогенные/эндогенноморфные.

Депрессии невротического уровня характеризуются преобладанием в клинической картине астено-невротических проявлений и соматизированной симптоматики на фоне умеренно сниженного аффективного фона. Возникновение невротических депрессий зачастую ассоциировано с воздействием хронических психотравмирующих ситуаций, таких как длительно существующие внутрисемейные неурядицы (случаи с психическим/физическим насилием; алкоголизм/наркомания), конфликты с сотрудниками, начальством, неблагоприятные условия проживания, низкий уровень дохода и пр.⁴ В ряде случаев на начальных этапах депрессий пациентов в большей степени беспокоят вегетативные и соматизированные проявления (неприятные ощущения в области сердца, повышение или понижение артериального давления, функциональные расстройства со стороны ЖКТ и пр.), неврастенические симптомы (физическая и психическая утомляемость, нарушение когнитивных функций, гиперестезия, раздражительность), а не непосредственно сниженный фон настроения [20–24]. Подобные клинические проявления делают пациентов с невротической депрессией схожими с больными, стра-

дающими маскированными (соматизированными) депрессиями [25]. Зачастую высказываемые жалобы на тяготящие пациентов соматовегетативные и неврастенические проявления имеют функциональный характер, выраженной соматической патологии при обследовании (в том числе клинко-лабораторном, инструментальном и пр.) обнаружить не удается. Однако пациенты, формируя ипохондрическую фиксацию на собственном состоянии, многократно обращаются к врачам общесоматических стационаров и подчас расценивают свое заболевание как редкое и трудноизлечимое по причине длительной недостаточной эффективности назначаемой соматотропной терапии.

Отличительными чертами депрессий невротического уровня является, с одной стороны, более легкая выраженность психопатологических проявлений, а также и принципиально другая структура аффекта: у пациентов не выявляется идея малоценности, тоскливого аффекта, суицидальных идеаций, четкого циркадианного ритма (либо же он инвертирован), значимой потери в весе.

Депрессии невротического уровня в большинстве случаев не требуют госпитализации в психиатрический стационар, терапия данных депрессивных состояний может осуществляться врачами-интернистами (с или без привлечения психиатров).

Среди наиболее частых аффективных расстройств, встречающихся в общесоматической сети и ассоциированных с наличием соматической/неврологической патологии, следует отметить нозогенные/соматогенные, эндогенные/эндогенноморфные депрессии, а также провоцируемую телесным недугом циклотимию. Депрессии могут как предшествовать соматическому заболеванию (выступая либо в качестве провоцирующего соматическую патологию фактора, либо сопутствующего, амплифицирующего заболевания), так и являться спровоцированными актуальной органической патологией.

Нозогенные депрессии возникают в качестве реакции на болезнь, ассоциированной со страхом пациента стать обузой для родственников, потерять социальный и трудовой статус, а также необходимостью госпитализации в стационар. Ведущую роль в возникновении нозогений, помимо наличия соматического заболевания, играет личностный фактор/конституциональное предрасположение, предопределяющее в ряде случаев уязвимость к воздействию соматической вредности. В случае нозогенных депрессий у пациента на фоне умеренно сниженного аффективного фона выявляются выраженные ипохондрические опасения повторных приступов болезни (ангиозных, астматических и пр.), страха смерти, инвалидизации, очередной госпитализации. В структуре такого рода аффективных состояний, в особенности развивающихся на фоне тяжелой органической патологии, имеют место реакции деморализации с чувством безнадежности, беспомощности, ущербности, мыслями о потере физического здоровья, социального статуса, профессиональной непригодности [26]. В некоторых случаях пациенты отмечают возникновение «переоценки ценностей» на фоне телесного недуга,

³ Для работы врача-интерниста наиболее удобной является шкала HADS, в то время как остальные шкалы (HAM-D, BDI, MADRS) требуют дополнительной подготовки специалиста и являются более трудоемкими.

⁴ В современных работах из области развивающейся социальной психиатрии для обозначения состояний, в которых пациент оказывается жертвой длительно существующих психотравмирующих обстоятельств, используется термин «виктимизация» [17–19].

полностью меняя представление об образе жизни и создавая щадящие условия функционирования (с идеями об оформлении инвалидности, отказе от прежней социальной и профессиональной деятельности, соблюдения специально разработанного режима). Усиление или ослабление выраженности эмоционального неблагополучия ассоциировано, соответственно, с нарастанием и редукцией тяготящих пациентов симптомов соматического заболевания.

Соматогенные депрессии, в отличие от нозогений, возникают в ответ на физиологические и биохимические процессы в организме и чаще всего наблюдаются при неблагоприятном течении неврологических, сердечно-сосудистых заболеваний, а также при наличии злокачественных новообразований с многочисленными метастазами (и в том числе на фоне проведения лучевой и химиотерапии). Так, причиной наиболее серьезных соматогенных депрессий нередко являются последствия перенесенного инсульта (с нарушением физиологических процессов обмена нейромедиаторов в пораженном участке головного мозга и вовлечением цитокинов) [16]. В этих случаях пациенты становятся раздражительными, плаксивыми, зачастую безучастными к окружающему. Предъявляют многочисленные жалобы на беспокоящие их астенические проявления (слабость, вялость, упадок сил), нарушения когнитивных функций, сонливость в дневные часы, сочетающиеся с инсомнией. При этом следует отметить, что, способствуя усугублению когнитивных нарушений, инвалидизации, депрессии, возникшие после ранее перенесенного ОНМК, протекают нередко с идеями малоценности, бесперспективности, что значительно увеличивает суицидальный риск у этой группы больных (выявляется до 7–14% суицидальных попыток у пациентов с большим постинсультным депрессивным расстройством [27]). Крайне важно оценивать наличие и выраженность депрессии в постинсультный период, в том числе также с учетом того факта, что аффективная симптоматика (апатия, быстрая утомляемость, нарушения сна и аппетита) зачастую может скрываться под маской собственно неврологической патологии.

Периодические обострения соматической патологии могут сопровождаться более значимым усугублением депрессивной симптоматики, что приводит к формированию эндогенных/эндогенноморфных депрессий с явлениями витальной тоски с локализацией в за грудиной проекции, чувством малоценности, бесперспективности, идеями самообвинения, стойкими нарушениями сна и аппетита, суточным ритмом с ухудшением в утренние часы. У пациентов с эндогенными/эндогенноморфными депрессиями в связи с наличием витальных проявлений, идей самоуничтожения необходимо проведение своевременного выявления депрессивного расстройства с оценкой суицидального риска.

Соматореактивная циклотимия – отдельный вид сочетания аффективной и соматической патологии (чаще всего онкологической) [28, 29]. Заболевание возникает изначально в качестве эндогенноморфной депрессии в

виде реакции на диагноз соматической/неврологической патологии. В дальнейшем происходит смена депрессий и гипоманий как без выраженной внешней провокации, так и в связи с ухудшением или улучшением самочувствия соответственно. Отличительной чертой соматореактивной циклотимии является сохранение на протяжении всего заболевания персистирующей тревоги ипохондрического содержания (выражающейся в виде невроза ожидания перед очередным визитом к врачу или обследовании, а также в виде соблюдения оздоровительных процедур).

Однако следует отметить, что соматореактивная циклотимия, а также биполярное аффективное расстройство, которое также может встречаться у пациентов стационаров общесоматического профиля, имеют принципиально иные терапевтические подходы с использованием прежде всего препаратов нормотимического ряда [30].

Во всех вышеописанных случаях аффективная патология, сочетающаяся с соматическим/неврологическим заболеванием, способствует снижению качества жизни, увеличению риска повторных госпитализаций, ухудшая прогноз и повышая уровень смертности⁵.

Лечение депрессии различается в зависимости от тяжести аффективного заболевания. Так, терапия депрессий невротического уровня может осуществляться как в амбулаторных условиях, так и условиях общесоматического стационара. Для лечения невротических депрессий наиболее приемлема монотерапия антидепрессантом. При этом при назначении антидепрессанта в соответствии с ведущими астено-невротическими и соматовегетативными жалобами необходимо делать выбор в пользу препарата, обладающего более сбалансированным, а также способствующим прокогнитивным действием. Лечение же более тяжелых форм депрессий (соматогенных, эндогенноморфных, эндогенных), особенно сопровождающихся риском утяжеления соматической патологии, суицидальными мыслями, должно проводиться в условиях специализированного психиатрического стационара под контролем врачей-психиатров с подбором комбинированной терапии, с учетом особенностей течения хронического заболевания, возможных побочных эффектов и сочетания с соматотропной терапией.

Как в случае невротической депрессии, так и с учетом наличия соматической/неврологической патологии оправданно назначение антидепрессантов с оптимальной переносимостью. Таковыми в первую очередь являются препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в частности сертралин (Золофт) [32–37], а также антидепрессанты двойного действия – венлафаксин [38] и препараты из группы норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов – мirtазапин⁶ [39].

⁵ Так, постинфарктная депрессия способствует повышению смертности в 2–2,5 раза [31].

⁶ Нежелательным при наличии тяжелой соматической патологии является назначение препаратов из группы трициклических антидепрессантов в связи с побочными действиями со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной системы (нарушения ритма и внутрисердечной проводимости, ортостатическая гипотензия, нарушение внимания, памяти, седация) [40]. Однако, как показано рядом отечественных исследователей [41], при резистентности депрессивного состояния к терапии, в случае тяжелых депрессий с идеями самообвинения, суицидальными идеями, стойкими нарушениями сна назначение антидепрессантов трициклического ряда в малых дозах (25–75 мг/сут) необходимо

СИОЗС, в отличие от ряда других антидепрессантов, не вызывают нарушений сердечной проводимости, колебаний артериального давления. Более того, выявлено, что СИОЗС препятствуют накоплению серотонина в тромбоцитах, таким образом, способствуя снижению их агрегации, что при длительном приеме приводит к уменьшению риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф [43]. Сбалансированные препараты данной группы, в особенности сертралин (Золофт), обладают противотревожным и противоастеническим действием, а также способствуют улучшению когнитивных функций⁷.

Накоплено достаточно большое количество исследований, в которых доказана высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость СИОЗС [32–37, 45–49], в частности сертралина (Золофт), при терапии депрессий при хронических соматических заболеваниях, таких как сердечно-сосудистая патология [32, 34, 48], нервные болезни [36, 38, 44, 49], хроническая болезнь почек [35], сахарный диабет [33], заболевания крови [37]. В приведенных работах продемонстрировано меньшее количество побочных эффектов у препаратов группы СИОЗС, их лучшая совместимость с соматотропной тера-

пией, уменьшение риска повторного возникновения депрессивных состояний при длительном приеме.

Следует отметить, что, помимо медикаментозного лечения, необходимо также использование психотерапевтических методов (личностно-ориентированной, поведенческой, рационально-эмоционально-поведенческой психотерапии) с целью реабилитации, включения в бытовую, социальную жизнь, профессиональную деятельность, профилактики повторных депрессивных эпизодов, а при невротических депрессиях для разрешения хронических стрессовых ситуаций, помощи пациенту в преодолении каждодневных трудностей.

Таким образом, практически у трети пациентов с хроническими заболеваниями, наблюдающимися у врачей общесоматической сети, выявляется наличие депрессий различной степени выраженности. В их возникновении могут играть роль внешние факторы в виде длительно существующих бытовых стрессовых воздействий, депрессивные состояния развиваются в ответ на известие о наличии тяжелой соматической патологии. С другой стороны, аффективные расстройства могут быть обусловлены последствиями перенесенных заболеваний, а также иметь эндогенную природу. Необходимо своевременное выявление и определение степени тяжести депрессивных расстройств с целью решения дальнейшей тактики и назначения дифференцированной психофармако- и психотерапии.

и обоснованно. Определенные ограничения в применении имеют и препараты из группы СИОЗНС, что обусловлено их способностью вызывать учащение сердечного ритма и повышение артериального давления [42].

⁷ В исследовании, выполненном на пациентах с депрессией на фоне болезни Альцгеймера, было показано достоверное улучшение мнестических функций по сравнению с венлафаксином и дезипрамином [44].

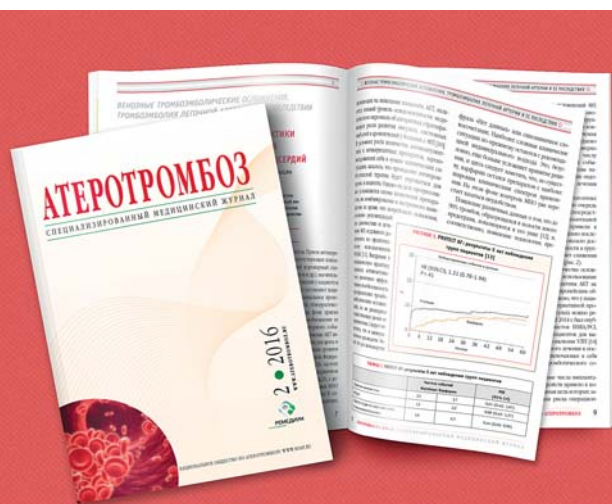


Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.asurgery.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

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

ЛИТЕРАТУРА

- Wittchen H-U. Continued needs for epidemiological studies of mental disorders in the community. *Psychother Psychosom*, 2004, 73(4): 197-206.
- Ohayon MM. Epidemiology of depression and its treatment in general population. *J Psychiatr Res*, 2007, 41(3-4): 207-13.
- Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2015, 600 с.
- Игумнов С.А., Осипчик С.И. Экономический анализ мероприятий в области охраны психического здоровья. *Социальная и клиническая психиатрия*, 2012, 22(2): 78-80.
- Jacobi F, Wittchen H-U, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 2004, 34(4): 597-611.
- Андрющенко А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2011.
- Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*, 2004, 1: 48-54.
- Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Дробижев М.Ю., Бурлаков А.В., Макух Е.А., Горбушин А.Г. Депрессии и возможности их лечения в общесоматической практике (предварительные результаты программы ПАРУС). Психические расстройства в общей медицине, 2007, 2: 25-30.
- Davidson K.W., Kupfer DJ., Bigger J.T., Califf R.M., Carney R.M., Coyne J.C., et al. Assessment and treatment of depression in patient with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report. *Psychosom Med*, 2006, 68(5): 645-50.
- Степанова Е.А. Депрессии при ишемической болезни сердца: Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М.: 2010.
- Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, et al. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23(4): 538-46.
- Tumas V, Rodrigues GG, Farias TL, Crippa JA. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66(2A): 152-6.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, 2: 3-8.
- Williams LS, Shoma Ghose S, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 1090-5.
- Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother*, 2008, 8: 75-92.
- Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 4: 84-8.
- Joy AB, Hudes M. High risk of depression among low-income women raises awareness about treatment options. *California Agriculture*, 2010, 61(1): 22-5.
- Foran HM, Vivian D, O'Leary KD Klein DN, Rothbaum BO, Manber R, et al. Risk for Partner Victimization and Marital Dissatisfaction Among Chronically Depressed Patients. *J Fam Viol*, 2012, 27: 75-85.
- Сорокина О.Ю., Читлова В.В. Невротическая депрессия (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*, 2016, 4: 28-33.
- Лакошина Н.Д. Клинические варианты невротического развития. М.: Медицина, 1970, 218 с.
- Лакошина Н.Д., Трунова М.М. Неврозы, невротические развития личности и психопатии: клиника и лечение. М.: Медицина, 1994, 192 с.
- Roth M, Mountjoy CQ. The need for the concept of neurotic depression. In: Akiskal HS, Cassano GB (eds), *Dysthymia and the spectrum of chronic depressions*. New York: Guilford press, 1997, 96-129.
- Ghaemi SN, Vöhringer PA. The heterogeneity of depression: an old debate renewed. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 124: 497.
- Ghaemi SN, Vöhringer PA, Vergne DE. The varieties of depressive Experience: diagnosing mood disorders. *Psychiatr Clin N Am*, 2012, 35: 73-86.
- Brautigam W. Reaktionen - Neurosen - Abnorme Persönlichkeiten. Seelische Krankheiten im Grudriss. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1978: 134-42.
- Kissane DW, Clarke DM, Street AF. Demoralization syndrome - a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J Palliat Care*, 2001, 17(1): 12-21.
- Capaldi V, Wynn I. Emerging strategies in the treatment of post-stroke depression and psychiatric distress in patients. *Psychol Res Behav Manag*, 2010, 3: 109-118.
- Самушия М.А. Психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (клиника, эпидемиология, терапия): Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2015.
- Волель Б.А., Макух Е.А., Лебедева М.В., Попова Е.Н. К проблеме психосоматических расстройств при саркоидозе (на базе материалов межклинической конференции «Саркоидоз как системное заболевание: соматические и психические расстройства. *Психические расстройства в общей медицине*, 2015, 2-3: 31-39.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. Клиника и терапия биполярной депрессии. М.: АМА-ПРЕСС, 2009, 48 с.
- van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2004, 66(6): 814-22.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 2002, 288: 701-9.
- Petrak F, Herpertz S, Albus C, Hermanns N, Hiemke C, Hiller F, et al. Cognitive behavioral therapy versus sertraline in patients with depression and poorly controlled diabetes: the diabetes and depression (DAD) study: A randomized controlled multicenter Trial. *Diabetes Care*, 2015, 38(5): 767-75.
- Sherwood A, Blumenthal JA, Smith PJ, Watkins LL, Hoffman BM, Hinderliter AL. Effects of exercise and sertraline on measures of coronary heart disease risk in patients with major depression: results from the SMILE-II randomized clinical trial. *Psychosom Med*, 2016, 78(5): 602-9.
- Hedayati SS, Gregg LP, Carmody T, Jain N, Touns M, Rush AJ, et al. Effect of Sertraline on Depressive Symptoms in Patients With Chronic Kidney Disease Without Dialysis Dependence: The CAST Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017, 318(19): 1876-90.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. *Lancet*, 2009, 373: 746-58.
- Выборных Д.Э. Терапия депрессивных расстройств у больных гемобластомами. *Проблемы гематологии и переливания крови*, 2004, 3: 40-41.
- Broen MP, Leentjens AF, Köhler S, Kuifj ML, McDonald WM, Richard IH. Trajectories of recovery in depressed Parkinson's disease patients treated with paroxetine or venlafaxine. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 23: 80-5.
- Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, et al. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(9): 1404-15.
- Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*, 2008, 118(17): 1768-75.
- Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. М.: Медицинское информационное агентство, 2005, 784 с.
- Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand*, 2008, 118(6): 434-42.
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial Study Group. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*, 2003, 108: 939-44.
- Mokhber N, Abdollahian E, Soltanifar A, Samadi R, Saghebi A, Haghighi MB, et al. Comparison of sertraline, venlafaxine and desipramine effects on depression, cognition and the daily living activities in Alzheimer patients. *Pharmacopsychiatry*, 2014, 47(4-5): 131-40.
- Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*, 2000, 62: 783-9.
- Pohl R, Balon R, Jayaraman A, Doll RG, Yeragani V. Effect of fluoxetine, pemoline and placebo on heart period and QT variability in normal humans. *J Psychosom Res*, 2003, 55: 247-51.
- Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*, 2007, 297(4): 367-79.
- Kimmel SE, Schelleman H, Berlin JA, Oslin DW, Weinstein RB, Kinman JL, et al. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(3): 514-7.
- Starkstein S.E., Mizrahi R, Power BD. Antidepressant therapy in post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(8): 1291-8.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, 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

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

Е.В. КОСТЕНКО^{1,2}, д.м.н., Н.В. ПОЛУНИНА¹, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, В.Г. КРАВЧЕНКО¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва² Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ,

ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНЗИТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ

В данном обзоре обобщены наиболее актуальные научные данные по эпидемиологии и медико-социальной значимости транзиторных ишемических атак (ТИА). Поиск публикаций проводился в базах данных Medline, Pub med, Cochrane Library. Были собраны и проанализированы данные высокого уровня доказательности (РКИ, национальные клинические рекомендации, международные клинические рекомендации, метаанализы, систематические обзоры).

Анализ литературы показал отсутствие четких эпидемиологических данных, касающихся ТИА. В ряде исследований установлено, что ТИА может рассматриваться как важный фактор риска последующего развития более серьезного сердечно-сосудистого события, такого как инсульт или инфаркт миокарда. В настоящее время недостаточно изучены социально-гигиенические факторы, характеризующие образ жизни пациентов, перенесших ТИА, нет единого мнения в отношении реабилитации данной группы пациентов. В то же время отдельные исследования показали наличие когнитивных и психологических нарушений у пациентов, перенесших ТИА, что свидетельствует о необходимости их психологической и социальной реабилитации. Комплексная индивидуализированная реабилитация пациентов, перенесших ТИА, коррекция факторов риска могут способствовать вторичной профилактике серьезных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака, инсульт, медико-социальная реабилитация, профилактика.

E. KOSTENKO^{1,2}, MD, N. POLUNINA¹, MD, Prof., V. KRAVCHENKO¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow² Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WHO UNDERWENT TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS

The purpose of this scientific review was to analyze and summarize the most relevant and new published scientific data on epidemiology, medico-social significance of transient ischemic attacks (TIA). The publications were searched for in the Medline, Pub med, Cochrane Library databases. As a result, high-level evidence was selected (RCT, national clinical guidelines, international clinical guidelines, meta-analyzes, systematic reviews).

Based on the analysis of published data, there is a lack of clear epidemiological data on TIA. A number of studies have established that TIA can be considered an important risk factor for the subsequent development of a more serious cardiovascular event, such as stroke or myocardial infarction. Insufficiently studied socio-hygienic factors characterizing the lifestyle of patients who underwent TIA, there is no consensus on the rehabilitation of this group of patients. At the same time, some studies have shown the presence of cognitive and psychological disorders in patients who underwent TIA, which indicates the need for their psychological and social rehabilitation. Integrated individualized rehabilitation of patients who underwent TIA, correction of risk factors may contribute to the secondary prevention of serious cardiovascular events.

Keywords: transient ischemic attack, stroke, medical and social rehabilitation, prevention.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Цереброваскулярные заболевания имеют особое медико-социальное значение в связи с их лидирующей позицией среди трех основных причин неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических и неврологических), приводящих к наибольшей смертности и инвалидизации населения во всем мире. Основное место среди цереброваскулярных заболеваний занимают инсульты, ежегодно поражающие 5,6–6,6 млн человек и являющиеся причиной смерти 4,6 млн человек [1]. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) сокращают длительность предстоящей жизни у мужчин на 1,62–

3,41, а у женщин – на 1,07–3,02 года и являются значимым медицинским, социальным и экономическим бременем для общества и семей пациентов [2].

Согласно опубликованным данным, острые сосудистые заболевания головного мозга все чаще возникают у людей трудоспособного возраста [3]. Отсутствие своевременного адекватного комплексного индивидуализированного восстановительного лечения ведет не только к возникновению стойких анатомических и функциональных изменений, но и к нарушениям когнитивного и эмоционального статуса человека, ухудшает качество жизни и повышает вероятность повторного острого сосудистого события.

В 1962 г. выдающийся канадский невролог Miller Fisher обратил внимание медицинского сообщества на высокую значимость транзиторных ишемических атак (ТИА): «Это соломинки, которые указывают, куда дует внутричерепной ветер».

Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) и Американская ассоциация инсультов (American Stroke Association, ASA) опубликовали в журнале *Stroke* научное соглашение, в котором был пересмотрен подход к пониманию ТИА [4]. Данное научное соглашение акцентирует внимание на трех аспектах: определении ТИА, риске инсульта после ТИА и оптимальной диагностике ТИА. В то же время это соглашение не содержит рекомендаций в отношении комплексного подхода к вопросу реабилитации данной группы пациентов. Не определены алгоритмы проведения реабилитации, маршрутизации пациентов, критерии подбора индивидуальных программ реабилитации и оценки их эффективности, длительность проведения реабилитационных мероприятий.

Эксперты АНА и ASA проанализировали литературные данные из научной базы Medline за период с 1990 по 2007 г. и, в соответствии с современными доказательными данными, пересмотрели определение ТИА, а также значимость ТИА как фактора риска развития инсульта. В документе подчеркивается, что традиционное представление о ТИА как о «доброкачественном» нарушении мозгового кровообращения некорректно. И ТИА, и инсульты относятся к опасным патологическим состояниям, сопровождающимся ишемией центральной нервной системы. ТИА, так же как и инсульт, отражает несоответствие между потребностями мозга в кровоснабжении и реальным кровообращением и в связи с этим является маркером высокого риска. Вместе с тем ТИА дает шанс обнаружить подобные нарушения мозгового кровообращения до того, как произошли необратимые изменения тканей, а значит, обнаружение ТИА – это прежде всего возможность снизить риск цереброваскулярной катастрофы, предупредить смерть или инвалидность пациента. ТИА все больше привлекает к себе внимание как патология, потенциально не менее опасная, чем инсульт, но при этом предоставляющая возможность повлиять на прогноз пациента в большей степени, чем после случившегося инсульта.

Подобный пересмотр представлений о ТИА и оптимальной тактике ведения таких больных ранее был сделан экспертами Европейской инсультной организации (European Stroke Organisation, ESO). В опубликованных клинических рекомендациях по ведению больных с ишемическими инсультами и ТИА European Stroke Organisation (ESO) также декларировалось, что ТИА следует рассматривать как один из важнейших независимых факторов риска ишемического инсульта и смерти, особенно впервые возникшую ТИА [5].

Таким образом, актуальность проблемы ТИА обусловлена тем, что это значимый фактор риска развития инфаркта мозга, а также другого сердечно-сосудистого осложнения, которое необходимо не только экстренно

обследовать и лечить, но и проводить вторичную профилактику инсульта в комплексе реабилитационных мероприятий.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

Несмотря на высокую медико-социальную значимость проблемы инсульта, в литературе отсутствуют четкие данные по нейроэпидемиологии ТИА, имеющиеся сведения неоднозначны и существенно различаются. Точную распространенность ТИА оценить сложно, учитывая различные критерии диагностики этой патологии в разных эпидемиологических исследованиях, трудность учета в связи с тем, что не все пациенты обращаются за медицинской помощью. По данным международных исследований, в США ежегодно регистрируется от 200 000 до 500 000 случаев ТИА. По данным крупного ретроспективного обзора, проведенного в США за 8-летний период (2 623 000 пациентов с ТИА), заболеваемость ТИА составила 1,1 на 1000 населения. По данным оксфордского исследования, заболеваемость ТИА составила 0,66 на 1000 населения. Согласно новейшим данным, приведенным в книге «Транзиторные ишемические атаки» (2016), распространенность ТИА среди американцев европейского происхождения среди мужчин составила 2,9 на 1000 населения, среди женщин – 5,7 на 1000 населения.

Подобно инсультам, риск ТИА значительно увеличивается с возрастом. Распространенность ТИА среди американцев европейского происхождения в зависимости от возрастных групп приведена в *таблице*.

Таблица. Распространенность ТИА в графстве Эванс в зависимости от возраста и пола

Возраст	Мужчины	Женщины
45–54	20,8	4,9
55–64	15,5	10,4
Старше 65	30,3	18,2

Аналогичные возрастнo-половые особенности частоты развития ТИА были установлены в исследованиях, проведенных в других странах.

Исследователями отмечено, что имеется небольшое количество данных о распространенности и частоте развития ТИА. В Европе частота развития ТИА находится на уровне 0,52–2,37 и 0,05–1,14 у мужчин и женщин, соответственно, в возрасте 55–64 лет, 0,94–3,39 и 0,71–1,47 – в возрасте 65–74 лет и 3,04–7,2 и 2,18–6,06 в возрасте 75–84 лет. Частота ТИА в США такая же, а в Японии ниже. По данным зарубежных авторов, частота развития ТИА у мужчин выше, чем у женщин [6]. Изучение распространенности ТИА в Москве и Новосибирске показало отсутствие различий по данному показателю между мужчинами и женщинами в возрасте 40–59 лет [7]. Возрастно-половые особенности были изучены в исследовании CHS

(Cardiovascular Health Study), которое показало, что заболеваемость у мужчин в возрасте от 65 до 69 лет составляет 2,7%, от 75 до 79 лет – 3,6%, у женщин – 1,6 и 4,1%, что соответствует таким же особенностям развития инсульта.

Риск развития инсульта после ТИА неодинаков и определяется многими факторами. Проведенные исследования показали, что в первые сутки после ТИА риск развития инсульта был различным в зависимости от времени, прошедшего после ТИА. Согласно результатам исследования Jonson S.C. и соавт. (2000), риск инсульта в течение 3 месяцев после ТИА составил 10,5% [8, 9]. В отчете из проекта TIAregistry.org (2016) Amarengo P. и соавт. сообщается, что риск инсульта за тот же период составил 3,7%, что связано со значительными изменениями в ведении пациентов в последние годы [8, 10]. Согласно имеющимся данным, через 6 ч после ТИА риск развития инсульта составил 1,2%, через 12 ч – 2,1%, через 24 ч – уже 5,1%. Было также отмечено, что 42% всех инсультов, зарегистрированных у пациентов в течение 30 дней после ТИА, случились в первые 24 ч от начала клинических проявлений [6]. В дальнейшем риск инсульта после ТИА сохраняется на высоком уровне и составляет 5% – в течение 2 дней, 8% – в течение 7 дней, 7–12% – в течение 30 дней [6]. В ряде исследований установлено, что ТИА, предшествующие ишемическому инсульту, случаются у 7–40% больных. Риск развития инсульта в течение первых 48 ч составляет 50%, а в течение 3 месяцев – 10–15% [3].

Имеется небольшое количество исследований, оценивающих долгосрочный прогноз после ТИА. В проспективном исследовании было показано, что десятилетний риск развития инсульта, инфаркта миокарда и кардиоваскулярных заболеваний составил 18,8% (95% ДИ – 13,6–23,7), 27,8% (95% ДИ – 21,8–33,3) и 42,8% (95% ДИ – 36,4–48,5) соответственно [6, 11].

По данным отчета большого исследования в Северной Калифорнии, трехмесячный риск развития инсульта после ТИА был на уровне 10,5% [6, 12]. В Канаде риск инсульта на третьем месяце после ТИА составлял 9,5% и в течение года – 14,5% [6, 13]. В то же время в этих исследованиях не выполнялось врачебное подтверждение [6].

Был проведен метаанализ исследований по данным наблюдений, оценивающих риск инсульта на 2, 30 и 90-й день после ТИА [6, 9]. Совокупный риск инсульта составил 3,5, 8 и 9,2% соответственно [6].

Разнородность приводимых эпидемиологических данных о распространенности ТИА в популяции и ее связи с последующими сосудистыми событиями говорит о необходимости проведения на международном уровне стандартизированных популяционных исследований с большим временным периодом. Это необходимо для планирования адекватной лечебно-профилактической помощи населению и оценки влияния меняющихся в стране социально-экономических условий на заболеваемость и факторы риска.

ТИА являются не только предвестником инсульта, но и предиктором другого серьезного сердечно-сосудистого события. В результате исследований было показано, что в

течение 5 лет после ТИА 60% пациентов умирают вследствие инфаркта миокарда или инсульта [14].

По мере накопления знаний о причинах и факторах риска инсульта было установлено, что наибольший риск определяется перенесенной ТИА. В связи с этим пациентам с ТИА необходимо оказывать столь же неотложную диагностическую и терапевтическую помощь, как и при инсультах. Это является главным тезисом нового научного соглашения АНА/АSА (2009) [4]. Оно призвано обратить внимание на неотложность и важность всех мероприятий по ведению больного с ТИА. При нерациональном ведении такого пациента риск развития у него инсульта в ближайшие дни очень высок. Первые часы и сутки после ТИА представляют собой период, когда ценность активной профилактики цереброваскулярной катастрофы особенно велика. Поэтому ТИА требует такого же серьезного внимания, как и собственно инсульт.

Все это подчеркивает важность информированности пациентов о заболевании, о необходимости как можно более раннего обращения за медицинской помощью, что позволит вовремя провести лечебно-диагностические и реабилитационные мероприятия и тем самым предотвратить более серьезное сосудистое событие.

Следует отметить, что данные результатов исследований о преимущественной локализации ТИА также неоднозначны. Так, по данным З.А. Суслиной и соавт., преобладают ТИА в вертебро-базиллярном бассейне [7, 15]. Проведенное С.К. Рагимовым исследование показало, что чаще ТИА развиваются в бассейне каротидной артерии [16].

Временные критерии риска инсульта и набор необходимых диагностических и лечебных мероприятий определяются суммой баллов по шкале ABCD2. В этой шкале оцениваются как факторы риска (возраст, давление, наличие такого значимого заболевания, как сахарный диабет), так и данные клиники. В зависимости от суммы баллов определяется риск, согласно которому осуществляются последующие лечебно-профилактические мероприятия.

Принято выделять модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ТИА. К немодифицируемым относятся возраст, пол, национальность, генетическая предрасположенность (роль последней оспаривается). Среди модифицируемых выделяются следующие: артериальная гипертензия, стенозирующие процессы в магистральных артериях головы, фибрилляция предсердий, дислипидемия, сахарный диабет, курение, физическая активность. Роль некоторых из этих факторов в развитии инсульта показана в многочисленных работах, но нет работ по изучению значения социально-гигиенических факторов, образа жизни в развитии ТИА.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Мало изучены и вопросы реабилитации пациентов, перенесших ТИА. Существующие рекомендации указывают на необходимость реабилитации путем проведения антитромбоцитарной, гипотензивной и гиполипидемической терапии, но не касаются вопросов психологической и социальной реабилитации, несмотря на наличие как

отечественных, так и зарубежных работ, свидетельствующих о когнитивных и психологических нарушениях у пациентов, развивающихся вследствие ТИА и также требующих реабилитации.

Зарубежные авторы (Faux et al., Deille et al., Heron et al., Faulkner et al., 2017) указывают в своих статьях на необходимость раннего начала и комплексности реабилитации, которая должна включать коррекцию модифицируемых факторов риска. В то же время проведенные ими исследования свидетельствуют об отсутствии должного изучения результатов реализованных комплексных реабилитационных программ и о наличии информации об эффективности вторичной профилактики инсульта после ТИА только в отношении снижения систолического артериального давления [17–21]. Marzolini et al. выявили, что реабилитация после ТИА улучшает показатели работы сердечно-сосудистой системы, индекс массы тела, но динамика психологического состояния и социальной поддержки этих пациентов требует дальнейшего изучения [22]. Wooley et al. показали, что раннее применение физических упражнений приводит к улучшению показателей гемодинамики в больших артериях, что может снизить риск последующих или повторных сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий [23]. Kamm et al. в результате исследования сделали вывод о необходимости междисциплинарного подхода при осуществлении медицинской реабилитации в амбулаторных условиях, который должен сочетать элементы вторичной профилактики и нейрореабилитации, это приводит к снижению сосудистых факторов риска, улучшению неврологического статуса и качества жизни пациента [24].

Brouwer-Grossen D. et al. изучали особенности мотивации пациентов к модификации образа жизни после перенесенных ТИА и малого инсульта. Ими были выявлены наиболее значимые факторы модификации образа жизни, среди которых самооффективность, страх и эффективность ответа [25]. Spurgeon et al. подчеркивают наличие у пациентов, перенесших ТИА, психоэмоциональных расстройств, которые могут оказать влияние на течение заболевания и стать причиной вторичного инсульта или затруднять проведение лечебно-реабилитационных мероприятий [26].

Психоэмоциональные нарушения оценивались исследователями с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В результате проведенной работы ученые сделали предположение о том, что центральное место в программе реабилитации пациентов, перенесших ТИА, должна занимать психологическая реабилитация. По мнению Ihle-Hansen et al., развитие тревоги и депрессии у пациентов после ТИА вызвано сосудистым поражением и психологической реакцией, поэтому структурированная, мультидисциплинарная многофакторная программа коррекции факторов риска, включающая управление факторами сосудистого риска, может быть ассоциирована со снижением показателей HADS и более низкой распространенностью депрессивных симптомов через год после сосудистого события [27]. Ранее Spurgeon et al. провели исследование психосоциальной реакции

пациентов на перенесенную ТИА. В результате опроса были получены шесть видов ответов. К ним относились: глубокое беспокойство по поводу неопределенности будущего (или нарушения нормального течения жизни), потеря доверия, разочарование, тревога, чувство утраты и грусти, а также смущение. Выявленные субъективные реакции на ТИА могут быть использованы для индивидуализации подходов к адаптации и реабилитации после ТИА. Это означает умение преобразовывать копинг-стратегии пациента для увеличения эффективности реабилитационной программы [28].

Boss H.M. et al., Полтавцева О.В. и др. свидетельствуют о возможности когнитивных нарушений у пациентов после ТИА или малого инсульта [29–31]. Kiork et al. показали, что через девять месяцев после перенесенной ТИА треть пациентов имеют когнитивные нарушения, мешающие им в повседневной жизни [32]. Исследователи подчеркивают, что этот вопрос требует дальнейшего изучения. Также Boss H.M. et al. провели исследование пациентов с началом физической реабилитации в остром периоде после ТИА и установили, что раннее применение физических упражнений может быть способом повышения эффективности профилактики инсульта [30, 31].

Lawrence M. et al., Croot E.J. et al. в своих статьях говорят о необходимости как предоставления информации о заболевании квалифицированными медицинскими работниками, так и поддержки со стороны медицинского персонала и семьи, что будет способствовать повышению приверженности лечебным мероприятиям и вторичной профилактике инсульта [33–35]. Ранее Lawrence M. et al. провели исследование, которое показало положительное влияние мероприятий, основанных на осознанных действиях пациента, на целый ряд психологических, физиологических и психосоциальных последствий ТИА, таких как тревога, депрессия, умственная усталость, артериальное давление, неадекватное восприятие здоровья и качества жизни [34]. Мотивация пациентов очень важна, так как есть исследования (Hilldson et al.), которые отражают недооценку пациентами, перенесшими ТИА, тяжести их заболевания [36]. Также различается отношение пациентов к ТИА в зависимости от пола. Franzen-Dahlin et al. показали, что женщины воспринимают ТИА так же, как инсульт, в то время как мужчины относятся к своему здоровью после перенесенной ТИА менее настороженно, чем после инсульта [37]. По данным, полученным в результате исследования А.А. Фокина и др., довольно большая доля пациентов (30%) недооценивают серьезность своего состояния после перенесенной ТИА и не получают должной медицинской помощи в связи с отказом от госпитализации [38].

Таким образом, изучение отечественной и зарубежной литературы показало, что ТИА может являться предвестником более тяжелого сердечно-сосудистого события, риск развития которого зависит от многих факторов, что требует индивидуального подхода в каждом случае. Выявление и коррекция модифицируемых факторов риска представляется оптимальной стратегией, направленной на вторичную профилактику серьезных сердечно-сосудистых событий в рамках комплексной реабили-

тации. Реабилитация больных, перенесших ТИА, должна учитывать индивидуальные психологические и когнитивные особенности данной группы пациентов, быть направлена на формирование адекватных копинг-стратегий и носить комплексный мультидисциплинарный характер. Необходимы разработка оптимальной маршрутизации пациентов с ТИА, определение алгоритма долгосрочных

реабилитационных и профилактических программ, стандартизация событийных, временных и результативных критериев оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с ТИА. Проведение адекватных адресных реабилитационных мероприятий позволит улучшить состояние здоровья этой категории пациентов и будет способствовать вторичной профилактике инсульта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. 400 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Инсульт. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2003, 8: 4-9.
3. Скворцова В.И., Алексеева Г.С. Медико-организационные принципы различных методов реабилитации больных после инсульта. М.: ООО «Сам Полиграфист», 2013. 135 с.
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW et al. American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*, 2009, 40(6): 2276-93.
5. Ringleb PA, Boussier MG, Ford G et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack – 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5): 457-507.
6. Транзиторные ишемические атаки. Ред. Ш. Учияма [и др.]; пер. с англ. О.А. Ключихиной, К.А. Андреевой; под ред. Л.В. Стаховской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 440 с.
8. Демин Д.А. Транзиторная ишемическая атака «limb shaking»: от симптома к диагнозу. *Уральский медицинский журнал*, 2017, 10(154): 22-26.
9. Wu CM, McLaughlin L, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2007, 167(22): 2417-2422. doi: 10.1001/archinte.167.22.2417.
10. Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1533. doi: 10.1056/NEJMoa1412981.
11. Clark TG, Murphy MF, Rothwell PM. Long term risks of stroke, myocardial infarction and vascular death in «low risk» patients with a non-recent transient ischemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 577-580.
12. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sydney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*, 2000, 284: 2901-2906.
13. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology*, 2004, 62: 2015-2020.
14. Тул Джеймс Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. Пер. с англ. под ред.: Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 612 с.
15. Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки у больных с сочетанной патологией магистральных артерий головы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
16. Дифференциальный диагноз и прогноз транзиторных ишемических атак: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
17. Deijle IA, Van Schaik SM, Van Wegen EE, Weinstein HC, Kwakkel G, Van den Berg-Vos RM. Lifestyle Interventions to Prevent Cardiovascular Events After Stroke and Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 2017 Jan, 48(1): 174-179.
18. Faulkner J, McGonigal G, Woolley B, Stoner L, Wong L, Lambrick D. A randomized controlled trial to assess the psychosocial effects of early exercise engagement in patients diagnosed with transient ischaemic attack and mild, non-disabling stroke. *Clin Rehabil*, 2015 Aug, 29(8): 783-94.
19. Faux SG, Arora P, Shiner CT, Thompson-Butel AG, Klein LA. Rehabilitation and education are underutilized for mild stroke and TIA sufferers. *Disabil Rehabil*, 2017 Mar, 12: 1-5.
20. Heron N, Kee F, Cardwell C, Tully MA, Donnelly M, Cupples ME. Secondary prevention lifestyle interventions initiated within 90 days after TIA or «minor» stroke: a systematic review and metaanalysis of rehabilitation programmes. *Br J Gen Pract*, 2017 Jan, 67(654): e57-e66.
21. Heron N, Kee F, Donnelly M, Cupples ME. Systematic review of rehabilitation programmes initiated within 90 days of a transient ischaemic attack or «minor» stroke: a protocol. *BMJ Open*, 2015 Jun 18, 5(6).
22. Marzolini S, Danells C, Oh PI, Jagroop D, Brooks D. Feasibility and Effects of Cardiac Rehabilitation for Individuals after Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016 Oct, 25(10): 2453-63.
23. Woolley B, Stoner L, Lark S, Wong L, Lanford J, Faulkner J. Effect of early exercise engagement on arterial stiffness in patients diagnosed with a transient ischaemic attack. *J Hum Hypertens*, 2015 Feb, 29(2): 87-91.
24. Kamm CP, Schmid JP, Müri RM, Mattle HP, Eser P, Saner H. Interdisciplinary cardiovascular and neurologic outpatient rehabilitation in patients surviving transient ischemic attack or stroke with minor or no residual deficits. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014 Apr, 95(4): 656-62.
25. Brouwer-Goossens D, van Genugten L, Lingsma H, Dippel D, Koudstaal P, den Hertog H. Determinants of intention to change health-related behavior and actual change in patients with TIA or minor ischemic stroke. *Patient Educ Couns*, 2016 Apr, 99(4): 644-50.
26. Spurgeon L, James G, Sackley C. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a pilot study to examine its latent structure and the link between psychological state and symptom severity in transient ischaemic attack patients. *Psychol Health Med*, 2016 Jul, 21(5): 632-8.
27. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, Oksengård AR, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial. *Aging Ment Health*, 2014 Jul, 18(5): 540-6.
28. Spurgeon L, James G, Sackley C. Subjective experiences of transient ischaemic attack: a repertory grid approach. *Disabil Rehabil*, 2013, 35(26): 2205-12.
29. Полтавцева О.В., Нестеров Ю.И., Тепляков А.Т. когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и транзиторной ишемической атакой. *Сибирский медицинский журнал*, 2014, 29(1): 39-43.
30. Boss HM, Van Schaik SM, Deijle IA, de Melker EC, van den Berg BT, Scherder EJ, Bosboom WM, Weinstein HC, Van den Berg-Vos RM. A randomised controlled trial of aerobic exercise after transient ischaemic attack or minor stroke to prevent cognitive decline: the MoveIT study protocol. *BMJ Open*, 2014 Dec 31, 4(12): e007065.
31. Boss HM, Van Schaik SM, Deijle IA, de Melker EC, van den Berg BT, Scherder EJ, Bosboom WM, Weinstein HC, Van den Berg-Vos RM. Safety and feasibility of post-stroke care and exercise after minor ischemic stroke or transient ischemic attack: MotiveS & MoveIT. *NeuroRehabilitation*, 2014, 34(3): 401-7.
32. Kjörk E, Blomstrand C, Carlsson G, Lundgren-Nilsson Å, Gustafsson C. Daily life consequences, cognitive impairment, and fatigue after transient ischemic attack. *Acta Neurol Scand*, 2015 May, 8.
33. Croot EJ, Ryan TW, Read J, Campbell F, O' Cathain A, Venables G. Transient ischaemic attack: a qualitative study of the long term consequences for patients. *BMC Fam Pract*, 2014 Oct 29, 15: 174.
34. Lawrence M, Booth J, Mercer S, Crawford E. A systematic review of the benefits of mindfulness-based interventions following transient ischemic attack and stroke. *Int J Stroke*, 2013 Aug, 8(6): 465-74.
35. Lawrence M, Pringle J, Kerr S, Booth J. Stroke survivors' and family members' perspectives of multimodal lifestyle interventions for secondary prevention of stroke and transient ischemic attack: a qualitative review and meta-aggregation. *Disabil Rehabil*, 2016, 38(1): 11-21.
36. Hillsdon KM, Kersten P, Kirk HJ. A qualitative study exploring patients' experiences of standard care or cardiac rehabilitation post minor stroke and transient ischaemic attack. *Clin Rehabil*, 2013 Sep, 27(9): 845-53.
37. Franzén-Dahlin Å, Laska AC. Gender differences in quality of life after stroke and TIA: a cross-sectional survey of out-patients. *J Clin Nurs*, 2012 Aug, 21(15-16): 2386-91.
38. Фокин А.А., Бельская Г.Н., Файзуллин К.Р. Диагностика стенозирующей патологии сонных артерий у лиц, перенесших транзиторную ишемическую атаку: две стороны одной проблемы. *Медицинский вестник Башкортостана*, 2011, 6(6): 62-66.

XIV

www.veinconference.paininfo.ru

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



Вейновские
Чтения

14-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А. М. Вейна

8—10 февраля
2018

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛОБУЛЯРНЫЙ ПАННИКУЛИТ:

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) – хроническое заболевание с полиорганным поражением, расценивается как клиничко-патоморфологический вариант лобулярного панникулита с типичной клинической симптоматикой. ИЛП характеризуется чередованием периодов стабильного состояния (ремиссий) и активных проявлений (обострений). Оценка активности и выявление прогностически неблагоприятных факторов является основной задачей при мониторинге больных ИЛП, однако «золотого стандарта» до сих пор не разработано.

Цель работы – создание оценочной шкалы активности воспалительного процесса при ИЛП на основании клинических и лабораторных показателей.

Пациенты и методы. Обследовано 67 больных (9 мужчин и 58 женщин) с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2007 по 2017 г. Возраст пациентов составлял от 20 до 76 лет, средняя длительность заболевания – 78,91 мес. Проводили общеклиническое обследование, компьютерную томографию органов грудной клетки, иммунологические, туберкулезные тесты и патоморфологическое исследование кожного биоптата из области узла, определяли сывороточную концентрацию α 1-антитрипсина, амилазы, липазы, ферритина, креатинфосфокиназы, индекс массы тела.

Результаты. Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП: узловатую (30 больных), бляшечную (10), инфильтративную (15) и мезентериальную (12), которые имели клиничко-лабораторные особенности. На основании полученных данных нами разработан индекс активности (ИА) ИЛП, который включает характеристику состояния 7 систем органов. Максимальный счет по отдельным системам составляет от 1 до 3 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров.

Выводы. Предложенный ИА ИЛП имеет практическое значение. Необходимы дальнейшие исследования и, возможно, поиск новых параметров активности ИЛП.

Ключевые слова: идиопатический лобулярный панникулит, индекс активности.

O.N. EGOROVA, PhD in medicine, B.S. BELOV, MD, S.I. GLUKHOVA, PhD in physics and mathematics, S.G. RADENSKA-LOPOVOK, MD, Prof. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

IDIOPATHIC LOBULAR PANNICULITIS: ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY (IN-HOUSE DATA)

Idiopathic lobular panniculitis (ILP) is a chronic disease with multiple organ dysfunction that is regarded as a clinical and pathomorphological variant of lobular panniculitis with typical clinical symptoms. ILP is characterized by alternating periods of stable state (remissions) and active manifestations (exacerbations). The main task in monitoring patients with ILP is assessment of disease activity and identification of prognostically unfavourable factors. However, the “gold standard” has not been developed yet. Objective of the study is to create a scale of assessment of the inflammatory process activity in ILP on the basis of clinical and laboratory parameters.

Patients and methods. A total of 67 patients (9 men and 58 women) with a verified diagnosis of ILP were examined. All of them were followed up by Nasonova Research Institute of Rheumatology FGBNU from 2007 to 2017. The patients were aged between 20 and 76 years, the average duration of the disease was 78.91 months. The medical examination included general clinical examination, chest computed tomography, immunological, tuberculosis tests and pathomorphological study of skin biopsy specimens from the node site, determination of the serum concentration of α 1-antitrypsin, amylase, lipase, ferritin, creatine phosphokinase, and a body mass index.

Results. Analysis of clinical manifestations made it possible to distinguish four forms of ILP: nodal (30 patients), plaque (10), infiltrative (15) and mesenteric (12), which had clinical and laboratory features. We used the obtained data to develop ILP activity index (AI), which described the state of 7 organ systems. The maximum score for individual systems is from 1 to 3 points, depending on the number of parameters being assessed.

Conclusions. The proposed ILP IA is of great practical consequence. Further studies and, probably, a search for new ILP activity parameters are necessary.

Keywords: idiopathic lobular panniculitis, activity index.

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) (син.: панникулит Вебера – Крисчена и т.д.) – системное рецидивирующее заболевание жировой ткани (ЖК), поражающее не только подкожную жировую клетчатку (ПЖК), но и ЖК внутренних органов. Оно характеризуется лихорадочной реакцией, болями в

суставах и в мышцах, недомоганием, головной болью, слабостью, повышением лабораторных параметров воспалительной активности, на фоне которых появляются узлы в ПЖК. В основе патологического процесса лежит дезорганизация ЖК, заканчивающаяся ее фиброзом и атрофией [1].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ИЛП относится к системным поражениям соединительной ткани (СПСТ) (М 35.6).

При изучении характера болезни и решении терапевтических вопросов возникает необходимость в уточнении и градации активности патологического процесса при СПСТ. От степени активности зависят выбор препарата и его дозы, продолжительность лечения, оценка эффективности терапии и т.д. Определение степени активности, которое в традиционном для ревматолога понимании отражает в первую очередь воспалительные реакции, представляет большие трудности при ревматических заболеваниях (РЗ) [2–4].

Для определения уровня активности заболевания рекомендуют использовать суммарные индексы, включающие показатели клинических и лабораторных параметров. Индексы активности (ИА) при РЗ являются неотъемлемым компонентом при проведении клинических исследований и позволяют оценить эффективность лечения в течение определенного временного промежутка. Достаточно сложно определить активность заболевания на протяжении всего периода болезни ввиду частых и иногда непродолжительных колебаний активности [2–5]. Однако ни один из клинических и/или лабораторных признаков сам по себе не позволяет достоверно определить уровень активности патологического процесса в целом и не может считаться единственным ее критерием. Поэтому воспалительная активность оценивается по совокупности признаков, которые принято объединять в составе суммарных индексов.

В современной ревматологии широко применяют различные индексы для оценки активности системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (ССД) [6–14]. Основу градаций составляют характер течения заболевания, быстрота прогрессирования, особенности клинической симптоматики, а также значения лабораторных показателей.

Несмотря на то что ИЛП относится к СПСТ, в литературе отсутствуют данные о градации активности заболевания, что, вероятно, обусловлено незначительным количеством работ описательного характера [15–17]. На сегодняшний день в литературе представлено одно наблюдение за 60 пациентами с достоверным диагнозом ИЛП [1] и две работы с анализом исходов ИЛП через 10 и 13 лет [18, 19].

Цель исследования – разработка оценочной шкалы активности воспалительного процесса при ИЛП на основании клинических и лабораторных показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 67 больных с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2007 по 2017 г. Больные не подвергались специальному отбору. В исследование включено 9 мужчин и 58 женщин в возрасте от 20 до 76 лет со средней длительностью заболевания 78,91 мес. (табл. 1). У 47 больных (70,14%) зафиксирована длительность забо-

левания до 5 лет, причем у 27 (40,29%) из них до 1 года. У 9 пациентов (13,43%) длительность болезни составила более 10 лет.

На момент обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой диагноз ИЛП установлен только у 16 больных (23,88%). У каждого четвертого пациента был иной направительный диагноз: узловая эритема (УЭ) (32%), ревматические заболевания (РЗ) (15,1%), включая СКВ (3%), РА (4,5%), ССД (7,5%), а также гнойные заболевания ПЖК (10,6%), онкозаболевания (4,5%), атерому (9%) и неуточненный Пн (4,5%).

В исследование не включали больных с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих грудью женщин. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Для всех участников исследования получено информированное согласие.

Все пациенты обследованы по разработанному нами диагностическому алгоритму [20]:

1. Клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза (с акцентом на период года развития болезни, хронические заболевания, аллергический статус и т.д.), а также исследования по органам и системам.

При характеристике поражения кожи оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность пальпаторной боли, которую определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ боли) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Стадию узла идентифицировали по цвету уплотнения:

Таблица 1. Общая характеристика больных ИЛП (n = 67)

Показатели	Абс. число	%
Пол:		
Мужчины	9	13,43
Женщины	58	86,56
Возраст на момент обследования, лет, М ± δ	47,00 ± 13,11	-
Возраст начала заболевания, лет, М ± δ	45,28 ± 13,32	-
Длительность заболевания, мес. [Q 25; Q 75]	78,91 [48; 540]	-
до 6 мес.	14	20,89
от 6 мес. до 1 года	13	19,40
1–5 лет	20	29,85
5–10 лет	11	16,41
более 10 лет	9	13,43
Индекс Кетле, см/кг, М ± δ	24,10 ± 12,01	-
недостаток массы тела	2	2,98
норма	25	37,31
избыточная масса тела	16	23,88
I степень	17	25,37
II степень	5	7,46
III степень	2	2,98
Форма:		
узловая	30	44,77
бляшечная	10	14,92
инфильтративная	15	22,38
мезентериальная	12	17,91
смешанная	31	46,26

Рисунок 1. Стадии узла при ИЛП**А – I стадия узла (начальная)****Б – II стадия узла (развернутая)****В – III стадия узла (разрешение)**

0 – нет высыпаний, I – начальная (бледно-розовый или розовый), II – развернутая (красный или багрово-красный) и III – разрешение (синюшная и/или обычная окраска кожи) (рис. 1). Площадь поражения ПЖК оценивали «методом ладони», где ладонь исследователя использовали как единицу измерения [21].

Для определения индекса массы тела использовали значения индекса Кетле (ИК) = рост (см)/вес (кг).

ИК в пределах 18,5–24,9 см/кг свидетельствует об оптимальном весе, ниже 18,5 см/кг – показатель недостаточной массы тела, при превышении 25–30 см/кг – избыточная масса тела, 30–35 см/кг – ожирение I ст., 33–40 см/кг – ожирение II ст. и более 40 см/кг – ожирение III ст.

2. Лабораторные и инструментальные исследования проводили по единому алгоритму, включающему определение сывороточной концентрации α -1-антитрипсина, амилазы, липазы, трипсина, креатинфосфокиназы, лептина, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), С-реактивного белка (СРБ), АНФ-Нер2, dsДНК, ANCA, Scl-70, ревматоидного фактора, иммуноглобулинов M, A, G, G4, а также компьютерную томографию органов грудной клетки [20].

3. Биопсию кожи и подкожной клетчатки выполняли из очагов наибольшего поражения с последующим патоморфологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использованы методы: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, Z-тест для сравнения процентов, непараметрические тесты: U-тест по методу Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных с ИЛП представлена в таблицах 1–3.

Анализ дебюта заболевания в зависимости от возраста выявил значимое преобладание в исследуемой группе

Таблица 2. Характеристика поражения кожи и ПЖК при ИЛП (n = 67)

Показатель	Абс. число	%
Наличие уплотнений, Me [Q 25; Q 75]	62	92,53
> 5	10,07 [10; 40]	-
5–10	20	29,85
10<	29	43,28
	14	20,89
Стадия узла:		
0	5	7,46
I	6	8,95
II	25	37,31
III	31	46,26
сочетание стадий	24	35,82
ВАШ боли уплотнения, M $\pm$ δ мм	55,15 $\pm$ 30,54	-
Размер узла, см [Q 25; Q 75]	6,62 [4,5; 32]	-
Площадь поражения, M $\pm$ δ ладонь	3,18 $\pm$ 2,57	-
Локализация уплотнений:		
плечо	35	52,23
бедро	48	71,64
голень	23	34,32
туловище	29	43,28
ягодичная область	20	29,85
лицо	0	0
голень + бедро + плечо	7	10,44
голень + бедро + плечо + туловище	9	13,43
Поверхность:		
передняя, n (%)	55	82,08
латеральная, n (%)	47	70,14
задняя, n (%)	31	46,26
медиальная, n (%)	36	53,73
смешанная, n (%)	19	28,35
Симптом «блюдца»	53	79,1
Симметричность уплотнений, n (%)	53	79,1
Рубцовые изменения, n (%)	24	35,82

больных старше 35 лет над более молодыми пациентами (67,2 и 32,83% соответственно, $p < 0,0001$). Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на наиболее трудоспособный возраст 45–60 лет.

Таблица 3. Особенности клинических и лабораторных показателей ИЛП (n = 67)

Показатель	Абс. число	%
Температура <37 °С, М ± δ	48 37,8 ± 0,9	71,64 -
Синдром раздраженного кишечника	17	25,37
Суставной синдром	31	46,26
Слабость	51	76,11
Миалгии	22	32,83
Эмоциональная лабильность	16	23,88
Потливость	7	10,44
Озноб	5	7,46
Головная боль	2	2,98
Зуд кожи	8	11,94
Нв, М ± δ г/л	125,10 ± 18,33	-
Лейкоциты, М ± δ *10 ⁹ /л	7,83 ± 3,06	-
Нейтрофилы палочкоядерные, %, Ме [Q 25; Q 75]	4,89 [4; 44]	-
СОЭ, мм/ч, (по Вестергрену) 20 мм/ч < М ± δ	41 23,96 ± 16,58	61,19
СРБ, мг/л, Ме [Q 25; Q 75] 5,0 мг/л	48 32,84 [10; 229]	71,64
АлТ, Ед/л, Ме [Q 25; Q 75]	24 35,12 [22; 280]	35,82
АсТ, Ед/л, Ме [Q 25; Q 75]	15 32,08 [20,7; 262]	22,38
Лептин, 11,8 < мг/мл, М ± δ	35 31,09 ± 24,14	52,23
ФНО-α, 8,21 < пг/мл, Ме [Q 25; Q 75]	27 21,97 [11; 123]	40,29

У пациентов ИЛП средний показатель ИК ($24,10 \pm 12,01$ см/кг) соответствовал категории нормы массы тела (Имт). У 41 пациента (61,19%) нормальный показатель ИК и предожирение выявлены преимущественно до 45 лет в 30,3% случаев. II и III степень ожирения зафиксирована у 7 больных (10,44%) (табл. 1). Имт коррелировал с возрастом больных ($p < 0,05$, $r = 0,43$).

Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП: узловатую (30 больных), бляшечную (10), инфильтративную (15) и мезентериальную (12) (табл. 1). На нашем материале мы наблюдали все формы заболевания, ранее представленные другими исследователями [1, 22–24]. В дальнейшем у 31 больного (46,26%) выявлено сочетание или переход одной формы в другую, т. е. смешанный характер заболевания.

Характеристика поражения кожи и ПЖК в целом по группе ИЛП представлена в таблице 2. Наличие уплотнений зафиксировано у 62 больных (92,53%), у 5 паци-

ентов (7,46%) с мезентериальной формой заболевание протекало без поражения кожи и ПЖК. Дебют уплотнений (I стадия) отмечен у 6 наблюдаемых (8,95%) (рис. 1А), II (развернутая) стадия – у 25 (37,31%) (рис. 1Б) и III (разрешения) стадия – у 31 больного (46,26%) (рис. 1В). У 24 пациентов (35,82%) в процессе развития заболевания отмечено сочетание стадий. Уплотнения локализовались преимущественно на бедрах (71,64%, $p < 0,0001$) и в половине случаев на плечах, чаще на передней (82,08%) и латеральной (70,14%) поверхностях, симметричный характер уплотнений отмечен у 53 больных (79,1%) ($p < 0,0001$). У 16 пациентов (23,88%) наблюдали распространенный характер уплотнений на верхних, нижних конечностях и туловище. В 79,1% случаев ($p < 0,001$) выявлен симптом «блюдца» (рис. 2) и в 35,82% рубцовые изменения (табл. 2).

Наряду с поражением кожи и ПЖК, 51 пациент (76,11%, $p < 0,001$) предъявлял жалобы на слабость, 48 (71,64%, $p = 0,0001$) – на повышение температуры до фебрильных цифр. Выявлена взаимосвязь поражения кожи с повышением температуры и количеством узлов ($p < 0,05$, $r = 0,68$).

У 31 больного (46,26%) отмечен суставной синдром, который в 90,32% случаев ($p < 0,0001$) характеризовался полиартралгиями и только в 9,67% (у 3 больных) – артритом коленных и/или голеностопных (г/с) суставов. У 17 больных (25,37%) выявлен синдром раздражения кишечника (СРК). Он характеризовался болями в околопупочной области в 100% случаев, метеоризмом у 14 больных (82,35%), тошнотой у 10 (58,82%) и диареей более 3 раз в день у 8 (47,05%). Поражение кишечника наблюдали в среднем в течение $12,37 \pm 6,72$ нед.

Как видно из таблицы 3, в наблюдаемой группе отмечено значимое повышение уровня СОЭ ($p = 0,01$) и СРБ ($p < 0,0001$).

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 65 больных (97,01%). У двух пациентов с мезентериальной формой ИЛП биопсию не проводили

Рисунок 2. Симптом «блюдца» у больных с ИЛП



в связи с трудностью доступа. Во всех случаях подтверждено наличие лобулярного панникулита – ИЛП, а именно в области гиподермы выявлены диффузная лейко-, лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов.

В результате проведенного обследования ни у одного пациента не выявлено признаков иных диффузных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, болезней легких, почек и лимфопролиферативной патологии.

Исходя из полученных результатов, мы предлагаем ИА при ИЛП, который включает описание состояния 8 систем органов, максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 3 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счет составляет 42 балла. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно ИЛП или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение

6 мес. (табл. 4). Счет <5 баллов показывает неактивное заболевание, от 5 до 10 – возможную активность, т. е. I степень; от 11 до 20 – II степень активности и >20 баллов – явную активность заболевания (III степень).

Таким образом, I степень активности характеризуется преобладанием в клинической картине ограниченных умеренно болезненных уплотнений при отсутствии сколько-либо значительных изменений лабораторных тестов. При II степени активности выявляются изменения различной локализации с преобладанием пролиферативных нарушений (распространенные болезненные уплотнения 1-й и/или 3-й стадии, умеренная площадь поражения туловища и конечностей, субфебрильная температура, когнитивные нарушения, мезентериальные расстройства и др.) на фоне менее выраженных лабораторных тестов. Для III степени активности характерно наличие лихорадки и других общих признаков болезни, преобладание 2-й стадии с выраженным ВАШ боли уплотнения, распространенный характер поражения ПЖК, вовлечение в патологический процесс легких, сердца, желудочно-кишечного

Таблица 4. Индекс активности при ИЛП

(Необходимо наличие у пациента нижеперечисленных симптомов не менее 6 мес.)

Признак	Баллы
Кожа	
ВАШ боли уплотнения, мм	
0–30	0
31–60	1
61–100	2
Стадия уплотнения:	
0	0
I	2
II	3
III	1
сочетание стадий	2
Изъязвления уплотнения (исключая тромбоз) в течение 6 мес.	3
Площадь уплотнения (ладонь или ее часть)	
0–1	1
1,1–3	2
≥ 3,1	3
Распространенность уплотнений:	
верхние или нижние конечности или туловище	1
верхние и нижние конечности	2
верхние и нижние конечности, туловище	3
Пострубцовые изменения	1
Температура	
≤ 37,5 °C	1
37,6–38,0 °C	2
≥ 38,0 °C	3
Легкие	
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1

Признак	Баллы
Периферические сосуды	
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Мезентериальная недостаточность	2
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Артралгии	1
Артрит	1
Лабораторные показатели	
СО ₂ , мм/ч (по Вестергрену)	
≤ 20	0
21–35	1
≥ 35	2
СРБ, мг/л	
5,1–8	0
8,1–20	1
20–40	2
≥ 40	3
Лептин, мг/мл	
11,8–29	1
≥ 29	2
ФНО-α, пг/мл	
8,21–20	1
≥ 20	2
Сумма баллов	

тракта и т. д. При этом по данным лабораторных исследований определяют значительное повышение уровня СОЭ, СРБ, лептина, ФНО- α , глобулинов и трансаминаз.

В соответствии с предложенным нами ИА ИЛП 19 пациентов имели I ст. активности, 27 – II и 21 – III.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной задачей ревматологов, терапевтов и других специалистов в курации пациентов ИЛП является разработка новых методов лечения и мониторинг больных с данной патологией. При этом возникает необходимость оценивать текущую активность, анализировать течение и прогнозировать исходы заболевания. Определение активности при РЗ до настоящего времени остается трудной задачей [2–14].

Все современные индексы активности, используемые в ревматологической практике, основаны на количественной оценке различных комбинаций клинических и лабораторных признаков заболевания и разработаны с целью стандартизации оценки состояния больного. Выделяют два типа индексов активности: к первому относятся методы определения общей активности забо-

левания. Ко второму типу относятся специфические индексы, оценивающие активность или выраженность обострения в каждом отдельном органе или системе [2–4, 25]. Более адекватным инструментом для описания степени активности при ИЛП, на наш взгляд, следует считать ИА, который представляет собой характеристику «накопленной активности» ИЛП за период заболевания и тем самым отражает характер течения болезни. Фактически ИА представляет собой анализ поражения органов, оценку выраженности симптомов и учитывает развитие обострений с вовлечением новых органов в процессе болезни. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности использования ИА ИЛП для характеристики течения болезни, а также в качестве прогностического маркера. Авторы отдают себе отчет в том, что предложенный ИА ИЛП имеет определенные ограничения, связанные с редкостью патологии. Необходимо изучение ИА в ходе длительного проспективного исследования с привлечением большего количества больных, что позволит определить его место и значимость данного индекса как маркера исхода ИЛП, а также наметить подходы к оценке эффективности терапевтических схем при этом заболевании.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вербенко Е.В., Бельский Г.Б. К клинико-морфологической характеристике болезни Вебера –Крисчена. *Вестник дерматологии и венерологии*, 1971, 2: 14–1.
2. Ключкина Н.Г., Асеева Е.А., Ломанова Г.В. и др. Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(4): 410–416.
3. Олюнин Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. *Современная ревматология*, 2014, 2: 15–20.
4. Старовойтова М.Н., Анянueva Л.П., Конева О.А., О.В., Десинова О.В., Гусева Н.Г. Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии. *Современная ревматология*, 2013, 1: 34–40.
5. Nossent JC. Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1993, 23(1): 16–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(05\)80023-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(05)80023-X).
6. Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*, 2002, 29: 288–91.
7. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(7): 817–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310701>.
8. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1989, 32(9): 1107–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anr.1780320909>.
9. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1): 44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
10. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(2): 244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>.
11. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): 100–8.
12. Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheum*, 2003, 21(3 Suppl 29): 39–41.
13. Насонова В.А., Фоломеева О.М. Системная красная волчанка у подростков. *Клиническая медицина*, 1986, 64(1): 30–8.
14. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1993, 269 с.
15. Laperuta P, Napolitano F, Di Crescenzo RM et al. Idiopathic pleural panniculitis with recurrent pleural effusion not associated with Weber-Christian disease. *Open Med (Wars)*, 2016, 11(1): 394–398.
16. Platsidaki E, Kotsafti O, Kouris A et al. Pfeiffer-Weber-Christian disease during pregnancy successfully treated with corticosteroids. *Indian J Dermatol*, 2016, 61(5): 581.
17. Wang Y, Zhao J, Ji LL et al. Weber-Christian disease present with lung nodules dramatically improved with corticosteroid therapy: one case report and literature review. *Int J Rheum Dis*, 2015. DOI: 10.1111/1756-185X.12620.
18. Panush RS, Yonker RA, Dlesk A., et al. Weber-Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1985, 3: 181–91.
19. White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian hfniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39(1): 56–62.
20. Егорова О.Н., Белов Б.С., Раденска-Лоповок С.Г. с соавт. К проблеме дифференциальной диагностики паникулитов. *Врач*, 2014, 14–19.
21. Мурадян Р.И., Панченков Н.Р. Экстренная помощь при ожогах. М.: Медицина, 1983, 63–64.
22. Metha R, Gahlot GP, Das P et al. Sclerosing mesenteric panniculitis in a young patient : common cause of diagnostic dilemma and treatment refractoriness. *Acta Gastroenterol Belg*, 2016, 79(2): 254–6.
23. Le Corquillé M, Lévy P, Nahon S, et al. Weber Christian syndrome due to pancreaticomesenteric fistula secondary to acute alcoholic pancreatitis: treatment with pancreatic sphincterotomy alone. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003, 27(6–7): 660–2.
24. Laperuta P, Napolitano F, Di Crescenzo RM et al. Idiopathic pleural panniculitis with recurrent pleural effusion not associated with Weber-Christian disease. *Open Med (Wars)*, 2016, 11(1): 394–398.
25. Medsger TAJr, Bombardieri S, Czirjak L et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheum*, 2003, 21(3 Suppl 29): 42–6.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«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 официального дилера:

РМБС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

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

**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. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

