



АКТОВЕГИН®
энергия жизни



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

2016 | № 8

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: май 2016.

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



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №8 (2016) • НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ



ТИОЦЕТАМ

(Тиотриазолин® + Пирацетам)

Включай нервные клетки!

- Оригинальный антигипоксикант
- Восстанавливает энергетику нейронов и их функциональную активность в условиях ишемии
- Улучшает функции нервной системы и качество жизни неврологических пациентов³⁻⁵



ТИОТРИАЗОЛИН®

Оригинальный цитопротектор, благодаря уникальному механизму действия в условиях гипоксии поддерживает метаболизм клеток, восстанавливает их энергетику и функцию за счет накопления АТФ¹



ПИРАЦЕТАМ

Потенцирует действие Тиотриазолина на нервную систему²

Информация по медицинскому применению¹⁻²

МНН: Морфолиний-метил-триазаолин-тиоацетат + Пирацетам.

Форма выпуска: Тиоцетам, ампулы 5 мл № 10 (25 мг Тиотриазолина + 100 мг Пирацетама в 1 мл); Тиоцетам, таблетки № 60 (50 мг Тиотриазолина, в пересчете на 100 % вещество + 200 мг Пирацетама в пересчете на 100 % вещество в 1 таблетке).

Фармакологические свойства: Тиоцетам относится к группе цереброактивных средств, проявляет противоишемические, антиоксидантные и ноотропные свойства. Фармакологический эффект препарата обусловлен взаимопотенцирующим действием Тиотриазолина и пирацетама.

Тиотриазолин® обладает противоишемическими, антиоксидантными, мембраностабилизирующими и иммуномодулирующими свойствами. Тиотриазолин® усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижает угнетение процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ.

Тиотриазолин® реагирует с активными формами кислорода и липидными радикалами за счет выраженных восстановительных свойств тиоловой группы и предупреждает возникновение активных форм кислорода путем реактивации антирадикальных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Таким образом, Тиотриазолин активизирует антиоксидантную систему и тормозит процессы окисления липидов в ишемизированных участках. Улучшает реологические свойства крови (активирует фибринолитическую систему).

Пирацетам - циклическое производное ГАМК, ноотропное средство; воздействует непосредственно на головной мозг, улучшая такие функции как обучение, память, внимание и сознание, не оказывая седативного или психостимулирующего воздействия. На нейронном уровне пирацетам облегчает различные типы синаптической передачи, оказывая преимущественное воздействие на плотность и активность

постсинаптических рецепторов. Гемореологические эффекты пирацетама связаны с его влиянием на эритроциты, тромбоциты и стенку сосудов.

Показания для применения: хроническая ишемия головного мозга, восстановительный период ишемического инсульта, диабетическая энцефалопатия.

Противопоказания: гиперчувствительность к пирацетаму или тиотриазолину, а также к другим компонентам препарата; хорея Гентингтона; геморрагический инсульт; тяжелая хроническая почечная недостаточность; психомоторное возбуждение на момент назначения препарата; детский возраст; беременность и период лактации; для таблеток - непереносимость лактозы, фруктозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Способ применения и дозы:

Раствор. При хронических нарушениях мозгового кровообращения и в восстановительный период после ишемического инсульта назначают по 20 - 30 мл препарата, предварительно разведенного в 100 - 150 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, и вводят внутривенно капельно 1 раз в сутки. Курс лечения составляет 2 недели, в дальнейшем переходят на таблетированную форму.

При диабетической энцефалопатии назначают по 5 мл внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней с дальнейшим назначением таблетированной формы.

Таблетки. Внутрь, за 30 минут до еды. При хронических нарушениях мозгового кровообращения и в восстановительный период после ишемического инсульта по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 25 - 30 дней. Курс лечения может быть продлен до 3 - 4 месяцев. Для лечения диабетической энцефалопатии назначают по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 45 дней. Последнюю дозу принимают не позднее 17 часов (для предотвращения нарушения сна).

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

1. Инструкция по применению лекарственных препаратов для медицинского применения Тиотриазолин®, таблетки и Тиотриазолин®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2. Инструкция по применению лекарственных препаратов для медицинского применения Тиоцетам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и Тиоцетам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 3. Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий. НМФ 2004 №10-11. 4. Ковальчук В.В. Использование нейротропных препаратов для повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2014;(1):30-34, 5. Антонова А.А., Чижова К.Е., Шоломов И.И. Применение препарата Тиоцетам у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. Неврологический вестник 2014 т.XLVI, вып. 1:86-88. Информация приведена в сокращенном виде, полная информация изложена в Инструкциях по применению лекарственных препаратов для медицинского применения Тиоцетам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и Тиоцетам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. РУ № ЛП-001761 от 02.07.2012 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой); ЛП-001618 от 02.04.2012 (раствор для в/в и в/м введения).

Реклама

Представительство Корпорации «Артериум» в Российской Федерации
109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 3, офис 509-510
Тел/факс: 8 (495) 640-20-02, www.arterium.ru

Ближе к людям
ARTERIUM

НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ
лечение и профилактика
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений в сравнении с варфарином

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности по сравнению с варфарином

ЭЛИКВИС®
аликсабан

Торговое название: Эликвис®. **МНН:** аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани (глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компаний Бристол-Майерс-Сквибб или Пфайзер. 1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

WRUELQMO15095



Bristol-Myers Squibb



Бристол-Майерс Сквибб
Россия, 105064, Москва, Земляной Вал, д. 9
тел.: +7 (495) 755 92 67, факс: +7 (495) 755 92 62
www.bms.com

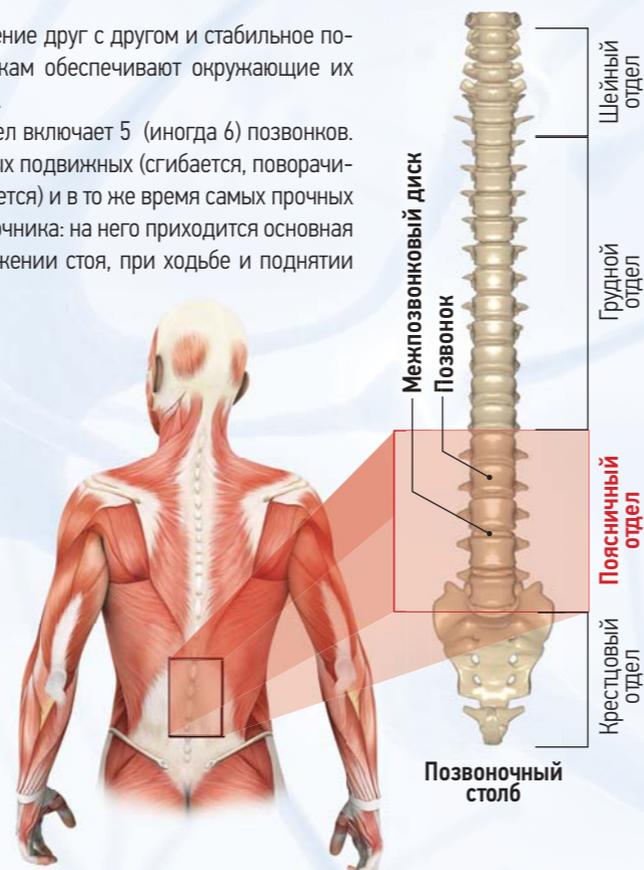
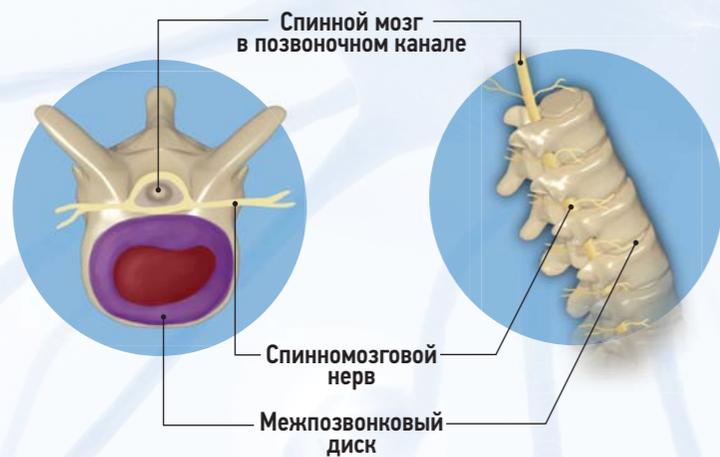
Пфайзер
Россия, 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00
www.pfizer.com

432RU15PR05832-01

АНАТОМИЯ¹⁻⁶

Боль в нижней части спины – это боли в области, ограниченной краем последнего ребра сверху и ягодичной складкой снизу. Они могут также отражаться в ногу. Боль в спине до 6 недель считается острой, от 6 до 12 недель – подострой, свыше 12 недель – хронической. Позвоночник состоит из позвонков, разделенных межпозвоночными хрящевыми дисками. Они играют роль амортизатора и делают позвоночник гибким.

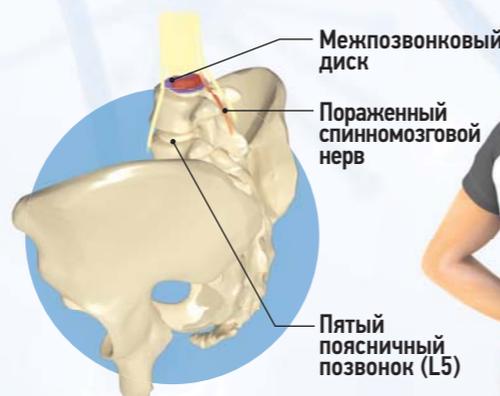
Прочное соединение друг с другом и стабильное положение позвонкам обеспечивают окружающие их связки и мышцы. Поясничный отдел включает 5 (иногда 6) позвонков. Это один из самых подвижных (сгибается, поворачивается, скручивается) и в то же время самых прочных участков позвоночника: на него приходится основная нагрузка в положении стоя, при ходьбе и поднятии тяжестей.



СИМПТОМЫ¹⁰⁻¹²

Боль в спине бывает ноющей, тупой, острой, колющей, периодической или постоянной, может сопровождаться чувством жжения, покалывания. Интенсивность боли варьируется от легкой до тяжелой, от неопределенной до ярко выраженной.

Ишиас – боль в спине, которая отдает в ягодицу, бедро, голень и стопу. *Причина:* сдавливание или раздражение седалищного нерва в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Синдром ишиалгии может быть также вызван ущемлением седалищного нерва в результате спазма грушевидной мышцы.



ПРИЧИНЫ⁷⁻⁹

Боль при поражении позвоночного столба (вертеброгенная):

- грыжа межпозвоночных дисков,
- переломы позвоночника,
- стеноз позвоночного канала,
- остеохондроз,
- врожденные искривления позвоночника,
- злокачественные поражения позвонков,
- инфекционные заболевания позвоночника,
- компрессионный перелом позвонков.

Боль возникает из-за повреждения корешков спинномозговых нервов.

Боль, не связанная с поражением позвоночника (невертеброгенная):

- заболевания внутренних органов,
- опоясывающий герпес и т.д.
- Неспецифическая боль:**
- избыточная нагрузка на мышцы спины,
- неудачные резкие движения,
- подъем тяжестей при неравномерном распределении нагрузки,
- неправильная поза и т.д.

Боль развивается из-за перерастяжения связок и мышц в области спины и мышечного спазма.

ДИАГНОСТИКА¹³⁻¹⁵

Сбор анамнеза: врач интересуется состоянием здоровья и жалобами, расспрашивает о характере боли (длительность, когда и как началась, когда улучшается или ухудшается, чем снимается, сопровождается ли какими-либо другими симптомами и т.д.).

Физическое обследование: оценка состояния позвоночника и нервной системы. Для определения причины боли врач может попросить сделать те или иные движения (например, сесть, встать, пройтись на пальцах или пятках, нагнуться вперед, назад, вбок и т.д.).

Обследования с помощью медицинской техники: рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), исследования нервной проводимости при подозрении на поражение нерва и мышечной – электромиография (ЭМГ).

Другие исследования: анализы крови, мочи, при необходимости консультации других специалистов.

ПРОГНОЗ^{18, 19}

Боль в нижней части спины – очень распространенное явление. В большинстве случаев она не опасна для жизни, но снижает ее качество и трудоспособность. У 80% пациентов боль проходит в течение месяца в результате лечения.

ЛЕЧЕНИЕ¹⁶⁻¹⁸

Лечебная физкультура: упражнения для укрепления мышц спины, уменьшения и профилактики боли.

Физиотерапия: массаж, иглоукалывание, мануальная терапия.

Психотерапия: работа с эмоциями, восприятием боли, стрессовыми факторами и т.д.

Медикаментозная терапия:

- нестероидные противовоспалительные средства для снятия боли и воспаления в тканях мышц и нервов,
- витамины группы В для питания и восстановления поврежденных нервных волокон,
- миорелаксанты – препараты, снимающие мышечные спазмы и напряжение.

Хирургическое лечение: используется, когда ни один из вышеперечисленных методов не эффективен, а повреждение позвоночника сильно выражено (грыжа диска, стеноз позвоночного канала, повреждение позвонков и т.д.).

УПРАЖНЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИСТУПОВ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ



1. Suri P, Boyko E, Goldberg J, Forsberg C, Jarvik J. Longitudinal associations between incident lumbar spine MRI findings and chronic low back pain or radicular symptoms: retrospective analysis of data from the longitudinal assessment of imaging and disability of the back (LAIDBACK). *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15:152. 2. Jamjoom B, Jamjoom A. Efficacy of intraoperative epidural steroids in lumbar discectomy: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15:146. 3. Hanna H, Tommy H. HIZ's relation to axial load and low back pain: investigated with axial loaded MRI and pressure controlled discography. *Eur Spine J*. 2013; 22:734-739. DOI: 10.1007/s00586-012-2501-y 4. Timmerman H, Wilder-Smith O, Weel C, Wolff A, Visser K. Detecting the neuropathic pain component in the clinical setting: a study protocol for validation of screening instruments for the presence of a neuropathic pain component. *BMC Neurology*. 2014; 14:94. 5. Stanton T, Latimer J, Maher C, Hancock M. How do we define the condition 'recurrent low back pain'? A systematic review. *Eur Spine J*. 2010; 19:533-539. 6. Froud R, et al. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15:307. 7. Lee J, Gupta S, Price C, Baranowski A. Low back and radicular pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *BJA*. 2013; 111(1): 112-20. doi:10.1093/bja/aet172. 8. Tan B-K, Smith A, O'Sullivan P, Chen G, Burnett A, Briggs A. Low back pain beliefs are associated to age, location of work, education and pain-related disability in Chinese healthcare professionals working in China: a cross sectional survey. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014; 15:255. 9. Manchikanti L, et al. An Update of the Systematic Appraisal of the Accuracy and Utility of Lumbar Discography in Chronic Low Back Pain. *Pain Physician* 2013; 16:SE55-SE95. 10. Taxter A, Chauvin N, Weiss P. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain in the Pediatric Population. *Phys Sportsmed*. 2014 February; 42(1): 94-104. doi:10.3810/psm.2014.02.2052. 11. Heuch I, Foss I. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *Journal of Physiotherapy*. 2013; 59(2):127. doi:10.1016/S1836-9553(13)70166-8. 12. Mucoc J, Conesa A, Meca J. Prevalence of low back pain in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Pediatrics* 2013; 13:14. 13. Dolphens et al. Efficacy of a modern neuroscience approach versus usual care evidence-based physiotherapy on pain, disability and brain characteristics in chronic spinal pain patients: protocol of a randomized clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2014; 15:149. 14. Patel et al. Design and Development of a Decision Support Package for Low Back Pain. *Arthritis Care Res*. 2014 June; 66(6):925-933. DOI: 10.1002/acr.2252. 15. Dima A, Lewith G, Little P, Moss-Morris R, Foster N, Bishop F. Identifying patients' beliefs about treatments for chronic low back pain in primary care: a focus group study. *Br J Gen Pract* 2013; 63(612):e490-e498. DOI: 10.3399/bjgp13X669211. 16. Wells C, Kolt G, Marshall P, Hill B, Andrea Bialocerkowski A. Effectiveness of Pilates exercise in treating people with chronic low back pain: a systematic review of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2013; 13:7. doi:10.1186/1471-2288-137-17. Lizier D, Perez M, Sakata R. Exercises for Treatment of Nonspecific Low Back Pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62(6): 838-846. DOI: 10.1016/S0034-7094(12)70183-6. 18. Lin X, Li R. Comparative literature study between investigations in foreign Science Citation Index journals and Chinese core domestic journals in the treatment of low back pain with acupuncture. *J Tradit Chin Med* 2014 June 15; 34(3): 373-380. 19. Т.Т. Вознесенская Кафедра нервных болезней ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова. Боли в спине: взгляд невролога. Справочник поликлинического врача. 2006; 03.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*:

- невралгии и невриты (шейный синдром, люмбаго, люмбоишалгия)
- воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника
- острый подагрический артрит
- болевой синдром при воспалениях нервматической природы

СНИЖЕНИЕ СРОКОВ ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТЬ УМЕНЬШЕНИЯ ДОЗИРОВКИ ДИКЛОФЕНАКА (ЗА СЧЕТ СИНЕРГИЗМА: ДИКЛОФЕНАК + ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В)^{1,2}

Рег. уд. ЛС-002517 от 29.11.2011

НЕЙРОДИКЛОВИТ

Капсулы с модифицированным высвобождением, № 30
диклофенак + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин



НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

Рег. уд. П N013734/01 от 26.12.2011

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 20, № 60
пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В С НАПРАВЛЕННЫМ НЕЙРОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ³

ПРИМЕНЯЕТСЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ*:

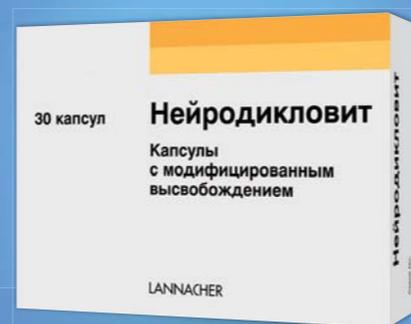
- поясничный синдром
- шейный синдром
- плечелопаточный синдром
- корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника
- люмбоишалгия
- полинейропатия различной этиологии
- межреберная невралгия
- невралгия тройничного нерва



способ применения → по 1 таблетке 1-3 раза в сутки*

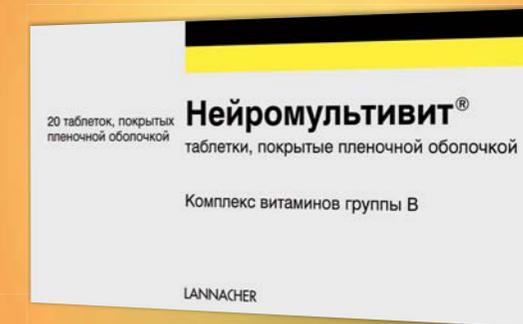
ДВУХЭТАПНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ В СПИНЕ И ШЕЕ

ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ



По 1 капсуле 1-3 раза в день

КОРРЕКЦИЯ ОБЩЕГО МЕТАБОЛИЗМА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВРЕЖДЕННЫХ НЕРВОВ



По 1 таблетке 1-3 раза в день

ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ

- Угнетая ЦОГ-1,2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов в очаге воспаления
- Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, антиагрегантное и жаропонижающее действие
- Способствует значительному уменьшению выраженности боли, утренней скованности, припухлости суставов

ТИАМИНА ГИДРОХЛОРИД (ВИТАМИН В₁)

- Активно участвует в синтезе нейромедиаторов
- Обеспечивает аксональный транспорт, определяющий регенерацию нервной ткани
- Улучшает проведение нервных импульсов

ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД (ВИТАМИН В₆)

- Необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы
- Кофермент важнейших ферментов, действующих в нервных тканях
- Участвует в биосинтезе нейромедиаторов (допамин, норадреналин, адреналин, гистамин, ГАМК)

ЦИАНОКОБАЛАМИН (ВИТАМИН В₁₂)

- Способствует миелинизации нервных клеток
- Блокирует синтез медиаторов воспаления и боли
- Улучшает обмен серотонина, усиливает эффект антиноцицептивной системы

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

* Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

Список использованной литературы: 1. Соловьева Э.Ю. Терапия болевого синдрома в спине // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. №2, 2012. 2. Mibielli M. A. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr Med Res Opin. 2009; 25 (11) (Мибелли М.А. и соавт. Сравнение терапии диклофенаком и витаминами группы В с монотерапией диклофенаком при лечении люмбаго: исследование ДОЛОР // Курр Мед Рес Опин. 2009; 25 (11)). 3. Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. №5, 2012. 4. Доскина Е.В. Диабетическая полинейропатия и В12-дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики // Фарматека. №20, 2011.

реклама

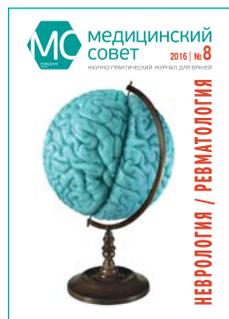
NDV/NMV-2207-RU-682

Держатель рег. удост.: ООО «ВАЛЕАНТ», 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5
Производитель: «Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ», Австрия



Информация предназначена для медицинских специалистов. На правах рекламы

NMVNDV-0316-RU-879



№8 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ **НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ.** 4

■ **ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Антикоагулянтная терапия в неврологии 10
*По материалам Всероссийского форума
 антикоагулянтной терапии*

Д.Р. ХАСАНОВА, Ю.В. ЖИТКОВА, И.И. ТАБИЕВ
 Комплексная реабилитация пациентов
 с постинсультными синдромами 18

Э.Ю. СОЛОВЬЕВА, Э.Д. ДЖУТОВА, Е.А. ТЮТЮМОВА
 Антитромбоцитарная терапия как компонент
 первичной и вторичной профилактики
 ишемического инсульта 24

■ **КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ**

Д.В. СЕРГЕЕВ, М.А. ДОМАШЕНКО, М.А. ПИРАДОВ
 Постинсультные когнитивные нарушения
 и деменция 34

■ **ТЕРАПИЯ БОЛИ**

В.А. ПАРФЕНОВ, Л.М. АНТОНЕНКО, Н.В. ЛЕБЕДЕВА
 Ведение пациентов с острой люмбагией
 и люмбоишалгией в амбулаторной практике 38

А.Н. БАРИНОВ, К.А. МАХИНОВ, Д.А. СЕРГИЕНКО
 Острая боль в спине 44

■ **ГОЛОВНАЯ БОЛЬ И ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ**

М.В. ЗАМЕРГРАД
 Алгоритм обследования и принципы лечения
 пожилых больных с жалобами на головокружение . . 50

■ **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС**

А.С. АМЕТОВ, Н.А. ЧЕРНИКОВА
 Современные аспекты лечения диабетической
 полинейропатии у больных сахарным диабетом . . . 54

■ **КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

М.Л. КУКУШКИН
 Диагностика и лечение неспецифической боли
 в спине 58

О.Е. ЗИНОВЬЕВА, В.А. ГОЛОВАЧЕВА
 Вопросы патогенеза и лечения постинсультной
 спастичности 63

И.А. ЩУКИН, А.В. ЛЕБЕДЕВА, М.С. ФИДЛЕР
 Хронические цереброваскулярные заболевания –
 патогенетическая коррекция. 68

■ **ПРАКТИКА**

В.А. ПАРФЕНОВ
 Врачебная тактика при болях в нижней части
 спины 76

■ **РЕВМАТОЛОГИЯ**

И.С. ДЫДЫКИНА, П.С. КОВАЛЕНКО, А.А. КОВАЛЕНКО
 Вклад возраста и функциональных нарушений
 в формирование дефицита витамина D
 в организме. 82

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Н.Г. КАШЕВАРОВА
 Диацереин при лечении остеоартрита. 86

А.Р. БАБАЕВА, Е.В. КАЛИНИНА, Д.Е. КАРАТЕЕВ
 Тофацитиниб в базисной терапии ревматоидного
 артрита: собственный клинический опыт. 92

Н.Г. КЛЮКВИНА
 Алгоритм лечения системной красной волчанки.
 Современное состояние проблемы. 99

■ **ДИССЕРТАНТ**

А.С. ЗЕНКЕВИЧ, Е.Г. ФИЛАТОВА, Н.В. ЛАТЫШЕВА
 Мигрень и коморбидные болевые синдромы. 106



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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 «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», 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 последилового 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., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

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

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

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

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

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) 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

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

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 «Научный 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 «Научный 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, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последилового образования

Шестакова М.В., член-корр. 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., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакционная коллегия: Наталия Марченко, Ирина Филиппова
Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

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

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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 подлинник в печать 30 мая 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

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 РМАПО, 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 filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Предлагаемый вашему вниманию выпуск журнала выходит в преддверии VIII Международного конгресса «Нейрореабилитация-2016».

В настоящее время нейрореабилитация – одно из приоритетных направлений развития современной медицины, что связано с широкой распространенностью заболеваний нервной системы, приводящих к временной или постоянной инвалидности. Развитие этого направления связано с открытием фундаментальных механизмов нейропластичности мозга. Нейрофизиологические, нейроанатомические и нейровизуализационные методы исследования доказали способность нейронов головного мозга к функциональной перестройке.

Актуальной проблемой неврологии остаются цереброваскулярные заболевания, в структуре которых ведущее место занимает инсульт. Реабилитация пациентов, перенесших инсульт, представляет сложный и многокомпонентный процесс, в котором должны учитываться не только локализация и объем поражения головного мозга, изменения функциональных возможностей человека в связи с развившейся патологией, но и целый ряд других факторов, включая социальные и психологические. Важнейшее направление современной медицины – профилактика и лечение инсульта.

Отмечая несомненный прорыв в развитии неврологии в последние десятилетия, ознаменовавшийся появлением новых методов диагностики, лекарственной и эндоваскулярной терапии, следует отметить, что вместе с тем окончательно не решены многие вопросы лечения и реабилитации целого ряда неврологических заболеваний, сопровождающихся тяжелыми последствиями.

В данном выпуске мы постарались отразить актуальные тенденции в реабилитации, профилактике и терапии цереброваскулярных заболеваний и инсульта. Заслуживает внимания работа профессора Д.Р. Хасановой с соавторами, в которой рассматриваются патогенетические механизмы развития двигательных и когнитивных нарушений после инсульта и возможности комплексной реабилитации пациентов. В марте этого года состоялся I Всероссийский форум антикоагулянтной терапии, где обсуждались проблемы использования антикоагулянтов в лечении и профилактике инсульта; одна из публикаций номера подготовлена по материалам этого форума. Мы надеемся, что публикуемые материалы окажутся полезными для специалистов и позволят расширить представления о патогенезе, профилактике и современных подходах к диагностике и лечению неврологических заболеваний.

Владимир Анатольевич Парфенов,

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии,
директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

НАЙДЕН СПОСОБ РАННЕГО ОБНАРУЖЕНИЯ БЕТА-АМИЛОИДА

Международная группа ученых из Гарварда, Эдинбурга и Ульма под руководством специалистов из Федеральной политехнической школы Лозанны (École polytechnique fédérale de Lausanne, EPFL) провела большое исследование, в ходе которого удалось найти метод обнаружения бета-амилоида на ранней стадии. Это открывает новые возможности в диагностике и лечении болезни Альцгеймера (БА). С помощью различных методов анализа (масс-спектроскопия и др.) исследователи определили специфические точки на бета-амилоидных пептидах, в которых происходит процесс, называемый ауторасщеплением. В норме бета-амилоидные пептиды разрезаются специализированными ферментами, но в данном случае просто происходит разрыв структуры белка без участия ферментов.

Было установлено, что ауторасщепление бета-амилоидных пептидов происходит на ранних этапах агрегации, что приводит к образованию усеченных фрагментов бета-амилоидов, которые затем могут формировать комплексы с интактными молекулами бета-амилоида. В результате образуются нейротоксичные олигомеры, которые предположительно являются причиной когнитивных нарушений, характерных для БА. Кроме того, ауторасщепление бета-амилоида приводит к образованию четко воспроизводимой структуры, или «сигнатуры фрагмента», которая позволит определить агрегацию бета-амилоида на ранней стадии. Ученые провели скрининг тканей мышей, используемых в качестве стандартных моделей болезни Альцгеймера, а также тканей посмертного человеческого мозга и спинномозговой жидкости. Исследование показало, что процесс ауторасщепления является очень важным клиническим признаком болезни Альцгеймера. Помимо этого, было установлено, что усеченные пептиды могут быть использованы для создания антител, способных идентифицировать и связывать такие пептиды. Как считает руководитель проекта Адриан Шмид (Adrian Schmid), «это может помочь диагностировать доклиническую стадию болезни Альцгеймера, а также определить факторы, прогнозирующие клиническое ухудшение и прогрессирование тяжелой деменции».



ПРЕДЛОЖЕН НОВЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ШИЗОФРЕНИИ

По данным нейрофизиологов из Университета Осаки (Osaka University), объем бледного шара может служить независимым диагностическим критерием шизофрении. В своей работе исследователи проанализировали данные МРТ 1 680 здоровых и 884 больных шизофренией пациентов, собранные в Исследовательской коллаборации когнитивной генетики (COCORO). При изучении томограмм ученые обратили внимание именно на подкорковые структуры, которые связывают с шизофренией. Оказалось, что по сравнению с контрольной группой у пациентов с шизофренией несколько уменьшены гиппокамп, миндалевидное тело, таламус и прилежащие структуры, однако наиболее характерным признаком была левая асимметрия бледного шара – структуры, которая предположительно участвует в организации поведения. У пациентов с шизофренией эта область имела значительно больший объем в левом полушарии. По словам исследователей, если их данные получат подтверждение, это откроет новые возможности в диагностике и терапии заболевания.



НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ДЕМЕНЦИИ

Американская психиатрическая ассоциация (APA) опубликовала обновленные рекомендации по лечению психотического возбуждения, или психоза, у пациентов с деменцией. Специалисты сформулировали 15 конкретных рекомендаций по применению антипсихотиков у пациентов с деменцией. При выборе лекарственного препарата следует учитывать подтип деменции, проводить количественную оценку тяжести симптомов по шкале Лайкерта или подсчитывать количество психотических эпизодов. Авторы руководства подчеркивают, что антипсихотические средства не всегда эффективны у пожилых людей, поэтому необходимо оценивать соотношение пользы и риска. Антипсихотики рекомендуются назначать лишь в тех случаях, когда симптомы психопатического возбуждения ярко выражены, и при этом пациент способен навредить себе или окружающим, но перед этим следует испытать безлекарственные методы лечения. Начинать прием антипсихотиков нужно с малых доз препарата, доводя до минимальной эффективной дозы в зависимости от переносимости. Если через 4 нед. клинического улучшения не наблюдается, следует отменить прием препарата, постепенно снижая дозировку. Не рекомендуется использование галоперидола в первой линии терапии при отсутствии бреда у пациента, а также инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия, если нет сопутствующих хронических психотических расстройств.

Один из авторов исследования профессор кафедры психиатрии в Медицинской школе Калифорнийского университета (University of California) Виктор Реус отмечает: «Обычно нейролептики и другие подобные препараты применяют годами после исчезновения признаков психоза. Однако имеются убедительные данные о том, что примерно у 70% пациентов, которым отменили антипсихотические средства, не возникает рецидива симптомов. Таким образом, нет смысла в таких случаях продолжать прием препаратов, которые способствуют ухудшению когнитивных функций и снижению качества жизни пациентов».

В то же время психиатры пока осторожно относятся к новым рекомендациям. Так, Стивен Хьюдж из Медицинской школы Перельмана при Пенсильванском университете (University of Pennsylvania Perelman School of Medicine) считает, что решение об отмене антипсихотических препаратов должно быть индивидуальным и взвешенным. «Согласен, применение таких средств может быть связано с побочными эффектами, однако во многих случаях некупированный психоз связан с более существенными рисками», отмечает специалист.

По данным журнала The Lancet, деменцией страдают около 14% людей старше 70 лет. Эксперты прогнозируют, что к 2050 г. численность людей старше 60 лет в мире увеличится втрое.



ОТКРЫТ МЕХАНИЗМ КОНТРОЛЯ АППЕТИТА

Исследовательской группе из Университета МакГилла (McGill University) под руководством Майи Кокоевой (Maia Kokoeva) удалось обнаружить клетки головного мозга, которые контролируют аппетит и набор веса. Ранее было показано, что аппетит находится под контролем лептина, однако до этого открытия ученые до конца не понимали, каким образом мозг распознает присутствие лептина. Исследователи показали, что ключевую роль в процессе распознавания рецепторами лептина сигнала о насыщении играют NG-2-глиальные клетки, расположенные на медиальном возвышении в основании гипоталамуса. В отличие от большинства нервных клеток NG-2-глиальные клетки продолжают делиться в течение всей жизни. Они были обнаружены около 10 лет назад, однако их точная функция оставалась неизвестной. В эксперименте на лабораторных мышцах авторы инактивировали эти клетки, в результате чего мыши стали есть гораздо больше, чем грызуны из контрольной группы. Через 30 дней вес у экспериментальных мышей удвоился. Авторы считают, что этот механизм может объяснять причину набора веса у пациентов с опухолями головного мозга после курса лучевой терапии: NG-2-глиальные клетки под действием радиации разрушаются, что приводит к нарушению контроля аппетита и набору веса. 

ЙОГА И МЕДИТАЦИЯ СНИЖАЮТ РИСК БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Новое исследование, проведенное в Калифорнийском университете, показало: йога и медитация полезны для мозга. Они улучшают память и защищают от деменции. По словам ученых, занятия йогой и медитацией оказались эффективнее, чем упражнения для тренировки памяти. У пациентов, занимавшихся йогой и медитацией, заметнее улучшилась зрительно-пространственная память, помогающая ориентироваться в пространстве. 

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В Европе стартовало клиническое испытание нового метода лечения рассеянного склероза (РС) с применением стволовых клеток, в котором примут участие 14 научных коллективов из 8 стран. Ученые из Университета Бристоль (University of Bristol) набирают 80 добровольцев для продолжения изучения возможностей клеточной терапии РС, поскольку первые исследования на шести пациентах с рассеянным склерозом дали перспективные результаты. Технология терапии заключается в заборе костного мозга от больного, фильтрации стволовых клеток и внутривенной инъекции в тот же самый день. Методика основана на восстановлении миелиновой оболочки с помощью стволовых клеток. Первое исследование показало, что новый метод лечения останавливает прогрессирующее заболевание, а также улучшает состояние пациентов. Как считает невролог из Бристоль профессор Нил Сколдинг, стволовые клетки костного мозга взрослых способны восстанавливать миелин, который разрушается при рассеянном склерозе.

Во многих странах терапия стволовыми клетками уже используется для лечения рассеянного склероза, однако эксперты пока с осторожностью относятся к новому методу и считают необходимым проведение более масштабных испытаний. 

Берлитион®

тиоктовая кислота

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ*



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

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

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



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. 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 // Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121

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, диплопия, 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.

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.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ**

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

RU-Ber-02-2015, одобрено 21.10.2015 г. Реклама

ШЕСТЬ ТЫСЯЧ ЧЕЛОВЕК ПРИМУТ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В Европе стартовал набор участников масштабного исследования, целью которого станет изучение ранних стадий болезни Альцгеймера. Всего в проекте примут участие 6 тыс. добровольцев. В ходе исследования участники будут проходить регулярные медицинские осмотры, сканирование головного мозга и тестирование когнитивных функций. Кроме того, их будут приглашать к участию в клинических испытаниях новых методов профилактики деменции. Авторы исследования надеются, что наблюдение за добровольцами поможет разработать диагностический тест для выявления ранних стадий болезни Альцгеймера до того, как у пациента появятся признаки деменции.



МЕДИЦИНСКИЕ ВУЗЫ БУДУТ ГОТОВИТЬ ВРАЧЕЙ-РЕАБИЛИТОЛОГОВ

В медицинских вузах РФ будет введена новая специальность «врач-реабилитолог», это произойдет до конца 2016 г. Как сообщила заместитель председателя комиссии Мосгордумы по социальной политике и трудовым отношениям Татьяна Батышева, в настоящее время ведется разработка программ обучения по новой специальности. «Реабилитолог координирует работу неврологов, ортопедов, педиатров, психологов, контролирует все этапы процесса реабилитации, зная специфику заболеваний, учитывая их индивидуальные проявления. Его главная задача – персонализация оказываемой медицинской помощи, ориентация на истинные потребности больного», – отметил Т. Батышева.

Программа подготовки специалистов-реабилитологов ориентирована на международные стандарты. 25 российских врачей уже прошли обучение за рубежом и получили международные сертификаты преподавателей. При необходимости лекции и практические занятия будут вести иностранные специалисты. Кроме того, возможно, что в процессе обучения будут задействованы ресурсы телемедицины.



МИГРЕНЬ С АУРОЙ НЕ СВЯЗАНА С БЕССИМПТОМНЫМ ИНСУЛЬТОМ

Не удалось обнаружить связь между мигренью с аурой и бессимптомным инсультом, результаты которого проявляются гораздо позже, например в виде повышенного риска деменции.

Датские медики из больницы Оденсе провели перекрестное исследование на двух группах женщин, одна из которых страдала мигренью с аурой, а вторая не имела мигрени. Специалисты тщательно изучили МРТ мозга участниц: различий между этими двумя группами не было выявлено ни в отношении количества бессимптомных инфарктов, ни в отношении лейкоареоза. В проведенных ранее исследованиях были высказаны предположения о возможной связи между мигренью с аурой и повышенным риском развития бессимптомного инфаркта головного мозга и лейкоареозом.

«Мы не обнаружили никаких доказательств связи между мигренью с аурой и бессимптомных инфарктов мозга или WMH. То же относится к близнецам, один из которых страдал от мигрени с аурой, а другой – нет. Тем не менее мы считаем, что пациенты, страдающие таким недугом, должны регулярно проходить обследование», – прокомментировал результаты руководитель исследовательской группы доктор Давид Гайст.



REM-СОН УЧАСТВУЕТ В ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ

Исследование, проведенное в Дугласовском институте психического здоровья при Университете Макгилл (McGill University) и Университете Берна (University of Bern), свидетельствует о том, что фаза быстрого сна действительно играет в процессах памяти важную роль. Любая вновь приобретенная информация вначале хранится в определенных видах памяти, к примеру пространственной или эмоциональной, и только потом объединяется или интегрируется.

«Как мозг выполняет этот процесс, оставалось неясным до сих пор. Нам впервые удалось доказать, что быстрый сон имеет исключительно важное значение для нормального формирования пространственной памяти у мышей», – сообщил Силвейн Уильямс (Sylvain Williams), руководитель одной из подгрупп международной научно-исследовательской сети.

В сотнях предыдущих исследований нейронную активность во время сна безрезультатно пытались изолировать с помощью традиционных экспериментальных методов. В этой работе ученые использовали популярный среди нейрофизиологов оптогенетический метод визуализации, который позволил точно определить целевую популяцию нейронов и регулировать их активность под действием света.

«Мы выбрали те нейроны, которые управляют активностью гиппокампа – структуры, формирующей память во время бодрствования, а также системы GPS мозга», – пояснил Уильямс.

Исследуя долговременную пространственную память у лабораторных мышей, ученые использовали световые импульсы в фазе быстрого сна, чтобы выключить связанные с памятью нейроны и определить, как это повлияет на консолидацию памяти (переход из кратковременной в долговременную). Память подопытных мышей, в сравнении с контрольной группой, оказалась как будто стертой или выключенной: они не могли вспомнить опыт, полученный в предыдущий день.

«Выключение тех же нейронов, но вне эпизодов быстрого сна, не имело никакого влияния на память. Это означает, что активность нейронов конкретно во время фазы быстрого сна необходима для нормальной консолидации памяти», – рассказал ведущий автор исследования Ричард Бойс (Richard Boyce).

Фаза быстрого сна считается важнейшим компонентом цикла сна у всех млекопитающих, включая человека. Нарушения сна все больше связывают с развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. В частности, при болезни Альцгеймера часто значительно искажена именно фаза быстрого сна. Результаты исследования показывают, что такое нарушение может способствовать потере памяти при альцгеймеровской патологии.





Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Оригинальный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³



Сокращенная информация по применению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. Показания к применению. Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. Для раствора для приема внутрь: редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. Способ применения и дозы: препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: *очень редко*: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. Особые указания: для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578.

2. Secades J.J. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62.

3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора,

ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм

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

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: май 2016



КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: НОВЫЕ ДАННЫЕ

Исследование, проведенное сотрудниками Манитобского университета (University of Manitoba) в Канаде, показало, что у пациентов с впервые диагностированным рассеянным склерозом (РС) часто выявляются другие хронические заболевания: фибромиалгии, воспалительные заболевания кишечника, эпилепсия, биполярные расстройства и депрессия. При этом частота встречаемости тех или иных заболеваний зависит от пола.

В исследование были включены 23 382 пациента с рассеянным склерозом, 71,9% из них составляли женщины. Специалисты изучали распространенность хронических заболеваний по сравнению с группой контроля из 116 638 человек. Оценивалась частота встречаемости артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, хронических болезней легких, эпилепсии, фибромиалгии, воспалительных заболеваний кишечника, тревожных и биполярных расстройств депрессии и шизофрении. Все перечисленные заболевания, за исключением гиперлипидемии, встречались в группе больных РС вдвое чаще по сравнению с группой контроля. Наиболее распространенным расстройством у пациентов с рассеянным склерозом являлась депрессия (19%). У женщин с РС чаще выявлялись хронические заболевания легких, у мужчин – артериальная гипертензия, эпилепсия, сахарный диабет, депрессия, шизофрения, тревожные и биполярные расстройства.

Ведущий автор исследования доктор Рут Энн Мари отмечает: «Наши данные указывают на необходимость особого клинического внимания к этим заболеваниям с момента постановки диагноза. Кроме того, врачи должны учитывать любые сопутствующие расстройства при назначении препаратов для лечения рассеянного склероза. Например, назначение β-интерферона при мигрени усиливает головную боль, а наличие сахарного диабета повышает риск развития макулярного отека, связанного с применением финголимода. Полученные данные заставляют задуматься, существуют ли общие факторы риска возникновения рассеянного склероза и фоновых заболеваний, и если существуют, то можем ли мы каким-то образом снизить эти риски».



У 30% РОССИЯН ПОВЫШЕН РИСК РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА

Как свидетельствуют данные социологического опроса, проведенного ВЦИОМ совместно с компанией Youer, около трети россиян ведут образ жизни, способствующий увеличению риска развития инсульта. При этом 32% опрошенных никогда или почти никогда не занимаются спортом, 57% проходят пешком менее 5 км в день, 29% выкуривают от нескольких сигарет в неделю до нескольких пачек в день, от 33 до 42% не контролируют качество, режим и другие аспекты питания. Согласно результатам опроса, россияне в большей степени опасаются онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых (67 против 54%). В то же время в ходе опроса удалось выявить и некоторые положительные изменения, к примеру, связанные с антитабачной кампанией. Так, 18% респондентов заявили, что бросили курить за последние несколько лет. К наиболее значимым модифицируемым факторам риска инсульта специалисты относят артериальную гипертензию, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет, повышение уровня холестерина в крови, низкую физическую активность, курение и злоупотребление алкоголем, ожирение.



УЧЕНЫМИ УСТАНОВЛЕНА СВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЕМ СНА И ПАМЯТИ

В рамках последнего исследования учеными было доказано, что нарушения сна тесно связаны с нарушением памяти. Для эксперимента были использованы мыши и современные технологии, которые позволяют регулировать активность нейронов под влиянием света. Во время эксперимента учеными была установлена связь между фазой быстрого сна и процессом формирования памяти грызунов. По мнению авторов эксперимента, полученные результаты доказали наличие связи между нарушениями сна и памяти.



ПРЕГАБАЛИН МОЖЕТ ОКАЗЫВАТЬ ТЕРАТОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ

Согласно результатам нового исследования, опубликованного в журнале Neurology, прием прегабалина во время беременности может увеличивать риск врожденных дефектов у детей.

Исследователи проанализировали данные 820 женщин из 7 стран – Франции, Великобритании, Италии, Финляндии, Швейцарии, Нидерландов и Турции. 164 женщины использовали прегабалин во время беременности, а 656 не принимали прегабалин или любой другой обезболивающий препарат. Ста пятнадцати из 164 женщин, принимавших прегабалин, препарат был назначен для лечения невропатической боли, 39 – по поводу психического расстройства (в т. ч. тревоги, депрессии и биполярного расстройства), пятерым – по поводу эпилепсии и одной из женщин – для лечения синдрома беспокойных ног. 77% женщин начали принимать прегабалин до наступления беременности и прекратили прием в среднем на сроке 6 нед. Тринадцать процентов, помимо прегабалина, использовали и другие противосудорожные препараты. По данным исследования, у 6% женщин (7 чел.), принимавших прегабалин, родились дети с серьезными врожденными дефектами по сравнению с 2% женщин (12 чел.), которые препарат не принимали. Это свидетельствует о трехкратном увеличении риска рождения ребенка с врожденными дефектами у женщин, которые использовали прегабалин в первом триместре беременности в сравнении с контрольной группой. Наиболее распространенными врожденными дефектами были пороки сердца и аномалии развития ЦНС.

Автор исследования Урсула Винтерфельд, сотрудник Швейцарского информационного центра по тератогенности и больницы университета в Лозанне так прокомментировала полученные результаты: «Исследование было сравнительно небольшим, мы сможем сделать окончательные выводы после более масштабных экспериментов. Однако уже сейчас мы видим тревожные сигналы: возможен повышенный риск врожденных дефектов после приема прегабалина в течение первого триместра беременности. Этот препарат следует назначать женщинам детородного возраста только после того, как врачи убедятся, что преимущества препарата перевешивают потенциальные риски врожденных дефектов у детей. В тех случаях, когда женщины принимают прегабалин во время беременности, необходимо постоянно следить за развитием плода».



ДЕТСКИЙ ПЛАЧ РАЗРУШАЕТ МОЗГ РОДИТЕЛЕЙ

Авторы исследования из Канады изучили влияние детского плача и смеха на выполнение различного рода когнитивных задач у взрослых. Ученые выяснили, что непрерывный детский плач негативно влияет на работу мозга родителей, снижая их степень внимания, необходимую для решения разного рода задач, и стимулируя более значительный когнитивный конфликт. Плач ребенка активирует когнитивные конфликты в мозге, также он может учить родителей, как им более избирательно фокусировать свое внимание.



ОТСУТСТВИЕ Y-ХРОМОСОМЫ В ЛЕЙКОЦИТАХ МОЖНО СЧИТАТЬ ФАКТОРОМ РИСКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

На конференции Европейского общества генетики человека, проходившей 21–24 мая в Барселоне, Испания, представлены результаты исследования, согласно которым отсутствие Y-хромосомы в клетках крови мужчин свидетельствует о повышенном риске болезни Альцгеймера (БА), а также смерти от других причин. Утрата Y-хромосомы (LOY, от англ. Loss Of Y chromosome) является наиболее часто встречающейся мутацией, приобретаемой мужчинами на протяжении жизни. В возрасте старше 80 лет частота встречаемости LOY может достигать 20%. Группа исследователей под руководством профессоров Ларса Форсберга (Lars Forsberg) и Яна Думански (Jan Dumanski) проанализировала на наличие LOY в лейкоцитах более чем 3 200 мужчин, возраст которых варьировал от 37 до 96 (средний возраст 73 года). С помощью стандартных молекулярных методов мутация была выявлена примерно у 17% участников, причем частота ее встречаемости увеличивалась с возрастом. При этом у пациентов с диагностированной БА частота выявления данной мутации была выше среднего показателя. Помимо этого, наличие LOY было маркером повышенной вероятности развития заболевания в течение последующего периода наблюдения. Поскольку женщины не имеют Y-хромосомы, а продолжительность жизни мужчин в среднем меньше, чем у женщин, авторы исследования предположили, что LOY может быть причиной более ранней смертности среди мужчин. Однако механизмы выявленной закономерности пока неясны. В настоящее время исследователи занимаются изучением функциональных эффектов LOY и ее влияния на различные группы мужчин, а также роли мутации в развитии других заболеваний, в т. ч. разных типов рака. Кроме того, ученые собираются исследовать возможную взаимосвязь между данной мутацией и ранними проявлениями деменции, такими как умеренные когнитивные нарушения.

Другой задачей является выяснение механизмов, связывающих LOY в лейкоцитах с заболеваниями других органов. По словам профессора Форсберга, эти клетки являются важнейшим компонентом иммунной системы, поэтому наличие LOY может быть ассоциировано с нарушениями иммунитета.

Предыдущая работа исследователей показала, что курение увеличивает риск появления LOY на 400%, но этот эффект носит преходящий и дозозависимый характер, поэтому отказ от курения часто устраняет его проявления. Тест на наличие LOY в лейкоцитах можно использовать для выявления мужчин, входящих в группу риска БА, и ранней диагностики неврологических и онкологических заболеваний.



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Регистрационный номер: ПН013897/01-290514

Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Регистрационный номер: ПН013897/01-290514

Антиагрегант¹ Вазодилатирующее средство¹

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100¹
Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющим эффектом¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил® 25, Курантил® N 25, Курантил® N 75 (МНН: дипиридамола). Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбозов после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил® N 25, Курантил® N 75); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил® N 75). Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаральный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выходящая дилатационная гипертония; коллапс; тяжелая артериальная гипертония; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: Таблетки принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамала составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил® N 25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N 25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки) 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкции по применению препарата Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N 25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-404614).

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N 25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-404614)

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



АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В НЕВРОЛОГИИ

В марте этого года в Москве состоялся Первый Всероссийский форум антикоагулянтной терапии, посвященный актуальным вопросам помощи пациентам с тромбозмембральными осложнениями. В настоящее время антикоагулянты являются одними из наиболее часто используемых препаратов в различных областях клинической медицины, в то же время существует целый ряд нерешенных проблем, связанных с их применением. В программе форума значительное место было уделено различным аспектам использования антикоагулянтов в неврологической практике, в частности в профилактике и лечении инсульта. Мы публикуем наиболее яркие выступления, прозвучавшие на форуме.

Выступление заведующего кафедрой нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова профессора **Владимира Анатольевича Парфенова** было посвящено вторичной профилактике инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) и применению новых пероральных антикоагулянтов (НОАК).



В.А. Парфенов

В своем выступлении В.А. Парфенов отметил, что около 10% случаев ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) вызваны кардиальной эмболией вследствие постоянной или пароксизмальной формы неклапанной ФП. Профилактика повторного ИИ должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА, и в большинстве случаев ее необходимо проводить в течение всей оставшейся жизни.

Профилактика повторного ИИ у пациентов с ФП включает нелекарственные методы: отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем. Рекомендуется регулярная физическая активность; целесообразно достижение уровня физической активности, который был до развития инсульта, и постепенное ее повышение, если она была низкой. Целесообразно употребление достаточного количества фруктов и овощей, растительного масла и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином.

Антигипертензивная терапия показана большинству пациентов, перенесших ИИ или ТИА; примерно одну треть повторных инсультов можно предупредить путем постепенного снижения артериального давления (АД). Снижение частоты инсульта установлено при использовании в качестве антигипертензивных средств диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации ингибиторов АПФ с диуретиком, но оно не обнаружено при применении бета-адреноблокаторов. Целевой уровень АД индивидуален, в среднем целесообразно снижение на 10/5 мм рт. ст., при этом не рекомендуется снижение АД ниже 120/80 мм рт. ст.

Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.), при этом часто требуется комбинация нескольких антигипертензивных средств. У пациентов с ФП обеспечение нормального уровня АД на фоне антигипертензивной терапии имеет особое значение, поскольку снижает риск кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов.

Статины показаны пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, в тех случаях, когда имеются сочетанные ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови.

Ведущее значение в профилактике повторного инсульта отводится применению антикоагулянтов. В многочисленных сравнительных исследованиях показано преимущество варфарина над плацебо и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в отношении профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП. Метаанализ, включивший более 28 тыс. больных с ФП, показал, что относительный риск (ОР) инсульта при лечении варфарином снижается на 64% в сравнении с плацебо, при лечении АСК – только на 22%.

Антагонист витамина (АВК) варфарин рекомендуется для вторичной профилактики ИИ пациентам с неклапанной ФП, внутрисердечным тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ИИ. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ на фоне ФП, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) больших кровотечений.

В течение последних нескольких лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с ФП в сравнении с варфарином изучалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана. Результаты этих исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного ИИ и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутри-

черепных кровотечений. Значительная часть пациентов, включенных в эти исследования, ранее перенесли ИИ или ТИА, поэтому антикоагулянты использовались у них в качестве вторичной профилактики ИИ.

Среди новых пероральных антикоагулянтов только апиксабан показал преимущество над варфарином (исследование ARISTOTLE) по трем основным критериям эффективности: снижение повторного инсульта и системной эмболии, уменьшение больших кровотечений и снижение общей смертности. Кроме того, апиксабан показал преимущество над АСК (исследование AVERROES) у пациентов с ФП, которым не было показано лечение АВК.

ARISTOTLE – рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование (39 стран, 1 034 центра) с участием 18 201 пациента с неклапанной ФП, которым была показана терапия АВК (варфарином). В исследование включались пациенты с неклапанной постоянной или пароксизмальной ФП и наличием одного или нескольких дополнительных факторов риска: инсульт,

системная эмболия или ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность.

Средний возраст пациентов составил 70 лет, 35,3% пациентов были женского пола, средняя оценка по шкале оценки риска инсульта при ФП (CHADS₂) составила 2,1 балла. Около 57% пациентов ранее получали АВК, 19% пациентов перенесли инсульт, ТИА или эпизод системной эмболии. В общей сложности 9 120 пациентов были рандомизированы в группу апиксабана и 9 081 – в группу варфарина, две группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

Пациенты методом рандомизации стали получать апиксабан по 5 мг 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день при наличии 2 и более следующих факторов: возраст 80 лет и более, вес 60 кг и менее, уровень креатинина сыворотки 133 мкмоль/л или более) либо варфарин (с достижением целевого МНО 2,0–3,0).

Основная цель исследования (первичная конечная точка эффективности) – сравнение эффективности апиксабана и варфарина в профилактике инсульта и системной эмболии. Первичная конечная точка безопасности – развитие большого кровотечения; ключевая вторичная конечная точка – смерть от любых причин.

Средний период наблюдения пациентов, включенных в исследование, составил 1,8 года. Установлено, что пациенты, принимающие варфарин, чаще (27,5%) прекращали лечение, чем пациенты, леченные апиксабаном (25,3%), до окончания исследования ($p = 0,001$).

За весь период наблюдения повторный инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка) возникли у 212 пациентов, принимающих апиксабан (1,27% в год), и у 265 пациентов, леченных варфарином (1,60% в год), что указывало на статистически значимое ($p = 0,01$) преимущество апиксабана над варфарином (табл. 1). Смертность от всех причин (ключевая вторичная конечная точка) была значимо ниже ($p = 0,047$) в группе пациентов, леченных апиксабаном (3,52% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (3,94% в год).

Большое кровотечение развилось у 327 пациентов, леченных апиксабаном (2,13% в год), и у 462 пациентов, принимающих варфарин (3,09% в год), что указывало на статистически значимую ($p < 0,001$) более высокую безопасность апиксабана в сравнении с варфарином (табл. 2). Частота

Таблица 1. Исследование ARISTOTLE: основные конечные точки эффективности

Основные конечные точки эффективности	Апиксабан (N = 9,120) Частота событий (%/год)	Варфарин (N = 9,081) Частота событий (%/год)	ОР (95% доверительный интервал ДИ)	p
Первичная конечная точка эффективности: инсульт или системная эмболия	1,27	1,60	0,79 (0,66, 0,95)	0,01
Инсульт	1,19	1,51	0,79 (0,65, 0,95)	0,01
Ишемический или неустановленный	0,97	1,05	0,92 (0,74, 1,13)	0,42
Геморрагический	0,24	0,47	0,51 (0,35, 0,75)	<0,001
Системная эмболия	0,09	0,10	0,87 (0,44, 1,75)	0,70
Инфаркт миокарда	0,53	0,61	0,88 (0,66, 1,17)	0,37
Смерть от всех причин	3,52	3,94	0,89 (0,80, 0,998)	0,047

Таблица 2. Исследование ARISTOTLE: основные конечные точки безопасности

Основные конечные точки безопасности	Апиксабан (N = 9,088) Частота (%/год)	Варфарин (N = 9,052) Частота (%/год)	ОР (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка безопасности: большое кровотечение	2,13	3,09	0,69 (0,60, 0,80)	<0,001
Внутричерепное кровотечение	0,33	0,80	0,42 (0,30, 0,58)	<0,001
Кровотечение другой локализации	1,79	2,27	0,79 (0,68, 0,93)	0,004
Желудочно-кишечное кровотечение	0,76	0,86	0,89 (0,70, 1,15)	0,37
Тяжелое или клинически значимое нетяжелое кровотечение	4,07	6,01	0,68 (0,61, 0,75)	<0,001
Тяжелое кровотечение (GUSTO)	0,52	1,13	0,46 (0,35, 0,60)	<0,001
Тяжелое кровотечение (TIMI)	0,96	1,69	0,57 (0,46, 0,70)	<0,001
Любое кровотечение	18,1	25,8	0,71 (0,68, 0,75)	<0,001

развития геморрагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина.

В целом результаты исследования ARISTOTLE показали, что у пациентов с ФП апиксабан эффективнее варфарина в снижении уровней всех трех ключевых исходов: инсульта или системной эмболии, больших кровотечений и общей смертности. Из всех участников исследования ARISTOTLE 3 436 (19%) ранее перенесли инсульт или ТИА. По сравнению с пациентами без инсульта или ТИА в анамнезе, у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, повторный инсульт или системная эмболия возникали чаще (ОР 2,52; 95% ДИ 2,09–3,04), как и смерть от любых причин (1,27; ДИ 1,11–1,45).

По сравнению с пациентами без инсульта или ТИА в анамнезе у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, вероятность развития тяжелого кровотечения была выше (ОР 1,37; 95% ДИ 1,17–1,62), так же как и вероятность внутричерепного кровоизлияния (2,15; 1,57–2,96). Преимущество апиксабана над варфарином в снижении риска тяжелых кровотечений сохранялось у пациентов с ФП как с предшествующим инсультом или ТИА, так и без них.

АVERROES – рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование, включившее более 5 500 пациентов с неклапанной ФП, которые не подходили для терапии АВК. В исследование включали пациентов с неклапанной пароксизмальной или постоянной ФП и одним или несколькими следующими дополнительными факторами риска: ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий.

Методом рандомизации пациенты получали лечение апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день (2 808 пациентов) или АСК в дозе от 81 до 324 мг в день (2 781 пациент). Апиксабан по 2,5 мг дважды в день назначался пациентам, которые имели как минимум два из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг или меньше, уровень креатинина сыворотки 133 мкмоль/л или выше.

Варфарин подбирался до достижения целевого МНО на уровне 2,0–3,0. По основным исходным клиническим показателям не наблюдалось различий в группах пациентов, леченных апиксабаном или АСК.

Основная цель исследования (первичная конечная точка эффективности) – сравнение эффективности апиксабана и АСК в профилактике инсульта и системной эмболии. Первичный исход безопасности – возникновение большого кровотечения.

Наблюдение показало, что пациенты, принимающие АСК, чаще (20,5% случаев в год) прекращали лечение, чем пациенты, леченные апиксабаном (17,9%), до окончания исследования ($p = 0,03$). За весь период наблюдения повторный инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка) возникли у 51 пациента, принимающего апиксабан (1,6% в год), и у 113 пациентов, леченных АСК (3,7% в год), что указывало на достоверное ($p < 0,001$) преимущество апиксабана над АСК. Смертность от всех причин была ниже ($p = 0,07$) в группе пациентов, леченных апиксабаном (3,5% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (4,4% в год). Среди пациентов, принимавших апиксабан, зарегистрировано 44 случая кровотечений (1,4% в год), а среди пациентов, принимавших АСК, – 39 (1,2% в год), что указывало на отсутствие существенных различий ($p = 0,57$). Основные точки безопасности лечения представлены в *таблице 3*.

Серьезные нежелательные явления возникали в группе пациентов, леченных апиксабаном, реже (22%), чем в группе пациентов, принимающих АСК (27%, $p < 0,001$).

В рамках исследования АVERROES была изучена эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с АСК в подгруппе пациентов, перенесших инсульт или ТИА до начала исследования. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, отмечалась более высокая частота повторного инсульта или системной эмболии, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе; при этом преимущество апиксабана над АСК было более значительным в группе больных, перенесших инсульт или ТИА, чем у больных без них.

У пациентов, перенесших инсульт или ТИА и леченных апиксабаном, возникло 10 случаев инсульта или системной эмболии (2,39% в год) по сравнению с 33 случаями в группе пациентов, принимающих АСК (9,16% в год), что соответствовало общим результатам исследования. В целом эффективность применения апиксабана была выше в сравнении с АСК у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, чем у пациентов без инсульта и ТИА. Большие кровотечения развивались чаще у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе. Однако прием апиксабана у больных, перенесших инсульт или ТИА, не увеличивал частоту кровотечений в сравнении с приемом АСК.

Таблица 3. Исследование АVERROES: основные конечные точки безопасности

Исход	Апиксабан (N = 2 808) Частота (%/год)	АСК (N = 2 791) Частота (%/год)	ОР (95% ДИ)	p
Большое кровотечение	1,4	1,2	1,13 (0,74, 1,75)	0,57
Внутричерепное кровотечение	0,4	0,4	0,85 (0,38, 1,90)	0,69
Внечерепное и неклассифицированное кровотечение	1,1	0,9	1,23 (0,74, 2,05)	0,42
Желудочно-кишечное кровотечение	0,4	0,4	0,86 (0,40, 1,86)	0,71
Кровотечение другой локализации	0,6	0,4	1,55 (0,77, 3,12)	0,22
Фатальное кровотечение	0,1	0,2	0,67 (0,19, 2,37)	0,53
Клинически значимое небольшое кровотечение	3,1	2,7	1,15 (0,86, 1,54)	0,35
Малое кровотечение	6,3	5,0	1,24 (1,00, 1,53)	0,05

Результаты проведенного субанализа показывают, что если у 100 пациентов, перенесших инсульт или ТИА, вместо АСК использовать апиксабан, то в течение года можно предотвратить 6,4 случая инсульта, не увеличив при этом риск кровоизлияния.

В целом у больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне неклапанной ФП, апиксабана рекомендуется по 5 мг внутрь 2 раза в день независимо от приема пищи. Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки показано при возрасте 80 лет и старше, весе 60 кг и меньше, почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови 133 мкмоль/л и выше). Лечение апиксабаном не требует рутинного лабораторного контроля.

К сожалению, отметил В.А. Парфенов, в нашей стране только небольшая часть пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, постоянно получают адекватное лечение согласно международным рекомендациям. Значительная часть пациентов курсами (или регулярно) используют преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не применяются в полной мере эффективные средства предупреждения повторного ИИ. Варфарин назначается сравнительно редко, что связано преимущественно с относительной сложностью частого контроля МНО, многочисленными возможными нежелательными взаимодействиями варфарина с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

В настоящее время для профилактики повторного ИИ рекомендуются АВК варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ингибиторы Ха-фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан, прямой ингибитор тромбина дабигатран. Только в тех случаях, когда пациент отказывается от приема антикоагулянтов или имеются противопоказания к их применению, используются антитромбоцитарные средства.

Преимущество новых пероральных антикоагулянтов заключается в том, что при их использовании нет необходимости в регулярном лабораторном контроле, как при использовании варфарина (регулярный контроль МНО). Возможность использования новых пероральных антикоагулянтов имеет большое практическое значение, потому что в ряде случаев пациенты не могут принимать варфарин, т. к. не имеют возможности регулярного контроля МНО и поддержания его на требуемом уровне.

Целесообразно назначать новые пероральные антикоагулянты сразу после ТИА и в течение первых 14 дней с момента ИИ, однако в случае неконтролируемой артериальной гипертензии или больших размеров инфаркта (с его геморрагической трансформацией) назначение может быть более поздним.

Таким образом, существенное улучшение профилактики повторного ИИ при ФП в нашей стране может быть достигнуто путем совершенствования имеющихся медико-экономических стандартов, приведения их в соответствие с имеющимися международными рекомендациями. Необходимо, чтобы все пациенты, перенесшие ИИ или ТИА на фоне ФП, регулярно принимали варфарин под контролем МНО или новые пероральные антикоагулянты,

если нет противопоказаний к их применению. Большое значение имеют нелекарственные методы вторичной профилактики ИИ, достижение нормального уровня АД, что снижает риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. В нашей стране для вторичной профилактики ИИ у пациентов с ФП еще в недостаточной мере применяются как варфарин, так и новые пероральные антикоагулянты, однако их использование открывает перспективы по снижению заболеваемости ИИ и смертности от него, сказал в заключение В.А. Парфенов.



О.И. Виноградов

Доклад заведующего кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» доктора медицинских наук **Олега Ивановича Виноградова** был посвящен подходам к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и внутримозговой гематомой.

Как отметил в начале своего выступления О.И. Виноградов, геморрагический инсульт – крайне тяжелое, часто инвалидизирующее заболевание. Летальность в течение первого месяца у больных с внутримозговым кровоизлиянием составляет около 40%. Среди выживших пациентов только 20% восстанавливаются и возвращаются к прежней жизни, а 80% остаются инвалидами с выраженным стойким неврологическим дефицитом. Особую группу больных среди выживших после геморрагического инсульта составляют пациенты с фибрилляцией предсердий. С одной стороны, данной категории больных абсолютно показана антикоагулянтная терапия, т. к. ее отсутствие сопряжено с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (в первую очередь ишемического инсульта), а с другой – геморрагический инсульт является абсолютным противопоказанием для антикоагулянтной терапии.

Можно ли пациенту с внутримозговой гематомой назначать антитромботическую терапию? Для ответа на этот вопрос врач должен осознавать цель назначения такой терапии.

Первой целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с внутримозговой гематомой является профилактика флелотромбоза и ТЭЛА на фоне вынужденной иммобилизации из-за выраженности неврологического дефицита.

По данным Douglas G., частота развития флелотромбоза глубоких вен нижних конечностей у иммобилизованных больных достигает 50%, а ТЭЛА является основной причиной летальных исходов в течение первых 30 дней.

Наиболее распространенной практикой в современной инсультологии является назначение т. н. компрессионного трикотажа, или эластичного бинтования нижних конечностей. Однако проведенные исследования продемонстрировали неэффективность данной методики.

Компрессионный трикотаж не предотвращает развитие флеботромбоза у обездвиженных пациентов. Lascut K. убедительно продемонстрировал, что только использование перемежающейся пневмокомпрессии позволяло снизить частоту флеботромбоза в 3 раза по сравнению с использованием компрессионного трикотажа. Таким образом, для профилактики флеботромбоза и ТЭЛА у пациентов с наличием противопоказаний к антикоагулянтной терапии рекомендована перемежающаяся пневмокомпрессия.

Хорошо известно, что золотым стандартом профилактики флеботромбоза у обездвиженных больных является назначение парентеральных антикоагулянтов в профилактических дозах. Актуален вопрос: когда после внутримозговой гематомы можно назначить антикоагулянты? Воеев А. с соавт. провел исследование, в котором 3 группам пациентов назначался подкожно гепарин на 10, 4 и 2-е сут. после развития внутримозговой гематомы. У пациентов, которым назначали гепарин подкожно на 2-е сут. после развития внутримозговой гематомы, отмечалась низкая частота ТЭЛА, низкая смертность, а повторные кровотечения были редким событием.

В настоящее время существуют следующие рекомендации по профилактике флеботромбоза у обездвиженных пациентов, перенесших геморрагический инсульт:

- 1) использование перемежающейся пневмокомпрессии необходимо для профилактики тромбозов тем пациентам, у которых имеются противопоказания к назначению антикоагулянтов;
- 2) профилактические дозы низкомолекулярного гепарина или нефракционированного гепарина могут быть назначены больному геморрагическим инсультом и гемиплегией на 3–4-е сут. от начала заболевания.

Второй целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий является профилактика ишемического инсульта.

В 2015 г. в журнале *Circulation* были опубликованы данные когортного исследования (датский регистр), в которое были включены пациенты с внутримозговой гематомой и наличием показаний для антикоагулянтной терапии. Больные были разделены на 3 группы: первая группа – пациенты, которые перенесли внутримозговую гематому и имели показания для антикоагулянтной терапии, но она не была назначена врачом; вторая группа – больные, которые перенесли внутримозговую гематому и имели показания для антикоагулянтной терапии, но получали АСК; третья группа – больные, которые перенесли геморрагический инсульт, имели показания для антикоагулянтной терапии и им были назначены антикоагулянты. Оказалось, что частота ишемического инсульта, системной эмболии и смертности от всех причин была практически в 2 раза ниже в группе больных, которым возобновили терапию антикоагулянтами, по сравнению с группой больных, которым таковую не назначили (13,6 и 27,3% соответственно (HR 0,55; 95% ДИ 0,39–0,78)). Возобновление антикоагулянтной терапии ассоциировалось с увеличением частоты выживаемости пациентов в течение 5 лет. Очень интересные результаты были получены в груп-

пе больных, которым назначили АСК. Оказалось, что возврат АСК больным, которым показана антикоагулянтная терапия, абсолютно не обоснован, поскольку частота ишемического инсульта, системной эмболии и смертности от всех причин была сопоставима с частотой этих показателей в группе больных, которые не получали антитромботическую терапию. Что же касается профиля безопасности терапии, то он был благоприятен в группе больных, которым возобновили терапию антикоагулянтами. Так, частота повторных внутримозговых кровоизлияний не отличалась в группе больных, которые вновь стали принимать антикоагулянты, по сравнению с пациентами, которым не назначили антитромботическую терапию (8,6 и 8,0% соответственно (HR 0,91; 95% ДИ 0,56–1,49)). Схожие данные были получены и по частоте экстракраниальных кровоизлияний (HR 0,92; 95% ДИ 0,30–2,76).

Вывод, сделанный исследователями: терапия пероральными антикоагулянтами у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, ассоциируется со снижением частоты ишемических инсультов и летальности, что позволяет рекомендовать назначение пероральных антикоагулянтов таким пациентам тогда, когда это возможно. Таким образом, если пероральные антикоагулянты показаны пациенту, перенесшему внутримозговую гематому, их нужно назначать.

Крайне важно определиться со сроками назначения или рестарта антикоагулянтной терапии у пациентов с внутримозговой гематомой и фибрилляцией предсердий. В ранее упомянутом датском когортном исследовании обозначено среднее время возобновления терапии антикоагулянтами – 34-е сут. после внутречерепного кровоизлияния. Однако авторы подчеркивают, что нужны дополнительные исследования для дальнейшего изучения этого вопроса. Исследования должны учитывать такие факторы, увеличивающие риск внутречерепного кровоизлияния, как лобарная локализация гематомы, пожилой возраст, артериальная гипертензия, проведение диализа, лейкоцитоз и наличие микрокровоизлияний по данным МРТ в режиме T2*.

В рекомендациях Американской ассоциации инсульта отмечается, что решение о начале антитромботической терапии у больных геморрагическим инсультом на фоне приема антитромботических препаратов необходимо принимать, взвесив риск возникновения артериальной или венозной тромбоземболии, риск повторного кровоизлияния и оценив статус пациента; такое решение необходимо принимать индивидуально для каждого больного. К сожалению, современный уровень знаний не позволяет достоверно определить оптимальное время рестарта антикоагулянтов у больных, которые перенесли внутречерепное кровоизлияние. Для большинства больных, однако, необходимо воздержаться от такой терапии на одну неделю или дольше от дебюта кровоизлияния.

Безусловно, необходимы дополнительные рандомизированные исследования, которые будут учитывать те факторы, о которых было сказано выше. До настоящего времени таких исследований не проводилось. Мнение большинства мировых экспертов относительно возобнов-

ления терапии антикоагулянтами сводится к следующему: если больной перенес геморрагический инсульт и ему показаны пероральные антикоагулянты, старт терапии необходимо начать спустя 6–8 недель от дебюта внутримозговой гематомы.

После принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии важно определиться в выборе перорального антикоагулянта для пациента. Существует 5 вариантов назначения пероральной антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий: антагонисты витамина К, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день или апиксабан 5 мг 2 раза в день. Эффективность и безопасность всех прямых пероральных антикоагулянтов сравнивались с варфарином в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях. В то же время сравнительных исследований прямых пероральных антикоагулянтов друг с другом не проводилось. Необходимо также отметить, что ни в одно из исследований, посвященных НОАК, не были включены пациенты, перенесшие геморрагический инсульт.

Данные доказательной медицины демонстрируют, что все прямые пероральные антикоагулянты не хуже варфарина снижают риск инсульта и системных эмболий. Достоверно лучше варфарина снижают риск инсульта и системных эмболий дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день и апиксабан. Геморрагических инсультов было меньше при использовании всех прямых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином. Ишемических инсультов было меньше при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день. Смертность от всех причин была ниже только на фоне терапии апиксабаном по сравнению с варфарином. Таким образом, наибольшей эффективностью обладают два препарата – дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день и апиксабан 5 мг 2 раза в день. Что касается безопасности терапии, то больших кровотечений было достоверно меньше при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день и апиксабана. На фоне терапии дабигатраном 150 мг и ривароксабаном частота больших кровотечений была сопоставима с группой пациентов, принимавших варфарин. Частота желудочно-кишечных кровотечений повышалась на высокой дозе дабигатрана (150 мг два раза в день) и на ривароксабане. Этого не отмечалось при приеме низкой дозы дабигатрана (110 мг два раза в день) и апиксабана. Таким образом, единственным из прямых пероральных антикоагулянтов, который продемонстрировал одновременно и большую эффективность, и большую безопасность, чем варфарин, является апиксабан.

В завершение своего выступления О.И. Виноградов подчеркнул, что назначение антикоагулянтной терапии пациентам с внутримозговой гематомой и фибрилляцией предсердий требует от врача продуманного и взвешенного подхода, с учетом оценки риска геморрагических и тромбоземболических осложнений в каждом индивидуальном случае. В настоящее время не достаточно доказательной базы по данному вопросу и необходимо проведение дополнительных рандомизированных исследова-

ний по оценке эффективности и безопасности использования антикоагулянтной терапии у больных после геморрагического инсульта. Кроме того, важно оценить эффективность механических окклюдеров ушка левого предсердия у данной категории больных.

Ведущий научный сотрудник Научного центра неврологии доктор медицинских наук **Людмила Александровна Гераскина** затронула проблему криптогенного инсульта в пожилом возрасте. Как отметила Людмила Александровна, инсульт в последние годы «помолодел», развитие этого грозного инвалидизирующего заболевания у лиц 20–40 лет уже не является редкостью.



Л.А. Гераскина

Вместе с тем заболеваемость инсультом напрямую связана с возрастом, и совокупные данные регистров показывают, что подавляющее число больных инсультом – это люди пожилого и старческого возраста, на их долю приходится до 6–80% всех случаев ОНМК. К сожалению, заболеваемость инсультом сохраняется на стабильно высоком уровне, другими словами, потенциал превентивных вмешательств используется явно недостаточно.

Профилактика инсульта, как первого, так и повторно, тесно связана с понятием его гетерогенности и важностью уточнения непосредственной причины ОНМК. И здесь необходимо отметить, что почти в 40% случаев ишемического инсульта его причина остается неустановленной и инсульт считается криптогенным. Термин «криптогенный» происходит от двух греческих слов: *kryptos* – тайный и *genos* – происхождение. Применительно к инсульту термин означает отсутствие причины, повлекшей за собой развитие церебрального поражения. Различают криптогенность абсолютную, относительную и специфичную. Первое определение можно отнести к начальному этапу обследования пациента вскоре после его поступления в стационар, когда, как правило, отсутствует достаточная информация, характеризующая все возможные причины развития инсульта. Относительная криптогенность возникает в процессе диагностики при незавершенном исследовании. И наконец, специфичная криптогенность – это неустановленная причина инсульта на момент выписки больного из стационара при условии исчерпывающего обследования. Отдельного внимания требуют ситуации, когда у пациента обнаруживаются две и более установленные потенциальные причины инсульта либо имеется несоответствие выявленных факторов риска, потенциальных причин инсульта характеристикам («образу») инфаркта мозга конкретного пациента. Таким образом, понятие криптогенности инсульта тесно связано с особенностями проявлений состояний, приводящих к ОНМК, и возможностями диагностического поиска.

Большинство основных причин инсульта можно классифицировать следующим образом: патология сосудов,

сердца и крови. При этом в каждой из этих категорий имеются скрыто протекающие заболевания. Однако если структурные изменения кровоснабжающих мозг сосудов обнаружить не сложно, равно как и гематологическую патологию, то спектр кардиальных нарушений, характеризующихся латентным течением и впервые проявляющихся развитием инсульта, весьма обширен. Это могут быть заболевания ишемической, воспалительной, дегенеративной природы, врожденные аномалии и прочее, причем перечень конкретной сердечной патологии – причины инсульта – взаимосвязан с возрастом больных.

В пожилом и старческом возрасте (у лиц старше 60 лет), по данным Научного центра неврологии, лидирующие позиции среди причин ОНМК занимают фибрилляция предсердий (ФП), постинфарктные изменения и дегенеративные пороки сердца, они являются причиной 70–80% всех случаев кардиоэмболического инсульта у этой возрастной категории больных. При этом, по данным собственного исследования, более чем у 40% пациентов кардиальная патология ранее – до инсульта – не проявлялась клинически, т. е. была асимптомной, и ее верификация стала возможной только в результате углубленного диагностического поиска в связи с перенесенным инсультом. Широкое внедрение в ангионеврологические клиники таких кардиологических методов исследования, как трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (в т. ч. с возможностью 2D- и 3D-реконструкции), транскраниальная доплерография с мониторингом микроэмболических сигналов с целью верификации парадоксальной эмболии, – все это расширило наши представления о причинах инсульта и способствует повышению эффективности профилактических мероприятий. Особое место среди диагностических методов, применяемых в клинике острого инсульта, занимает холтеровское мониторирование. Сегодня мы располагаем возможностью не только суточного, но и многодневного мониторирования ЭКГ, а также – по показаниям – использования имплантируемых кардиорегистраторов для длительного, многолетнего наблюдения и верификации значимых нарушений ритма сердца. Для пациентов, перенесших инсульт, патогенетически значимой аритмией, протекающей асимптомно, является, в первую очередь пароксизмальная ФП.

ФП – наиболее часто встречаемая аритмия, в Европе регистрируется у 1% населения – 6 млн человек. Другое важное обстоятельство – распространенность ФП прогрессивно увеличивается с возрастом и у 60-летних обнаруживается в 15–20% наблюдений, а в группе лиц старше 60 лет – 30–40%. ФП сегодня рассматривается как ведущий фактор риска ОНМК и выявляется с помощью стандартной ЭКГ в дебюте и в течение острой фазы ишемического инсульта у 25% больных. Важно отметить патогенетическую равнозначность пароксизмальной и постоянной форм ФП как причины инсульта. Вместе с тем известно, что у половины пациентов имеет место клинически асимптомная пароксизмальная ФП. Диагностика этой аритмии возможна только при целенаправленном поиске – длительном мониторировании ЭКГ, с помощью которого выявляемость пароксизмальной ФП среди пациентов с криптогенным инсультом

достигает 25%, что в свою очередь позволяет кардинально изменить подход к вторичной профилактике.

Ключевым звеном предупреждения инсульта и системных эмболий при ФП является длительное использование пероральных антикоагулянтов, среди которых долгие годы были доступны только антагонисты витамина К (АВК). Однако целый ряд обстоятельств ограничивает возможность их широкого применения: узкое терапевтическое окно (целевой диапазон МНО), непредсказуемый ответ на стартовую дозировку, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО, наличие противопоказаний к лечению АВК либо нечувствительности к ним. Ситуация кардинально изменилась с 2010 г., когда были разработаны и внедрены в повседневную практику новые пероральные антикоагулянты (НОАК) – прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха-фактора ривароксабан и апиксабан. НОАК имеют фиксированный режим дозирования, предсказуемый эффект гипокоегуляции, отсутствие диетических ограничений и необходимости рутинного контроля коагуляции. НОАК доказали свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП. Все перечисленные НОАК не уступают варфарину в профилактике инсульта и системных эмболий, при этом относительный риск геморрагического инсульта ощутимо ниже, чем при лечении варфарином. Также была доказана как минимум сопоставимая эффективность новых препаратов по сравнению с варфарином и более низкий риск кровотечений среди пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. Таким образом, все три НОАК с успехом могут быть выбраны в качестве препарата первой линии для профилактики повторного инсульта. Однако необходимо отметить, что среди всех НОАК у апиксабана наблюдалось лучшее соотношение эффективности и безопасности и только применение апиксабана ассоциировалось с уменьшением общей смертности по сравнению с варфарином. Кроме того, существуют дополнительные важные характеристики НОАК, которые следует учитывать при планировании длительной терапии больных ФП, особенно пожилого и старческого возраста. Известно, что с возрастом снижается скорость клубочковой фильтрации и это существенным образом влияет на фармакокинетику антикоагулянтов. При пероральном приеме почечная экскреция апиксабана составляет около 25%, тогда как для дабигатрана этот показатель составляет 80%, для ривароксабана – 66%. Поэтому при использовании апиксабана не требуется коррекция дозы у пациентов с легким и умеренным снижением функции почек, но препарат с осторожностью должен применяться у больных с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин и противопоказан при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин.

Учитывая благоприятный профиль НОАК в отношении геморрагических осложнений, не меньший интерес представляет собой исследование AVERROES, выполненное с целью оценки эффективности апиксабана по сравнению со стандартной терапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) для профилактики инсульта и системной эмболии у

не подходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта. Исследование было прекращено досрочно по причине отчетливого преимущества апиксабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе АСК и 1,7% в год в группе апиксабана ($p = 0,000004$). Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) перед АСК не было неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с группой АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год в группе апиксабана; $p = 0,57$), при этом частота геморрагического инсульта в обеих группах составила всего 0,2% в год. Более того, сравнивая результаты, полученные в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, частота кровотечений, зарегистрированная в испытании AVERROES, была ниже.

Факт бесспорного преимущества апиксабана перед АСК в профилактике инсульта при неклапанной ФП при сопоставимых рисках кровотечений служит мощным аргументом против использования АСК при ФП, за исключением особых ситуаций (непереносимость любых пероральных антикоагулянтов, острый коронарный синдром, сосудистые вмешательства и т. д.). Назначение АСК при ФП зачастую оправдывается простотой, экономичностью и безопасностью лечения. Однако установленное клиническое преимущество НОАК как в профилактике ишемических эмболических событий, так и меньшем риске

геморрагических осложнений должно стать точкой отсчета в кардинальном изменении подхода к выбору антитромботического препарата для больного с ФП.

Анализируя возможные причины криптогенного инсульта у лиц пожилого возраста, Людмила Александровна подчеркнула, что в подавляющем большинстве наблюдений это, как правило, «эмболический инсульт» с характерными особенностями развития симптоматики и типичной нейровизуализационной картиной. При отсутствии артериального источника церебральной эмболии (что не сложно установить с помощью современных методов ангиовизуализации) необходим поиск других эмбологенных источников, прежде всего кардиальных, которые, как уже упоминалось, долгое время могут существовать латентно, клинически асимптомно. К сожалению, мы не всегда можем их верифицировать. Поэтому в настоящий момент сформировалась новая парадигма – «эмболический инсульт с неустановленным источником эмболии» (ESUS – embolic stroke unknown source). С учетом высокой эффективности и безопасности НОАК в профилактике инсульта и системных эмболий перспективным научно-исследовательским проектом является изучение возможности применения НОАК при ишемическом инсульте с неустановленным источником эмболии, чему посвящены крупные исследования NAVIGATE ESUS (ривароксабан) и RE-SPECT-ESUS (дабигатран), сказала в заключение Людмила Александровна.



Материал подготовила Людмила Головина



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

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

www.remedium.ru

Д.Р. ХАСАНОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, Ю.В. ЖИТКОВА¹, к.м.н., И.И. ТАБИЕВ¹

¹ Межрегиональный клинично-диагностический центр, Казань

² Казанский государственный медицинский университет

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ СИНДРОМАМИ

Частой причиной инвалидизации после инсульта являются двигательные нарушения. Эффективная физическая реабилитация пациентов, перенесших инсульт, зависит от состояния когнитивных функций. В статье рассмотрены основные патогенетические механизмы развития двигательных и когнитивных нарушений после инсульта, а также способы их коррекции. Приведено обоснование применения лекарственных препаратов с мультимодальным механизмом действия для повышения пластичности мозга и реабилитационного потенциала.

Ключевые слова: инсульт, двигательные нарушения, когнитивные нарушения, нейрональная пластичность, комплексная нейрореабилитация.

D.R. KHASANOVA^{1,2}, MD, Prof., Y.V. ZHITKOVA¹, I.I. TABIEV¹

¹ Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

² Kazan State Medical University

INTEGRATED REHABILITATION OF PATIENTS WITH POST-STROKE SYNDROMES

Movement dysfunctions are frequent reasons for the after stroke disability. However, effective physical rehabilitation of the patients who have had a stroke depends on the condition of cognitive functions, controlling voluntary movements. The article studies the basic pathogenetic mechanisms of movement and cognitive after stroke dysfunctions and the ways of their correction. There is given the ground for usage of medications with multimodal action mechanism for elevation of brain plasticity as well as recovery potential.

Keywords: stroke, movement dysfunctions, cognitive dysfunctions, neuronal plasticity, complex neurorehabilitation.

Инсульт – одна из основных причин инвалидизации взрослого населения в России и в мире [4, 8]. Частыми исходами инсульта являются двигательные и когнитивные расстройства, нарушающие повседневное функционирование и ухудшающие качество жизни. Около 25% пациентов, перенесших инсульт, имеют двигательные нарушения, которые приводят к неспособности передвигаться и самостоятельно обслуживать себя и вызывают необходимость физической помощи со стороны других лиц. Однако когнитивные нарушения также влияют на независимость, по силе действия они могут равняться или даже превосходить негативное влияние, которое вызвано двигательными ограничениями [5, 6].

На сегодняшний день признано большое значение нейрореабилитации в уменьшении двигательных и когнитивных нарушений, бремени болезни и улучшении качества жизни больных с перенесенным инсультом [1]. Однако роль когнитивных функций в двигательном восстановлении и общем функционировании после инсульта была определена сравнительно недавно. Безусловно, основной причиной социальной и профессиональной дезадаптации после инсульта является паралич, поэтому огромное количество усилий было направлено на изучение механизмов восстановления движения и на разработку научно обоснованных методов реабилитации [7]. Тем не менее это не привело к принципиальным изменениям парадигмы реабилитации после инсульта. Лишь понимание модулирующей и координирующей роли

высших психических функций в функциональном восстановлении позволило пересмотреть подходы к реабилитации. Целый ряд исследований убедительно показал, что сила в конечности не всегда коррелирует с функциональными возможностями [9–12]. Например, ходьба тесно связана не только с силой в нижних конечностях, но и с ощущением тела в пространстве, постуральной стабильности [10, 11]. Частым клиническим проявлением инсульта является такой сложный психоневрологический феномен, как пространственное игнорирование, или неглект, проявляющийся в неспособности реагировать на раздражители, представленные с противоположной к пораженному полушарию стороны. Именно пространственная ориентация в сочетании с силой, ловкостью и выносливостью двигательной системы обеспечивает точность и корректировку движений в зависимости от меняющихся условий внешней среды. Поэтому пространственное игнорирование и сопутствующие ему зрительные и слуховые расстройства внимания задерживают восстановление двигательных функций после инсульта, несмотря на адекватно проводимую лечебную физкультуру, и являются частой причиной падений [13–16]. Другим примером участия высших психических функций в формировании двигательных актов является феномен «неиспользования», или «non-use», впервые изученный Эдвардом Таубом в 80-х гг. на приматах [47]. Нарушение афферентных связей в результате повреждения мозговых структур приводит к подавлению двигательной активности в конечности, а повторяющиеся попытки движений деаф-

ферентированной конечностью сопряжены с различного рода неудачами: болью, дискоординацией, падениями и, как следствие, закреплению отрицательных эмоциональных реакций, связанных с ее использованием. В результате попытки движения пораженными конечностями прекращаются, снижается корковое представительство конечности [48, 49], вырабатываются компенсаторные приспособительные реакции здоровых конечностей, что формирует порочный круг под названием феномен «pop-use», когда движения в пораженной конечности потенциально возможны, но они не осуществляются. Понимание патогенетических механизмов этого процесса легло в основу **Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT)** (лечение индуцированным ограничением движения), широко используемой в современных реабилитационных программах для преодоления феномена «pop-use».

Таким образом, оптимальная нейрореабилитационная терапия должна рассматриваться в контексте полной двигательной схемы, включающей не только сенсомоторные сигналы, но и взаимодействие с когнитивными операциями, такими как планирование движения, внимание и мотивация, являющимися медиаторами моторного обучения [3]. В этой связи сохранность когнитивных функций после инсульта имеет важнейшее значение для восстановления движений и функционирования пациента в целом. Когнитивные функции определяют реабилитационный потенциал на всех этапах реабилитации. Однако у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, развиваются когнитивные нарушения [17], чаще в раннем восстановительном периоде инсульта [17–19], и нередко достигают тяжелой степени – деменции [17, 18, 20]. Что является причиной когнитивных нарушений после инсульта? На этот вопрос нет однозначного ответа, поскольку имеет место сочетание различных событий: скрыто протекающей первичной нейродегенерации, сосудистого процесса и генетических факторов, приводящих к развитию когнитивных нарушений. Такая церебральная коморбидность больше характерна для пожилого контингента [21–23], и инсульт в этой патогенетической цепи выступает лишь в роли катализатора [20]. Постинсультными следует считать любые когнитивные нарушения, которые имеют временную связь с инсультом, т. е. выявляются в течение первых 3 мес. после инсульта или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта [24].

Около 25% пациентов, перенесших инсульт, имеют двигательные нарушения, которые приводят к неспособности передвигаться и самостоятельно обслуживать себя и вызывают необходимость физической помощи со стороны других лиц

Имеющиеся на сегодняшний день данные клинических исследований позволяют утверждать, что при правильно подобранном своевременном лечении человеческий мозг способен в значительной степени восстановить свои функции после инсульта [2], и на данном этапе

накоплен достаточный клинический опыт практического применения различных медикаментозных и немедикаментозных методов регулирования процессом восстановления нейронов. На чем основана эффективность данных методик? Вплоть до 60-х гг. исследователи полагали, что обновления в мозге происходят только в младенчестве и детстве, а к началу взрослой жизни считалось, что физическая структура мозга была в основном постоянной. Современные исследования показали, что мозг продолжает создавать новые нервные пути и изменять уже имеющиеся для того, чтобы адаптироваться к новым условиям, узнавать и запоминать новую информацию [50–53]. Залогом успешной нейрореабилитации являются два аспекта: состояние нейропластичности – способности мозга восстанавливаться после повреждения, и способность индивидуума менять поведенческие реакции в зависимости от изменения внешней среды. Состояние нейропластичности зависит от ряда факторов: возраста, причины повреждений и исходного статуса, включая влияние среды и генетической предрасположенности [50–53]. Несмотря на методологические трудности изучения нейрогенеза человека, известно, что с возрастом естественный нейрогенез угасает, но в отличие от низкой скорости нейрогенеза в обонятельной луковице гиппокамп взрослого человека синтезирует новые нейроны в течение всей жизни с одинаковой скоростью с небольшим снижением в старости [25]. Этот факт дает надежду на то, что нейрогенез взрослых может быть стимулирован обогащением внешней среды, обучением и лечением препаратами, улучшающими нейрональную пластичность, что создает основу и определяет необходимость мультимодальной постинсультной нейрореабилитации с использованием всех механизмов и путей с комплексным применением технологий, направленных на стимуляцию нейропластичности. Нейропластичность связана не только с нейрогенезом – спраутингом, синапто- и ангиогенезом. В этот процесс включаются также функциональные механизмы с реорганизацией поврежденного функционального центра, перестройкой взаимоотношений между разными этапами одной системы, изменением структуры и функции других систем с вовлечением резервных возможностей различных функциональных систем мозга.

Известно, что все доказанные по эффективности реабилитационные технологии, включенные в стандарты постинсультного восстановительного лечения, направлены на афферентную (мероприятия активизирующего ухода, нейродинамические методы лечения и физической реабилитации с различными методиками кинезиотерапии, вертикализация, механотерапия, зеркальная терапия, CIMT, технологии с применением биологической обратной связи, ботулинотерапия) или эфферентную (трансцеребральная магнитная стимуляция) стимуляцию пластичности мозга. Поэтому эффективность лечения достигается не фрагментарным индивидуальным вмешательством специалистов мультидисциплинарного объединения инсультного центра, а координированным сочетанием лечебных мероприятий, индивидуально подобранных для каждого пациента и соответствующих данному этапу реабилитации

больного инсультом [70–72]. При этом клинические исследования показали, что неоднократные повторяющиеся тренировки, ориентированные на решение конкретных задач, вызывают кортикальную функциональную перестройку [73, 74], повышают кортикальное представительство с дальнейшим функциональным восстановлением, отражая включение механизмов пластичности [75], а также уменьшают риск развития симптомов депрессии – еще одного негативного фактора в постинсультном периоде, снижающего мотивацию к реабилитации и, соответственно, реабилитационный потенциал и являющегося фактором риска повторных сосудистых событий [76].

Методы лечебной физкультуры в рамках мультимодальной физической и реабилитационной медицины, направленные на эффекты нейропластичности, применяемые в постинсультном периоде с учетом неврологического статуса пациента, можно представить в виде *таблицы* [70–72, 77, 80].

В то же время необходимо понимать, что залогом успешности реабилитационных мероприятий может быть только корректное воздействие на саногенетические механизмы, разворачивающиеся уже с первых дней инсульта, что определяет необходимость максимально раннего подключения технологий нейрореабилитации. Сущность саногенетических механизмов – направленность на адаптацию к окружающей среде на качественно новом уровне в связи с имеющимся в организме патологическим процессом.

Частым клиническим проявлением инсульта является такой сложный психоневрологический феномен, как пространственное игнорирование, или неглект, проявляющийся в неспособности реагировать на раздражители, представленные с противоположной к пораженному полушарию стороны

Таблица. Клиническое моделирование мультимодальной реабилитации

№№	Модель пациента	Лечебные методики
1.	Грубый неврологический дефицит с сохраненной возможностью продуктивного контакта	Лечение положением Пассивная вертикализация на поворотном столе Пассивная механотерапия Проприоцептивная нейромышечная стимуляция (концепция PNF) Концепция Бобат Кинезотерапия (отечественный аналог PNF) по В.А. Исановой Войта-терапия Онтогенетически обусловленная кинезитерапия (ООКТ) «Баланс»
2.	Грубый неврологический дефицит с отсутствующим продуктивным контактом (грубые речевые нарушения)	Лечение положением Пассивная вертикализация на поворотном столе Пассивная механотерапия Сенсорная стимуляция по принципам проприоцептивной нейромышечной стимуляции (PNF concept, отечественный аналог PNF по В.А. Исановой) Метод Бруннштрома Войта-терапия (в положениях «на спине», «на боку»)
3.	Умеренно выраженный неврологический дефицит с возможностью продуктивного контакта	Пассивно-активизирующая вертикализация с поочередным применением поворотного стола и различных поддерживающих ортопедических устройств Проприоцептивная нейромышечная стимуляция (концепция PNF) Концепция Бобат Кинезотерапия (отечественный аналог PNF) по В.А. Исановой Войта-терапия ООКТ Баланс
4.	Умеренно выраженный неврологический дефицит с отсутствующим продуктивным контактом	Пассивная вертикализация на поворотном столе Сенсорная стимуляция по принципам проприоцептивной нейромышечной стимуляции (концепция PNF, отечественный аналог PNF по В.А. Исановой) Метод Бруннштрома Войта-терапия
5.	Легкий/незначительный неврологический дефицит	Проприоцептивная нейромышечная стимуляция (концепция PNF) Концепция Бобат Кинезотерапия (отечественный аналог PNF) по В.А. Исановой Метод Фельденкрайза
6.	А) Развитие мелкой моторики Б) Когнитивная стимуляция	Методика Перфетти
7.	Бытовая адаптация	Эрготерапия

Это механизмы реституции – процесса восстановления деятельности обратно поврежденных структур, регенерации – структурно-функционального восстановления целостности тканей в результате их повреждения или частичной утраты и компенсации – процесса, объединяющего различные сложные и многообразные реакции по функциональному замещению или возмещению утраченных или недостаточных функций. Показано, что успешность нейрореабилитации связана с ранним началом, сразу после развития инсульта, при высоком уровне доказательности (уровень 1, класс А) того, что сочетание интенсивной терапии инсульта и ранней реабилитации ассоциируется с лучшими исходами [81–83].

В период ранней нейрореабилитации важно понимание того, что выделяют два вида пластичности мозга: структурную – способность мозга действительно изменять свою структуру в результате обучения, и функциональную пластичность – способность мозга перемещать функции из поврежденной области к другим неповрежденным областям. Известно, что функции мозга локализованы и интегративны одновременно. Если бы функция мозга была более рассеянной, она меньше бы страдала от различных повреждений. Например, речевые зоны в мозге довольно четко обозначены и все же функция речи гораздо более рассеяна по коре, чем это считалось классическими

неврологами. Тем не менее имеются пределы рассеянности функций, особенно в сенсорных системах. Поэтому степень локализованности функционально значимых участков мозга ограничивает возможную степень функциональной пластичности, но множественное корковое представительство отдельных функций способствует реорганизации нейрональных сетей и функциональному улучшению [54].

Помимо нейронов, в процесс нейропластичности вовлечены глиальные клетки и клетки сосудов головного мозга, формирующие «нейроваскулярную единицу», работа которой реализует феномен рабочей гиперемии функционально значимых зон мозга, в т. ч. и «стратегических» в когнитивном плане. Этот механизм, показанный при болезни Альцгеймера и в большей степени характерный для хронической ишемии головного мозга, также имеет место и при перенесенном инсульте [55, 56]. Снижение церебрального перфузионного резерва и нарушение работы «нейроваскулярной единицы», вероятно, играет решающую роль в реализации клинической симптоматики при цереброваскулярном заболевании.

Понимание патогенеза когнитивных и двигательных нарушений при инсульте на уровне нейронов и нейротрансмиттеров является основой развития фармакологической терапии этих состояний, определяя основы фармакологического воздействия на нейропластичность. Современные методы лечения постинсультных нарушений сосредоточены на устранении дисфункции нейротрансмиттерных систем и уменьшении влияния ишемии. Тем не менее в основе патологии, особенно когнитивных нарушений, лежит также нарушение синтеза и транспорта нейротрофических факторов, таких как нейротрофический фактор роста (**Neurotrophic Growth Factor – NGF**), нейротрофический фактор мозга (**Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF**) и инсулиноподобный фактор роста (**Insulin-like Growth Factor-1 – IGF-1**) [26]. В экспериментах на животных показано, что NGF и BDNF через сигнальные молекулы тропомиозинкиназы (Trk) предотвращают амилоидогенное расщепление белка предшественника амилоида (APP) и апоптотическую гибель нейронов [57], экспрессия BDNF предотвращает нейродегенерацию в различных моделях болезни Альцгеймера у животных [58]; IGF-1 снижает накопление амилоида в мозге трансгенных мышей [59]. Однако именно BDNF отвечает за состояние нейрональной пластичности и синаптогенеза в гиппокампе [26]. Таким образом, воздействие на нейротрофические факторы, процессы нейрогенеза и выживаемости нейронов открывает дополнительные возможности терапии когнитивных нарушений и ассоциированных с ними двигательных расстройств, в первую очередь постинсультных. В этой связи в последние годы повысился интерес к препаратам, обладающим мультимодальным механизмом действия: метаболическим, вазоактивным и нейропротективным.

Так, было установлено, что цитиколин (Цераксон®), наряду с известными нейропротективными свойствами, усиливает синтез маркеров нейропластичности в модели экспериментального инсульта у крыс [84], повышает экспрессию pERK1/2 и увеличивает активность IRS-1 при экс-

периментальном инфаркте мозга и, наряду с нейрогенезом, усиливает процессы ангиогенеза, включая различные механизмы его активации. Многомерный эффект препарата позволил использовать его в ранней нейрореабилитации с формированием хорошей доказательной базы [68]. Имеется ряд исследований, показавших улучшение когнитивных функций и уменьшение когнитивного снижения при длительном (до 6–9–12 мес.) приеме препарата, начиная с блока нейрореабилитации [63–67], и получены данные о возможных механизмах влияния цитиколина на память [42–46, 63, 64]. Применение цитиколина у герiatricких больных, в т. ч. и при сосудистой патологии головного мозга, показало не только улучшение когнитивных функций, но и замедление прогрессирования когнитивных и поведенческих нарушений, что позволило уменьшить дозы психоактивных препаратов [44]. В то же время имеются данные о влиянии ЦДФ-холина (основа цитиколина) на функциональное восстановление пациентов с гемиплегией [60, 61] и влиянии на процессы реабилитации, в частности функциональный исход [62].

Недавно были опубликованы результаты исследования CARS с применением препарата Церебролизин® (30 мл 21 день), обладающего нейротрофическими свойствами, дополнительно к методам ранней постинсультной реабилитации. Полученные результаты показали более выраженное восстановление моторной функции руки, улучшение эмоционального статуса и в целом общего исхода после ишемического инсульта при комбинации препарата Церебролизин® и стандартных общепринятых реабилитационных технологий с сохранением эффекта до 90 дня наблюдения [69].

Современные исследования показали, что мозг продолжает создавать новые нервные пути и изменять уже имеющиеся для того, чтобы адаптироваться к новым условиям, узнавать и запоминать новую информацию

Другой препарат с мультимодальным эффектом Актовегин® представляет собой ультрафильтрат из крови телят, в котором было выделено более 200 физиологически активных компонентов, среди них – пептиды, аминокислоты, олигосахариды, эйкозаноиды и др. Метаболический эффект препарата Актовегин® связан с его способностью повышать утилизацию кислорода и глюкозы тканью мозга, стимулируя аэробный гликолиз и синтез АТФ [27–29]. В этих условиях активируются переносчики глюкозы и повышается ее транспорт через гематоэнцефалический барьер [30], а также открывается дополнительный эндотелиопротективный эффект препарата Актовегин® и его способность нивелировать нарушения микроциркуляции [34], что крайне важно для пациентов с ишемическими повреждениями. Клинические данные также показали эффективность препарата Актовегин® при когнитивных нарушениях различной степени тяжести и генеза. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями Актовегин® достоверно улучшал концентрацию

внимания, темпы психической деятельности и процессы запоминания, а также улучшал общее самочувствие и психоэмоциональную сферу, способствовал устранению астенических симптомов [35]. Применение препарата Актовегин® у пациентов с артериальной гипертензией и умеренными когнитивными нарушениями достоверно улучшало показатели памяти через 3–6 месяцев лечения [36]. Другое исследование показало, что, несмотря на адекватно подобранную антигипертензивную терапию и достижение целевых уровней артериального давления, включение в схему лечения препарата Актовегин® дает лучший результат в отношении состояния когнитивных функций пациентов с артериальной гипертензией и умеренными когнитивными нарушениями [37]. У пациентов с сахарным диабетом и умеренными когнитивными нарушениями Актовегин® улучшал показатели деятельности лобно-подкорковых отделов мозга, что важно в лечении сосудистых когнитивных расстройств, а также показатели краткосрочной памяти у пациентов с выраженной сердечно-сосудистой патологией, воздействуя на причинный фактор – тканевую гипоксию и микроциркуляцию [38]. Хорошие результаты были получены также при лечении препаратом Актовегин® легких и умеренных деменций смешанного генеза. При этом Актовегин® не только оказался значительно эффективнее плацебо в конечных точках, улучшал общее состояние пациентов, но и отличался благоприятным профилем переносимости [39, 40]. Проведенное нами исследование также показало лучший результат при использовании комплексного подхода в лечении постинсультной деменции с одновременным применением лекарственной терапии препаратом Актовегин® и когнитивного стимулирования в сравнении с монотерапией [41].

Совокупность данных об эффективности препарата Актовегин® в лечении когнитивных нарушений различной тяжести у больных с сосудистой патологией головного мозга, а также актуальность проблемы постинсультных когнитивных нарушений явились основанием для проведения международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах на протяжении 12 мес. с целью оценки эффекта лечения препаратом Актовегин® сначала внутривенно, а затем перорально на протяжении 6 мес., у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями – **A Randomized Trial of Efficacy,**

У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями Актовегин® достоверно улучшал концентрацию внимания, темпы психической деятельности и процессы запоминания, а также улучшал общее самочувствие и психоэмоциональную сферу, способствовал устранению астенических симптомов

12 Months International Double-blind Actovegin® (ARTEMIDA). Результаты исследования были впервые представлены на 1-м конгрессе Европейской Академии неврологии (EAN)

в Берлине 20–23 июня 2015 г. Главной целью исследования была оценка эффективности и безопасности (переносимости) препарата Актовегин® в симптоматической терапии постинсультных когнитивных расстройств.

Исследование показало, что, несмотря на адекватно подобранную антигипертензивную терапию и достижение целевых уровней артериального давления, включение в схему лечения препарата Актовегин® дает лучший результат в отношении состояния когнитивных функций пациентов с артериальной гипертензией и умеренными когнитивными нарушениями

Задачами исследования явились: оценка потенциала препарата Актовегин®, его способности изменять течение заболевания (улучшать когнитивные функции на протяжении всего курса терапии и через 6 мес. после окончания терапии); изучение способности препарата Актовегин® предотвращать развитие постинсультной деменции; изучение способности препарата Актовегин® улучшать другие исходы инсульта, помимо когнитивных расстройств. В исследование вошли 35 центров в трех странах (Россия, Беларусь, Казахстан), общее количество рандомизированных пациентов – 503. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте ≥ 60 лет, с ишемическим инсультом, подтвержденным данными КТ/МТР, имеющие по шкале NIHSS 3–18 баллов (включительно), способные выполнять нейропсихологические тесты и имеющие когнитивные расстройства, подтвержденные тестом MoCA ≤ 25 баллов. Основными критериями исключения явились: наличие в анамнезе деменции, депрессии или психотических эпизодов; кардиоэмболический инсульт на фоне адекватной антикоагулянтной терапии; подозрение на церебральный васкулит; инсульт вследствие травмы или как осложнение реваскуляризации, ангиографии; проведение тромболитического, каротидной ангиографии, хирургии или нейрохирургического вмешательства по поводу текущего инсульта; наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации; непереносимость препарата Актовегин®. Для оценки когнитивной сферы использовался расширенный вариант шкалы ADAS-cog – ADAS-cog+, являющийся «золотым стандартом» для оценки эффективности лечения пациентов с болезнью Альцгеймера, когнитивная подшкала и дополнительные тесты которой позволяют выявить когнитивные нарушения сосудистого характера, а также Монреальский тест оценки когнитивных функций (MoCA), обладающий высокой чувствительностью к постинсультным и умеренным когнитивным нарушениям, являющийся «идеальным» скрининговым тестом для их выявления. Первичной конечной точкой в когнитивной сфере явилась оценка по шкале ADAS-cog+ через 6 мес. (изменение в сравнении с исходным уровнем в группе Актовегин® и плацебо). Вторичными конечными точками были: оценка по шкале ADAS-cog+ через 3 и 12 мес. по сравнению с исходным уровнем в группе Актовегин® и плацебо; оцен-

ка по тесту МоСа в конце периода инфузий, через 3, 6 и 12 мес. по сравнению с исходным уровнем в группах; количество пациентов с улучшением в 4 балла и более по шкале ADAS-cog+ во временных точках через 3, 6 и 12 мес. в группах; диагностированная деменция через 6 и 12 мес. согласно критериям МКБ-10. При оценке полученных результатов по первичной конечной точке через 6 мес. лечения в группе, принимающей Актовегин®, показатели когнитивных функций были достоверно лучше ($p = 0,005$; разница между группами 2,3 балла в пользу препарата Актовегин®), а через 12 мес. лечения эти различия стали более значимыми ($p < 0,001$; разница между группами 3,7 балла). Изменение по тесту МоСа через 3, 6 и 12 мес. по сравнению с исходным уровнем подтвердили эффективность препарата Актовегин® в лечении постинсультных когнитивных нарушений, уже с третьего месяца терапии достигнув статистически значимых различий по сравнению с плацебо ($p = 0,016$; $p = 0,013$ и $p = 0,003$ соответственно). В целом к 6-му и 12-му мес. количество пациентов с диагнозом «деменция» было ниже в группе Актовегин® по сравнению с группой плацебо (6-й мес.: 10,5 и 7,3% соответственно; 12-й мес.: 12,7 и 8,7% соответственно, хотя данные не достигли статистической достоверности). На протяжении всего периода лечения в целом количество нежелательных явлений было схожим в обеих группах (плацебо – 37,9%; Актовегин® – 35,6%) [85]. Таким образом, в исследовании ARTEMIDA получены положительные данные, т. к. первичная конечная точка (оценка по шкале ADAS-cog+ через 6 мес. терапии пре-

паратом Актовегин®) достигла статистической разницы с плацебо, вторичные конечные точки: оценка по шкале ADAS-cog+ на 3-й и 12-й мес. наблюдения, а также данные МоСа-теста подтвердили закономерность достигнутого результата. Общий профиль безопасности и переносимости препарата был удовлетворительным. Также исследователями была отмечена тенденция в отношении предупреждения развития деменции в группе пациентов, принимавших Актовегин®. Результаты исследования ARTEMIDA являются важным шагом в лечении и профилактике постинсультных когнитивных нарушений и дают возможность изменить традиционные подходы к лечению такого грозного осложнения инсульта, как сосудистая деменция.

Таким образом, на процесс восстановления после инсульта влияет не только тяжесть двигательных расстройств, но и состояние когнитивных функций, уровень мотивации и решимость пациента, а также качество и объем программы реабилитации [1]. Современные программы нейрореабилитации должны использовать комплексный подход в лечении постинсультных синдромов, в котором, помимо немедикаментозных методов мультимодального воздействия на процесс нейрональной пластичности и синаптогенеза, в обязательном порядке должны быть использованы медикаментозные средства с доказанной эффективностью и обладающие свойством влияния на нейрональную пластичность и ангиогенез. Мультимодальный подход – это новая парадигма современной постинсультной нейрореабилитации.



ЛИТЕРАТУРА

- Кадыков А.С., Черникова А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ. 2008. 560 с.
- Teasell RW, Kalra L. What's new stroke rehabilitation. *Stroke*, 2004, 35: 2: 383-385.
- KengPeng Tee, Cuntai Guan, Kai KengAng, Kok Soon Phua, Chuanchu Wang, and Haihong Zhang Augmenting Cognitive Processes in Robot-Assisted Motor Rehabilitation. Proceedings of the 2nd Biennial IEEE/RAS-EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechanics Scottsdale, AZ, USA, October 19-22, 2008.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. *Concilium Medicum*, 2003, 5: 12-18.
- Dobkin BH. The rehabilitation of specific disorders: stroke: epidemiology. In: Dobkin, BH, editor. *The Clinical Science of Neurologic Rehabilitation*. 2. New York: Oxford University Press, 2003.
- Barrett AM, Rothi JG. Theoretical bases for neuropsychological interventions. In: Eslinger, PJ, editor. *Neuropsychological Interventions: Emerging Treatment and Management Models for Neuropsychological Impairments*. New York: Guilford, 2002.
- Cramer S, Duncan P, Barrett A. [Accessed August 1, 2014] (co-chairs). Report of the NIH Stroke Progress Review Group (SPRG): Recovery and Rehabilitation. Jan. 2012.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update. Dallas: American Heart Association, 2006.
- Lang CE, Bland MD, Bailey RR et al. Assessment of upper extremity impairment, function, and activity after stroke. *J Hand Ther*, 2013, 26(2): 104-114. [PubMed: 22975740] *An important article for understanding the trajectory of arm/hand recovery after stroke.
- Fong K, Chan CC, Au DK. Relationship of motor and cognitive abilities to functional performance in stroke rehabilitation. *Brain Inj*, 2001, 15(5): 443-453. [PubMed: 11350658]
- Löfgren B, Nyberg L, Österlind P, et al. Stroke rehabilitation – Discharge predictors. *Cerebrovasc Dis*, 1997, 7: 168-174.
- Patterson SL, Forrester LW, Rodgers MM et al. Determinants of Walking Function After Stroke: Differences by Deficit Severity. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88(1): 115-119. [PubMed: 17207686]
- Jackson D, Thornton H, Turner-Stokes L. Can young severely disabled stroke patients regain the ability to walk independently more than three months post stroke? *Clin Rehabil*, 2000, 14: 538-547. [PubMed: 11043881]
- Smania N, Aglioti SM, Girardi F et al. Rehabilitation of limb apraxia improves daily life activities in patients with stroke. *Neurology*, 2006, 67: 2050-2052. [PubMed: 17159119]
- Mizuno K, Tsuji T, Takebayashi T et al. Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: a randomized, controlled trial. *Neurorehabil. Neur. Rep.*, 2011, 25: 711-720.
- Teasell R, Bitensky J, Salter K, Bayona NA. The role of timing and intensity of rehabilitation therapies. *TopStrokeRehabil*. 2005, 12: 46-57. [PubMed: 16110427]
- Censori B, Mariara O, Agostinis C et al. Dementia after first stroke. *Stroke*, 1996, 27: 1205-1210.
- Desmond DW, Moroney JT, Paik MC et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology*, 2000, 56: 1124-1131.
- Pater M, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CDA. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery. *Clinical Rehabilitation*, 2003, 17(2): 158-166.
- Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*, 1997, 244: 135-42.
- Jellinger KA, Atems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol*, 2010, Apr, 119(4): 42-33. DOI: 10.1007/s00401-010-0654-5. Epub 2010 Mar 4.
- Brunnström H, Gustafson L, Passant U, Englund E. Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Arch Gerontol Geriatr.*, 2009, 49(1): 146-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2008.06.005>.
- Först H, Einhäupl KM. Diagnose und Differentialdiagnose der Demenzen. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Först H, Kurz A (Hrsg). *Demenzen. Grundlagen und Klinik*. Stuttgart: Thieme, 2002: 43-70.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993, 43: 250-260.
- Kheirbek MA, Hen R. (Radio)active Neurogenesis in the Human Hippocampus. *Cell*, 2013 June 6, 153: 1183-1184.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Е.Ю. СОЛОВЬЕВА, д.м.н., профессор, Э.Д. ДЖУТОВА, к.м.н., Е.А. ТЮТЮМОВА

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

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

КАК КОМПОНЕНТ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Применение антиагрегантных препаратов является важным звеном первичной и вторичной профилактики инсультов. Все существующие в настоящее время антиагреганты являются антагонистами агрегации тромбоцитов в различных точках приложения, но различаются по механизму действия. Успешность лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга антиагрегантными препаратами во многом зависит от чувствительности, восприимчивости самих тромбоцитов к этому воздействию. Изучение изменения функциональной активности тромбоцитов при лечении антиагрегантами позволяет контролировать эффективность проводимой терапии, выявлять резистентность и сниженную реактивность к препарату, подбирать лекарственное средство и его дозировку. В практическом плане такой подход дает возможность оценить индивидуальный ответ пациента на антитромбоцитарную терапию, подобрать эффективный антитромбоцитарный препарат, снизить риск отдаленных осложнений, повторных инсультов и, следовательно, улучшить качество жизни и прогноз заболевания.

Ключевые слова: тромбоциты, эндотелий, сосуды, дипиридамол, окисление, воспаление, гемостаз.

E.Y. SOLOVYOVA, MD, PhD in Medicine, E.D. DZHUTOVA, PhD in medicine, E.A. TYUTYUMOVA

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

ANTIPLATELET THERAPY AS AN ELEMENT OF PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE

Antiplatelet medications are essential in the primary and secondary prevention of stroke. All currently available antiplatelet drugs are platelet aggregation inhibitors acting at various points of application, but they differ in their mechanism of action. Successful treatment and prevention of cerebrovascular diseases with antiplatelet drugs largely depend on the sensitivity and susceptibility of platelets to the impact produced by these medications. Study of changes in platelet functional activity during treatment with antiplatelet drugs allows to monitor the effectiveness of the therapy, identify resistance and detect lower reactivity to the drug, as well as to select the proper drug and its dosage. In practice, the approach helps to assess the individual patient response to antiplatelet therapy, choose the effective antiplatelet medication, reduce the risk of long-term complications and recurrent stroke, and, therefore, improve the quality of life and prognosis of the disease.

Keywords: platelets, endothelium, blood vessels, dipyridamole, oxidation, inflammation, hemostasis.

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по сей день остаются важнейшей медико-социальной проблемой во всех экономически развитых странах мира, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности во всем мире. Заболеваемость ОНМК составляет 2,5–3 случая на 1 тыс. населения в год, а смертность в остром периоде ОНМК в России достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года, в течение 5 лет после инсульта умирают 44% пациентов. Наиболее высокая смертность регистрируется при обширных инсультах в каротидном бассейне (60% в течение первого года). Наряду с высокой смертностью, нарушения мозгового кровообращения являются ведущей причиной инвалидизации у взрослых. Постинсультная инвалидизация занимает 1-е место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения. К труду возвращаются лишь 20% лиц, перенесших ОНМК, при том что 1/3 заболевших – люди трудоспособного возраста. Всего в России ОНМК ежегодно развиваются у 400–450 тыс. человек, примерно 200 тыс. из них погибают. В стране проживают более 1 млн человек, перенесших ОНМК, причем 80% из них являются инвалидами [4].

Исследования о значимости систем гемореологии и гемостаза в ангионеврологии свидетельствуют о том, что у всех больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями мозга, включая и самые ранние их формы, имеют место однонаправленные изменения этих систем. Признается, что одним из центральных звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного эпизода, независимо от причин и механизмов его развития, является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция, иногда вплоть до развития тромбоза или эмболии, приводящих к нарушению мозгового кровообращения.

Наиболее частой причиной тромбоокклюдизирующего поражения сосудистой системы мозга является атеротромбоз, причем атеротромбоз и его тромбоэмболические осложнения являются непосредственной причиной более 60% ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [13].

Атеротромбоз – генерализованный и постоянно прогрессирующий процесс, зависящий от эволюции атеросклеротических изменений в сосудах. Процесс формирования атеротромботического поражения сосуда сложен, многокомпонентен и зачастую очень длителен. Атеротромбоз магистральных артерий головы, так же как и ате-

ротромбоз в других сосудистых бассейнах, начинается с дестабилизации атеросклеротической бляшки, которая за счет пристеночного тромбообразования может увеличиваться в объеме вплоть до полной закупорки просвета артерии. Кроме того, свежие атеротромботические массы при условии сохранности фибринолитического потенциала сосудистой стенки и крови способны подвергаться полному лизису либо фрагментации. В последнем случае формируется тромбоз, устремляющийся с током крови в более мелкие дистальные артерии. Таким образом, исходом атеросклеротического поражения сосудистой системы мозга может быть развитие ишемических НМК. Вместе с тем достаточно долго – годы, а порой и десятилетия – процесс может быть клинически асимптомным.

Одним из центральных звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного эпизода, независимо от причин и механизмов его развития, является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови, иногда вплоть до развития тромбоза или эмболии

Клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связана с моментом нарушения целостности атеросклеротической бляшки [14].

Больной, перенесший атеротромботический эпизод, имеет повышенный риск повторного события в том же или другом сосудистом бассейне [6]. Так, комбинированный риск возникновения ишемического инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сосудистой причины у пациентов с атеротромботическим поражением двух сосудистых бассейнов на 25% выше, а при вовлечении трех сосудистых бассейнов, соответственно, на 51% выше по сравнению с поражением единственного сосудистого бассейна [25]. Количество повторных инсультов составляет около 25% от общего количества церебральных инсультов [6]. Вероятность повторного инсульта увеличивается более чем в 10 раз у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, поэтому вторичная профилактика особенно важна. Согласно доказательной базе многоцентровых клинических исследований антиагрегантная терапия является эффективной для предотвращения инсульта [13].

Важным этапом для внедрения антитромботической терапии в клиническую ангионеврологию была расшифровка ключевой роли кровяных пластинок в процессах тромбообразования, а также определение значимости тромбоцитарных дисфункций и нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения.

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА

Основной задачей гемостаза является сохранение жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови в кровеносном русле, а также остановка кровотечения и

предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов. Органы и ткани, участвующие в выполнении этих функций, образуют систему гемостаза. Элементы системы гемостаза участвуют в воспалении, репарации тканей, поддержании гомеостаза [5]. Условно систему гемостаза можно разделить на два звена: сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (вторичный). Составляющие механизмы первичного гемостаза обеспечивают остановку кровотечения за счет спазма сосуда и образования тромбоцитарного агрегата (тромбоцитарной или первичной пробки) в зоне повреждения сосуда. В физиологических условиях неповрежденная сосудистая стенка способствует поддержанию жидкого состояния крови. Внутренний слой сосудов представлен эндотелиальными клетками, клеточная мембрана которых обладает высокой текучестью, что является важным условием антитромбогенных свойств сосудистой стенки, поскольку она функционирует как целостный пласт и исключает контакт прокоагулянтов плазмы крови с субэндотелиальными структурами. Эндотелий содержит на своей поверхности и выделяет в кровоток вещества, которые препятствуют свертыванию, такие как, например, специфический мембранный белок – тромбомодулин, который с высокой аффинностью связывает тромбин, образуя тромбин-тромбомодулиновый комплекс, активирующий протеин С. Это свойство предотвращает образование тромба на интактном эндотелии и ограничивает рост тромба за пределы повреждения. При повреждении или воспалении стенка сосуда принимает участие в образовании тромба. Субэндотелиальные структуры, контактирующие с кровью только при повреждении или развитии патологического процесса, обладают мощным тромбогенным потенциалом. В зоне повреждения происходит активация эндотелия, в результате чего у него появляются прокоагулянтные свойства [5].

ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ АТЕРОТРОМБОЗЕ

Более 130 лет назад G. Bizzozero высказал предположение о той существенной роли, которую играют лейкоциты и тромбоциты в механизме тромбообразования.

К сожалению, только на протяжении последних 25 лет исследователи подвергли тщательному изучению процесс взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитарными клетками [5]. В работах Egbrink M.G. et al. было установлено, что особенно тесная связь между тромбоцитами и лейкоцитами осуществляется в зоне повреждения сосудистой стенки [30]. При этом было отмечено, что в ходе исследований, проведенных на условно здоровой группе с использованием сканирующей электронной микроскопии, не было обнаружено признаков тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии в венозной крови по сравнению с 28,6% больных ИБС [3]. Лейкоциты больных ИБС адгезировали от 1 до 6 тромбоцитов [3]. В работе Б.И. Кузник показано, что при различных воспалительных процессах до 50% присутствующих в кровотоке лейкоцитов присоединяют к своей поверхности тромбоциты [5]. Однако следует отметить, что при развитии воспалительного про-

цесса стремительно развивается способность тромбоцитов к спонтанной агрегации, при этом в кровотоке может значительно возрастать количество агрегатов, образованных тромбоцитами и лейкоцитами. В острой стадии с одним лейкоцитом взаимодействует более 5 тромбоцитов, а количество лейкоцитов, контактирующих с тромбоцитами, превышает 50% от их общего числа [33]. При определенных условиях (присоединение инфекционных и аутоиммунных заболеваний) лейкоциты, в т. ч. нейтрофилы и моноциты, не только присоединяют к себе тромбоциты, но и осуществляют их фагоцитоз [5]. Особенно интенсивно лейкоциты связываются с тромбоцитами, которые «прикреплены» к сосудистой стенке. Создание условий для прикрепления лейкоцитов к тромбоцитам осуществляется благодаря экспрессии на поверхности кровяных пластинок Р-селектина, GpIba, JAM-3, ICAM-3 и других рецепторов [57]. При этом осуществляется связывание Р-селектина с PSGL-1, GpIba с MAC-1, фибриногена с GpIIb/IIIa и кининогена с GpIba [50].

Атеротромбоз и его тромбоэмболические осложнения являются непосредственной причиной более 60% ишемических нарушений мозгового кровообращения

Были получены достоверные доказательства, указывающие на то, что взаимодействие с лейкоцитами осуществляют главным образом дискоциты, протромбоциты не участвуют в образовании лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [2]. При взаимодействии тромбоцитов с лейкоцитами происходит образование тромбоцитарных и лейкоцитарных микровезикул, что сопровождается развитием гиперкоагуляции. Тромбоцитарные микровезикулы («тромбоцитарная пыль») несут на своей поверхности различные адгезивные молекулы, в т. ч. и Р-селектин. В кровеносном русле данный вид межклеточного контакта вызывает агрегацию лейкоцитов и их прилипание к адгезивной поверхности. Однако взаимодействие активированных и нестимулированных нейтрофилов с тромбоцитами существенно отличается. Так, неактивированные нейтрофилы подавляют стимуляцию тромбоцитов в присутствии коллагена и тромбина [45]. Данное взаимодействие между этими клетками осуществляется в условиях тесного межклеточного контакта, при котором не требуется экспрессия Р-селектина на поверхности кровяных пластинок. В присутствии же моноклональных антител к Р-селектину происходит усиление ингибирующего эффекта неактивированными нейтрофилами. Вполне возможно, что антиагрегирующее действие нейтрофилов связано с влиянием эластазы, поскольку добавление ее ингибитора приводило к исчезновению этого эффекта [41]. Способностью прикрепляться к поверхности нейтрофилов обладает всего лишь 2,5% гранулоцитов, при этом к одному нейтрофилу прикрепляется от 1 до 4 тромбоцитов, но если их активировать добавлением АДФ, их способность прилипнуть к нейтрофилам возрастает в несколько раз. Все это происходит за счет взаимодействия высвобождаемого

из α -гранул и экспрессируемого на мембране тромбоцитов Р-селектина с L-селектином на клеточной поверхности нейтрофилов, но в условиях кровотока такой контакт подвержен разрыву [27, 51]. Следует заметить, что при активации тромбоцитов и лейкоцитов выделяемый ими NO полностью ингибирует синтез мощного агрегирующего агента тромбоцитов – PAF. При этом в условиях циркуляции происходит прикрепление тромбоцитов к поврежденному эндотелию, а движущиеся в потоке крови нейтрофилы совершают «роллинг» по их поверхности [49]. В результате активации нейтрофилов различными хемокинами «роллинг» способствует образованию прочной связи с мембраной тромбоцитов. Данное взаимодействие осуществляется за счет взаимодействия специфических рецепторов нейтрофилов, таких как β_2 -интегрин Mac-1 (CD11b/CD38), LFA-1(CD11a/CD18), с рецепторами тромбоцитов ICAM-2, CD62 (Р-селектин), CD15 [28, 56]. Образование связующего моста между тромбоцитом и нейтрофилом осуществляется за счет связывания фибриногена с рецептором тромбоцита GpIIb/IIIa (CD41a), TF, фактором Ха [18]. При этом значительно сильнее эта реакция происходит при наличии окисленного фибриногена. Активированные тромбоциты выделяют также потенциальные агонисты, стимулирующие нейтрофилы, такие как PAF, аденин-нуклеотиды, различные хемокины и фактор активации нейтрофилов-2 (NAF-2), некоторые из них участвуют в β_2 -интегрин-зависимом взаимодействии лейкоцитов с поверхностью тромбоцитов [5]. Таким образом, можно заключить, что наличие дублирующих механизмов адгезии обеспечивает надежное образование связи нейтрофилов и тромбоцитов (рис. 1).

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЛИПОПРОТЕИНОВ ПРИ АТЕРОТРОМБОЗЕ

Одним из значительных факторов, способствующих развитию атеротромбоза, является окислительный стресс. Известно, что поврежденный эндотелий сосудистой стенки продуцирует активные формы кислорода (АФК), а также активированные лейкоциты и тромбоциты. Развивающаяся агрегация тромбоцитов за счет образования тромбоцит-тромбоцитарных взаимодействий связана с увеличением потребления кислорода [23] и заметному увеличению глутатион-дисульфида [24]. Образующиеся активированные тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы высвобождают NO, который взаимодействует с супероксид-анион-радикалом, модулируя, таким образом, воспалительный процесс в сосудистой стенке. При этом происходит стимуляция НАДФ-оксидазы нейтрофилов и тромбоцитарной изоформы НАДФ-оксидазы, что способствует развитию кислородного взрыва [36]. Выделение АДФ во внеклеточную среду увеличивает стимулированную агонистами кислородную реакцию в нейтрофилах. Образующийся оксид азота ингибирует активацию тромбоцитов [26] и предотвращает развитие тромбоза [54]. В одной из зарубежных работ, где изучалось применение экзогенного NO, происходило ингибирование на поверхности тромбоцитов поверхностных гликопротеинов, в т. ч. Р-селектина и интегрина (гликопротеина IIb/IIIa)

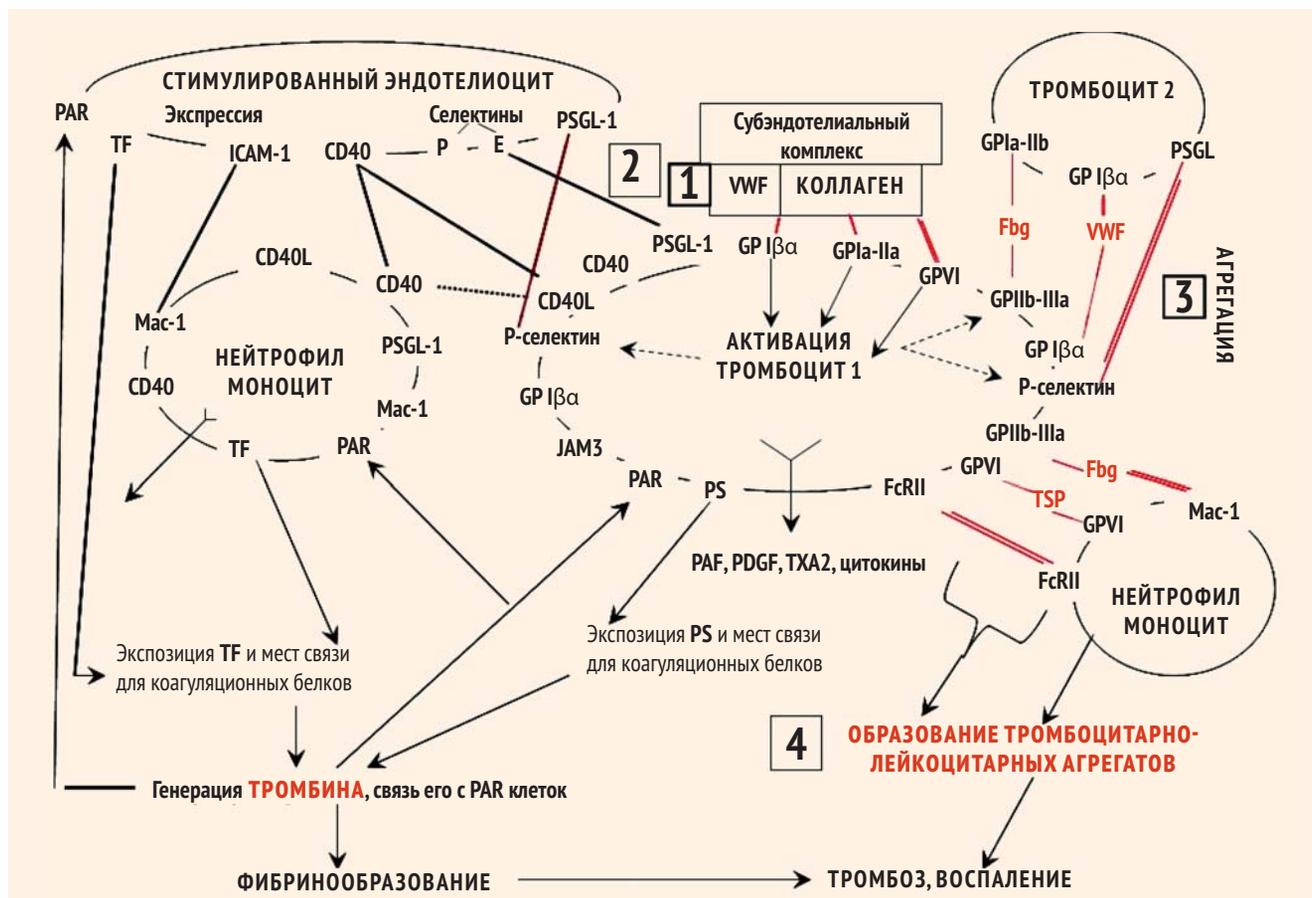
[43]. Вместе с тем оксид азота снижает окисление ЛПНП, однако холестерол окисленных ЛПНП увеличивает синтез кавеолина-1, который инактивирует NO-синтазу, ингибируя синтез оксида азота [59]. Сами ЛПНП являются индукторами, вызывающими экспрессию адгезивных молекул и HSP60 на эндотелиальных клетках [17].

РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ АТЕРОТРОМБОЗЕ

Известно, что С-реактивный белок (CRP) представляет собой комплекс соединений, обладающих различными свойствами. Среди них выделяется нео-CRP (мCRP), который состоит из мономеров и содержит антигенные детерминанты, не присутствующие в нативном белке; мCRP активирует продукцию супероксид-анион радикала в фагоцитах, увеличивает синтез эндотелина-1, воспалительных цитокинов IL-1α и β, IL-6 и TNFα. Помимо этого,

нео-CRP инициирует экспрессию адгезивных молекул sICAM-1, sVCAM-1, E-селектин (при этом происходит снижение синтеза провоспалительного цитокина IL-10), экспрессию TF моноцитами и макрофагами, в результате чего происходит усиление течения гемокоагуляции и снижается активность TFPI, при этом усиливается апоптоз эндотелиоцитов [53]. Следует упомянуть о влиянии мCRP на функциональные свойства тромбоцитов, который вызывает секрецию α-гранул серотонина и образование тромбксана A₂, уменьшает синтез NO, тем самым вызывая необратимую агрегацию тромбоцитов и их адгезию к эндотелию аорты. В одной из работ было достоверно доказано, что при инкубации эндотелиальных клеток пупочного канатика человека с 20 мг/л CRP происходит увеличение CD31-, CD51-позитивно окрашенных везикул, содержащих TF, при этом синтез NO снижается [57]. Приведенные выше данные показывают, насколько сложен механизм развития атеротромбоза.

Рисунок 1. Взаимодействия: тромбоцит-тромбоцитарные и тромбоцит-лейкоцитарные, а также с поврежденным активированным в процессе воспаления эндотелием



1 – взаимодействие тромбоцита с субэндотелиальным матриксом, 2 – взаимодействие тромбоцита с активированным эндотелием, 3 – взаимодействие тромбоцитов с тромбоцитами, нейтрофилами и моноцитами, 4 – терминальные реакции, приводящие к фибринообразованию
 Сокращения. ICAM-1 – (CD54) молекула межклеточной адгезии 1-го типа; CD40-TNFRSF5 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 5) – костимулирующий белок антиген-представляющих клеток; CD40L – CD154- или gp39-трансмембранный белок из семейства белков фактора некроза опухоли (ФНО); TF – тканевый фактор; PSGL-1 – гликопротеиновый лиганд P-селектина 1; Mac-1 – макрофагальный антиген 1; PAR – рецептор, активируемый протезиназой; C4 – связывающий гептамерный белок плазмы; GP Iβα, GPIIb-IIIa – гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов; GPVI – гликопротеиновый рецептор тромбоцитов для коллагена; PAF – фактор активации тромбоцитов; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; T_xA₂ – тромбксан A₂; FcR2II – рецептор CD32 к IgG; PS – протеин S; JAM₃ – молекула адгезии тромбоцита; Fbg – растворимый фибрин; VWF – фактор фон Виллебранда

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В связи с активным участием тромбоцитов в процессах тромбообразования, многогранностью их функциональной активности с вовлечением большого количества биологически активных веществ, единым конечным этапом формирования тромба, возможно активное вмешательство с лечебной целью на различных стадиях патологического процесса для прерывания этой цепи. Представленные на сегодняшний день антиагрегантные препараты различаются по своим основным механизмам, но все они являются антагонистами агрегации тромбоцитов в различных точках приложения [13].

По основному механизму действия антитромбоцитарные препараты можно разделить на следующие группы (рис. 2).

1. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) – ацетилсалициловая кислота (аспирин).

Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A₂ – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Циклооксигеназа имеет 2 изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), аспирин блокирует обе изоформы, однако его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления. Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуются не только тромбоксан, но и простаглицлин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. Блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия аспирина на

ЦОГ-1 в тромбоцитах, в то время как эффекты аспирина на образование простаглицлина осуществляются за счет ЦОГ-1 и ЦОГ-2. При использовании низких доз (75–150 мг) действие аспирина оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простаглицлина [7].

В последние годы был выявлен феномен, получивший название «аспиринорезистентность», подразумевающий отсутствие снижения синтеза тромбоксана при терапии аспирином [31].

Причины снижения эффективности АСК многообразны, среди них чаще всего отмечают следующие: генетические особенности (генетический полиморфизм), прием НПВП, конкурирующих с АСК за ЦОГ-1-рецепторы, недостаточная абсорбция кишечнорастворимой формы АСК, неадекватная дозировка [1].

При этом распространенность резистентности к аспирину составляет от 5 до 40% и в значительной степени зависит от используемых методов оценки и изучаемой популяции [20, 48].

До 75% сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся аспирилотерапии, что приводит к необходимости расширения поиска других антитромбоцитарных препаратов.

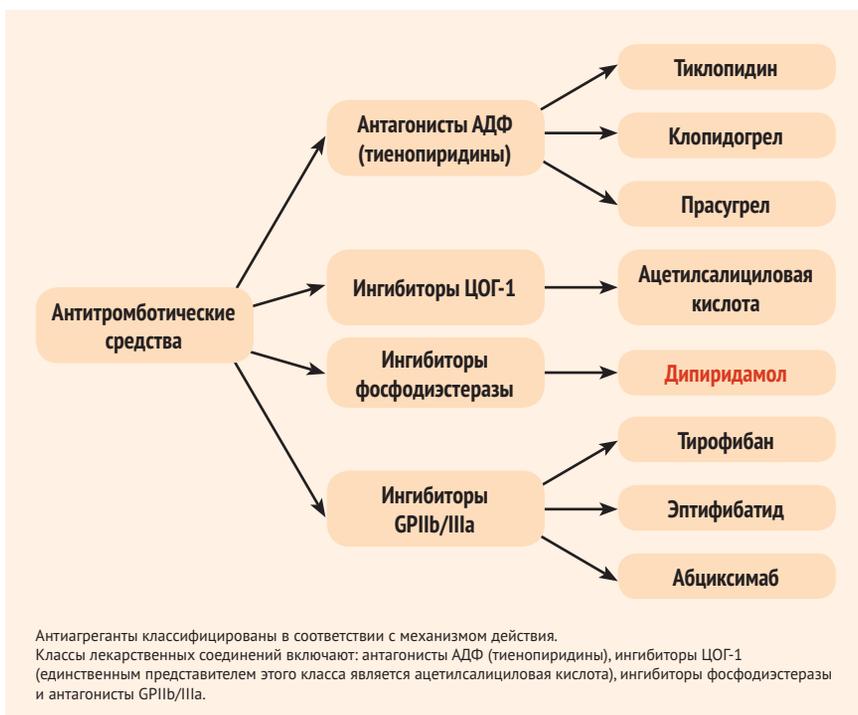
2. Блокаторы АДФ(P2Y₁₂)-рецепторов (тиенопиридины):

- тиклопидин,
- клопидогрел,
- прасугрел.

Механизм действия тиенопиридинов связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Тромбоциты имеют 3 вида рецепторов к АДФ: регулируемый лигандами ионный канал P2X₁, связанный с G-белком рецептор P2Y₁ и изученный в меньшей степени рецептор P2Y₁₂. Тиенопиридины необратимо модифицируют P2Y₁₂-рецептор, что в свою очередь приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Начало действия тиенопиридинов отсрочено, и связано это с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты [7].

Тиклопидин обладает дозозависимым антиагрегационным действием. Доказана его высокая эффективность в предотвращении инсульта (CATS, 1989) у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения: установлено, что ежедневный прием тиклопидина в дозе 500 мг по сравнению с плацебо на

Рисунок 2. Классификация антитромботических средств



30% снижает вероятность повторения инсульта или возникновения сосудистой смерти и на 21% снижает риск возникновения инсульта. В исследовании TASS при сравнении с аспирином (в дозе 1 300 мг/сут) показано преобладание тиклопидина (500 мг/сут) в отношении уменьшения частоты ишемических эпизодов у больных с ТИА и малыми инсультами [13].

Применение тиклопидина ограничивается его побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии, нейтропении. На фоне терапии тиклопидином описаны случаи тромбоцитопении, анемии и тромбоцитопенической пурпуры [7].

Вероятность повторного инсульта увеличивается более чем в 10 раз у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, поэтому вторичная профилактика особенно важна

Клопидогрел, являющийся ацетилированным производным тиклопидина, имеет лучший профиль безопасности и в 6 раз превышает антиагрегантное действие последнего. Помимо своего основного механизма воздействия на агрегацию тромбоцитов, клопидогрел может также ингибировать агрегацию, вызванную другими индукторами, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Клиническая эффективность клопидогрела для вторичной профилактики наиболее полно была продемонстрирована в многоцентровом исследовании CAPRIE (1996), где клопидогрел сравнивался с аспирином и показал большую эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска (недавно перенесших инфаркт миокарда, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой) [7, 13].

К недостаткам клопидогрела можно отнести значительные межиндивидуальные различия показателей агрегации тромбоцитов после приема стандартной дозы (75 мг) препарата, а также относительно медленную скорость достижения эффекта (несколько дней). Для ускорения эффекта используют нагрузочные дозы (300 мг). Потенциальный механизм варибельного ответа на клопидогрел включает неполноту абсорбции, лекарственные взаимодействия, генетический полиморфизм ферментов цитохромов CYP, рецепторов P2Y₁₂, АДФ-рецепторов, рецепторов IIb/IIIa. Частота резистентности варьирует и может достигать 25% [12].

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов. Его активность не зависит от генетического полиморфизма, и он оказывает более мощный, быстрый и стойкий эффект по сравнению с клопидогрелом. Это подтвердилось и клинически – в исследовании TRITON-TIMI 38 у пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводилась чрескожная ангиопластика, прасугрел был более эффективен в плане профилактики инфаркта миокарда, чем клопидогрел, однако результаты оценки

безопасности оказались не в пользу прасугрела, что было связано с большей частотой геморрагических осложнений, в особенности у пациентов, перенесших инсульт или ТИА. Прасугрел не был разрешен для вторичной профилактики инсульта [10].

3. Блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов:

- моноклональные антитела: абциксимаб, монафрам,
- циклические пептиды: эптифибатид,
- непептидные блокаторы: тирофибан, орбофибан, ксемилофибан, ламифибан, сибрафибан.

Конечным общим этапом агрегации тромбоцитов является активация тромбоцитарных гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa-рецепторов с их последующим связыванием циркулирующими молекулами фибриногена. В связи с этим блокаторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, которые способны полностью подавлять агрегацию тромбоцитов, индуцированную любым индуктором, теоретически представляются наиболее эффективными среди прочих антиагрегантов [13].

Созданные ингибиторы этого рецептора неоднородны по своей природе и фармакологическим свойствам. Различают препараты, созданные на основе моноклональных антител к данному рецептору (в качестве лекарственных препаратов используют фрагменты антител), а также синтетические субстанции, имеющие пептидную или непептидную (пептидомиметики) структуру, сходную с аминокислотной последовательностью (Arg-Gly-Asp, Аргинин – Глицин – Аспарагин), называемой RGD.

Препараты – производные антител, такие как абциксимаб, взаимодействуя с ГП IIb/IIIa, фактически делают недоступным определенный участок связывания фибриногена. Образуя прочный комплекс с ГП IIb/IIIa, они могут достаточно долго циркулировать в кровотоке в связанном с тромбоцитами состоянии. Именно поэтому после прекращения их введения агрегационная активность тромбоцитов остается сниженной еще в течение нескольких дней, несмотря на быстрое, в течение 10–12 ч, выведение из плазмы свободных (не связанных с тромбоцитами) молекул антител [9]. Однако назначенный профилактически перед каротидным стентированием абциксимаб не уменьшает церебральных ишемических осложнений. Лишь сочетание базисной антиагрегантной терапии (аспирин и тиенопиридины) и абциксимаба перед этим вмешательством способствовало уменьшению постоперационных побочных эффектов.

RGD-подобные блокаторы ГП IIb/IIIa, такие как пептид эптифибатид (интегрилин) и пептидомиметик тирофибан, являются конкурентными ингибиторами связывания фибриногена. Интегрилин обладает чрезвычайно малым периодом полужизни и в связи с этим коротким анти-тромбоцитарным эффектом [13].

Была доказана эффективность внутривенных ингибиторов GP IIb/IIIa у пациентов с острой коронарной недостаточностью. Клинические испытания пероральных препаратов показали, что по эффективности они не превосходили аспирин, а по риску кровотечений и токсичности существенно превосходили его [10].

4. Блокаторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) и потенциаторы аденозина – дипиридамо́л.

Дипиридамо́л представляет собой производное пиримидо-пиримидина. В настоящее время установлено двоякое действие на атеротромботические процессы – посредством влияния как на тромбоциты, так и на сосудистую стенку [32]. Помимо основного механизма действия, снижающего агрегацию тромбоцитов за счет повышения уровня цАМФ, этот препарат воздействует также на систему АДФ, тромбина, арахидоновой кислоты. Дипиридамо́л препятствует захвату аденозина эритроцитами, увеличивая, таким образом, плазменную концентрацию аденозина и стимулируя активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Кроме того, дипиридамо́л подавляет фосфодиэстеразу циклических АМФ и ГМФ, способствуя их накоплению, что усиливает сосудисторасширяющий эффект оксида азота и простаглицлина. Отмечено также влияние дипиридамо́ла на эритроциты [46], улучшение микроциркуляции за счет увеличения их деформируемости. Дипиридамо́л оказывает антиоксидантный эффект, а также подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, способствуя торможению развития атеросклеротических бляшек и рестеноза [13].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДИПИРИДАМО́ЛА

В результате проведенных исследований было установлено, что добавление дипиридамо́ла способствовало увеличению внеклеточного уровня аденозина путем ингибирования поглощения аденозина эритроцитами, что приводило к ингибированию агрегации тромбоцитов (рис. 3а) [19]. Аденозин высвобождался из клеток сосудов стенки и тромбоцитов во внеклеточное про-

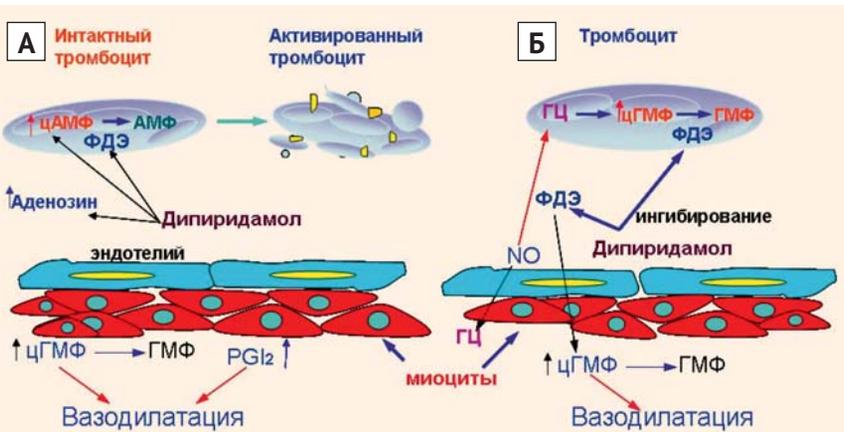
странство в качестве продукта распада аденозинтрифосфата (АТФ). Освобожденные адениннуклеотиды стремительно трансформировались в аденозин под действием нуклеаз. В циркулирующей крови свободный аденозин быстро удаляется из плазмы крови при помощи специфического носителя аденозина в эритроцитах. В клинически значимых дозах дипиридамо́л ингибирует поглощение аденозина эритроцитами более чем на 90% и увеличивает плазменные уровни аденозина на 60% [29, 35]. В ходе исследований было показано, что аденозин, воздействуя через рецепторы аденозина, стимулирует аденилатциклазу в тромбоцитах и повышает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который является мощным ингибитором активации тромбоцитов [22]. Следует отметить, что введение дипиридамо́ла в среду, содержащую тромбоциты, способствовало увеличению внутриклеточного уровня цАМФ в этих клетках путем предотвращения распада цАМФ в результате ингибирования фосфодиэстеразы (ФДЭ) [44, 55, 60]. Также было показано, что дипиридамо́л ингибирует агрегацию тромбоцитов в цельной крови в условиях *in vitro* и потенцирует антиагрегантное действие аденозина [37, 38].

ДП ингибирует циклический гуанин монофосфат (цГМФ), ФДЭ (фосфодиэстеразу), усиливает цГМФ-зависимое сосудорасширяющее воздействие на гладкие мышцы (рис. 3) [52]. К тому же активирует синтез простаглицлина (PGI₂), который является не только мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, но и оказывает сосудорасширяющее действие за счет увеличения уровня внутриклеточной цАМФ [21], а также потенцирует вазодилатацию за счет увеличения локальных уровней аденозина [19].

Таким образом, как показали исследования, дипиридамо́л оказывает прямое и косвенное сосудорасширяющее действие на гладкие мышцы сосудов. Происходит потенцирование NO/цГМФ сосудорасширяющего действия и снижения агрегации тромбоцитов за счет ингибирования цГМФ и ФДЭ [15, 40], что способствует увеличению перфузии миокарда при сердечной недостаточности и стабилизации протекания ишемической болезни сердца, [42, 39, 61], а также снижению тяжести ишемического инсульта через NO- и аденозин-опосредованное воздействие [34].

Многочисленные клинические исследования показали эффективность дипиридамо́ла, обладающего рядом преимуществ перед ацетилсалициловой кислотой (АСК): антиагрегантное действие не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза про-

Рисунок 3. Механизм действия дипиридамо́ла



А. Дипиридамо́л увеличивает локальные концентрации аденозина, который активирует аденилатциклазу в тромбоцитах, что ведет к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ. Кроме того, за счет ингибирования ФДЭ дипиридамо́л предотвращает расщепление цАМФ. Повышенные внутриклеточные уровни цАМФ удерживают тромбоциты от активации. Помимо этого, за счет ингибирования ФДЭ (фосфодиэстеразы) в сосудистой стенке дипиридамо́л увеличивает образование PGI₂ (простаглицлин) и уровень цГМФ в миоцитах сосудов, что приводит к вазодилатации.
Б. Потенцирование NO/цГМФ-опосредованного пути дипиридамо́лом. Эндотелиальный NO стимулирует гуанилатциклазу (ГЦ) в тромбоцитах и клетках гладких мышц сосудов, что приводит к увеличению внутриклеточного цГМФ. Дипиридамо́л повышает уровень цГМФ за счет ингибирования ФДЭ и предотвращения распада цГМФ до ГМФ. Увеличение внутриклеточного уровня цГМФ в тромбоцитах и сосудистых клетках гладкой мускулатуры снижает активацию тромбоцитов и усиливает вазодилатацию.

стацилина, отсутствует повреждающее действие на слизистые оболочки, существует возможность растворения в среде пониженной кислотности (наблюдаемой обычно у пожилых лиц или у лиц, принимающих антациды), а также возможность управляемого антитромботического эффекта путем подбора оптимальных доз [13].

Применение в качестве антиагреганта дипиридамола (Курантил® №75, Berlin-Chemie, Германия) в средних дозах (225 мг/сут) у больных, перенесших полушарные ишемические инсульты, позволяет предотвратить развитие у них повторных нарушений мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак или другой сосудистой патологии (инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, тромбозы периферических сосудов). Кроме того, обнаружено уменьшение степени выраженности неврологической симптоматики и улучшение когнитивных функций в результате терапии препаратом Курантил® в средних дозах, что свидетельствовало об активизации восстановительных процессов в мозге. Параллельно с положительной динамикой в неврологическом статусе отмечается улучшение мозгового кровотока на 10–20% по данным ультразвуковой доплерографии. Одновременно выявляется тенденция к снижению реактивности и нормализации функционального состояния тромбоцитов, проявляющаяся в нормализации как спонтанной, так и АДФ-индуцированной агрегации. Положительный эффект антиагрегантная терапия оказывает также на реологические свойства крови: происходит нормализация коагулологических параметров крови [11].

КОМБИНИРОВАНИЕ АНТИАГРЕГАНТОВ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

На сегодняшний день доказано, что для многих категорий сосудистых больных высокого риска длительная антитромбоцитарная терапия предпочтительна в виде комбинации двух препаратов с различными механизмами действия. К настоящему времени наиболее убедительна доказательная база у комбинации АСК и клопидогрела – целый ряд крупных рандомизированных исследований продемонстрировал, что применение такой комбинации более эффективно, чем монотерапия АСК, клопидогрелом или каким-либо другим антиагрегантом, уменьшает риск ишемических событий при сравнимой безопасности (CURE, CREDO, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2).

Проблема геморрагических осложнений антиагрегантной терапии – одна из самых серьезных ятрогенных проблем современной медицины.

Тем не менее есть основания полагать, что после тщательного отбора пациентов для комбинированной антиагрегантной терапии использование комбинаций с максимальными преимуществами по совокупному показателю «эффективность – безопасность» и при условии строгого контроля состояния гемостаза будет целесообразнее [8].

В исследованиях ESPS-2 (European Stroke Prevention Study, 1996) и ESPRIT (European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, 2006) были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность добавления дипиридамола к аспирину. Такая комбинация по результатам этих исследований позволяла существенно снизить риск повторного инсульта без клинически значимого увеличения риска геморрагических осложнений. Кроме того, добавление дипиридамола дало возможность уменьшить дозу аспирина, что также положительно сказалось на безопасности терапии.

Так, в исследовании ESPS-2 использование комбинированной антитромбоцитарной терапии (АСК + дипиридамола) обусловило снижение риска повторных инсультов на 23% по сравнению с монотерапией АСК, хотя, к сожалению, эти преимущества не отразились на уровне смертности. В исследовании ESPRIT в группе

Применение в качестве антиагреганта дипиридамола в дозе 225 мг/сут у больных, перенесших полушарные ишемические инсульты, позволяет предотвратить развитие у них повторных нарушений мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак или другой сосудистой патологии

пациентов, принимавших комбинацию препаратов, частота первичной конечной точки (смерть от всех кардиоваскулярных причин, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, серьезные геморрагические осложнения) была значительно ниже, чем в группе монотерапии аспирином. Особенно впечатляющими результаты ESPRIT были в отношении риска инсульта: добавление дипиридамола к стандартной антитромбоцитарной терапии аспирином обеспечило дополнительное снижение риска инсульта почти на 20%.

Результаты ESPRIT, несмотря на некоторые ограничения исследования, позволили уже сегодня изменить рекомендации АНА/АSА, касающиеся применения комбинации АСК и дипиридамола для профилактики инсультов [16]. Назначение такой комбинации, наряду с монотерапией АСК и монотерапией клопидогрелом, показано в качестве инициальной терапии после перенесенных ТИА или некардиоэмболического ишемического инсульта, хотя при этом следует учитывать стоимость лечения, наличие сопутствующей патологии и переносимость препаратов.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Применение антитромботических препаратов на сегодняшний день является важным звеном профилактики повторных инсультов. Профилактическая антитромботическая терапия проводится длительно и непрерывно (в течение нескольких лет) под контролем обследования агрегации тромбоцитов до назначения и через несколько

дней после начала проведения антиагрегантной терапии. Повышение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с угрозой развития ишемического инсульта и эффективная медикаментозная коррекция этой патологии являются одним из критериев необходимости назначения антиагрегантов.

Успешность лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга препаратами с антиагрегантным механизмом во многом зависит от чувствительности, восприимчивости самих тромбоцитов к этому воздействию. Изучение изменения функциональной активности тромбоцитов при лечении антиагрегантными препаратами позволяет контролировать эффективность проводимой терапии, выявлять резистентность и сниженную реактивность к препарату, подбирать эффективное лекарственное средство и его адекватную дозу.

Существует несколько общепринятых подходов к анализу функциональной активности тромбоцитов на фоне лекарственных препаратов и оценке эффективности антиагрегантной терапии:

- 1) стандартная индуцированная агрегатометрия (анализ светопропускания, измерение импеданса, лазерное светорассеяние),
- 2) анализ функции тромбоцитов (PFA-100-анализ, VerifyNow-система),
- 3) биохимические тесты – VASP-фосфорилизация, определение уровня тромбоксана B2 [47].

На кафедре неврологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова проводятся исследования по изучению тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови у больных в восстановительном периоде инсульта. Для оценки агрегации тромбоцитов с помощью оптического агрегометра регистрируется агрегация тромбоцитов с различными индукторами, позволяющая не только выявить нарушения их функциональной активности, но и оценить эффективность терапии антиагрегантами и осуществить подбор их индивидуальной дозы. Анализируются

следующие параметры, характеризующие агрегацию: степень агрегации – максимальный процент светопропускания плазмы, скорость агрегации – увеличение светопропускания за 1 мин, время агрегации – время достижения максимальной агрегации, длительность lag-фазы (латентный период). Оценка молекулярных маркеров агрегации тромбоцитов проводится путем определения фактора Виллебранда, Р- и Е-селектина методом иммуноферментного анализа.

Назначение комбинации АСК и дипиридамола, наряду с монотерапией аспирином и монотерапией клопидогрелом, показано в качестве инициальной терапии после перенесенных ТИА или некардиоэмболического ишемического инсульта

Данное исследование позволяет оценить индивидуальный ответ пациента на антитромбоцитарную терапию, обеспечить персонализированный подход к лечению каждого пациента, подобрать эффективный антитромбоцитарный препарат, снизить риск отдаленных осложнений, повторных инсультов, т. е. улучшить качество жизни и прогноз заболевания.

В будущем с развитием персонализированной медицины для определения степени риска возникновения осложнений у пациентов, получающих антиагрегантную терапию, вероятности возникновения резистентности к антиагрегантным препаратам, снижения эффективности эндovasкулярного вмешательства, может стать необходимым не только внедрение в общую клиническую практику методов оценки индивидуального ответа пациента на антитромбоцитарную терапию, но и проведение комплексных генетических и фармакогенетических исследований, в т. ч. с использованием современных молекулярных технологий.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алекаян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Воробьева Н.А., Стаховская Л.В. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 6(10): 679-687.
2. Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумароков А.Б. Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки. Бюллетень НЦССХ РАМН им. Бакулева. *Сердечно-сосудистые заболевания*, 2007, 2: 43-50.
3. Витковский Ю.А., Голодных Ю.В., Кузник Б.И. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при пневмонии. *Терапевтический архив*, 2009, 81(3): 40-43.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 1040 с.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Экспресс-издательство, Чита. 2010.
6. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. *Атеротромбоз*, 2008, 1: 22-27.
7. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Атеротромбоз*, 2009, 1(2): 38-48.
8. Парфенов В.А. Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 3: 40-46.
9. Попова Л.В., Бокарев И.Н. Применение антиагрегантов в клинической практике. *Практическая медицина*, 2014, 6(82): 22-28.
10. Сергеев Д.В., Танащян М.М., Пирадов М.А. Антиагрегантная терапия при ишемическом инсульте: проблемы и перспективы. *РМЖ*, 2012, 31(20): 1536-1539.
11. Стаховская Л.В., Квасова О.В., Пряникова Н.А. др. Применение дипиридамола (курантила) для вторичной профилактики инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2000, 4: 28-31.
12. Сумароков А.Б. Новые дезагрегантные препараты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2011, 7(1): 82-88.
13. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005, 248 с.
14. Суслина З.А., Танащян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Атеротромбоз*, 2009, 2(3): 60-67.

15. Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P, Walter U, Geiger J. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke*, 2003, 34: 764-769.
16. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 2008, 39: 1647-1652.
17. Amberger A, Maczek C, Jürgens G, Michaelis D, Schett G, Trieb K, Eberl T, Jindal S, Xu Q, Wick G. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins. *Cell Stress Chaperones*, 1997, 2(2): 94-103.
18. Barnard MR, Linden MD, Frelinger AL 3rd, Li Y, Fox ML, Furman MI, Michelson AD. Effects of platelet binding on whole blood flow cytometry assays of monocyte and neutrophil procoagulant activity. *J Thromb Haemost.*, 2005, 3(11): 2563-70.
19. Best LC, McGuire MB, Jones PB, Holland TK, Martin TJ, Preston FE, Segal DS, Russell RG. Mode of action of dipyridamole on human platelets. *Thromb Res.*, 1979, 16: 367-379.
20. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Reviews*, 2003, 2(1): 15-28.
21. Blass KE, Block HU, Förster W, Pönicke K. Dipyridamole: a potent stimulator of prostacyclin (PGI₂) biosynthesis. *Br J Pharmacol*, 1980, 68: 71-73.
22. Born GV, Cross MJ. Effect of adenosine diphosphate on the concentration of platelets in circulating blood. *Nature*, 1963, 197: 974-976.
23. Bressler NM, Broekman MJ, Marcus AJ. Concurrent studies of oxygen consumption and aggregation in stimulated human platelets. *Blood*, 1979, 53: 167-178.
24. Burch JW, Burch PT. Glutathione disulfide production during arachidonic acid oxygenation in human platelets. *Prostaglandins*, 1990, 39: 123-134.
25. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, Thizon-de-Gaulle I, Coniglio AA, Kelley H. Involvement of multiple vascular beds, CVD risk, and benefits of prevention cerebral artery stroke: PROACT investigators: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Atherosclerosis*, 1999, 9(suppl. 1): 17.
26. Cooke JP, Stamler J, Andon N, Davies PF, McKinley G, Loscalzo J. Flow stimulates endothelial cells to release a nitrovasodilator that is potentiated by reduced thiol. *Am J Physiol.*, 1990, 259: H804-H812.
27. Dembińska-Kieć A, Zmuda A, Wenhryniewicz O, Stachura J, Peskar BA, Gryglewski RJ. Selectin-P-mediated adherence of platelets to neutrophils is regulated by prostanoids and nitric oxide. *Int J Tissue React.*, 1993, 15(2): 55-64.
28. Diacovo TG, Puri KD, Warnock RA, Springer TA, von Andrian UH. Platelet-mediated lymphocyte delivery to high endothelial venules. *Science*, 1996, 273(5272): 252-5.
29. Dresse A, Chevolet C, Delapierre D, Masset H, Weisenberger H, Bozler G, Heinzl G. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol.*, 1982, 23: 229-234.
30. Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, Tangelder GJ, Heemskerck JM, Reneman RS, Slaaf DW. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. *Microcirculation*, 2005, 12(3): 287-300.
31. Eikelbloom J, Hirsh J, Weitz J et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients of high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 2002, 105(14): 1650-1655.
32. Eisert WG. Dipyridamole – In Platelets Ed. Michelson A.D. Elsevier Science (USA), 2002.
33. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, Fox ML, Shilale EA, Lessard DM, Marchese P, Frelinger AL 3rd, Goldberg RJ, Michelson AD. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 2001, 38(4): 1002-6.
34. Gamboa A, Abraham R, Diedrich A, Shibao C, Paranjape SY, Farley G, Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke*, 2005, 36: 2170-2175.
35. German DC, Kredich NM, Bjornsson TD. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989, 45: 80-84.
36. Giovanni D, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N. Engl J Med.*, 2007, 357: 2482-94.
37. Gresele P, Arnout J, Deckmyn H, Vermynen J. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb Haemost.*, 1986, 55: 12-18.
38. Gresele P, Zoja C, Deckmyn H, Arnout J, Vermynen J, Verstraete M. Dipyridamole inhibits platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost.* 1983, 50: 852-856.
39. Jagathesan R, Rosen SD, Foale RA, Camici PG, Picano E. Effects of long-term oral dipyridamole treatment on coronary microcirculatory function in patients with chronic stable angina: a substudy of the persantine in stable angina (PISA) study. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 2006, 48: 110-116.
40. Kawasaki K, Smith RS Jr, Hsieh CM, Sun J, Chao J, Liao JK. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 5726-5737.
41. Koda M, Banno Y, Naganawa T. Effect of neutrophil adhesion on the size of aggregates formed by agonist-activated platelets. *Platelets*, 2005, 16(8): 482-91.
42. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW. Dipyridamole – thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.*, 1984, 310: 1014-1018.
43. Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Valeri CR, Furman MI. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation*, 2001, 104: 1533-1537.
44. Mills DC, Smith JB. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J*, 1971, 121: 185-196.
45. Myers DD, Hawley AE, Farris DM, Wroblewski SK, Thanaporn P, Schaub RG, Wagner DD, Kumar A, Wakefield TW. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *J Vasc Surg*, 2003 Nov, 38(5): 1075-89.
46. Nakamura T, Uchiyama S, Yamazaki M, Iwata M. Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc. Dis.*, 2002, 14(3-4): 234-238.
47. Oestreich JH, Smyth S, Campbell Ch. Platelet function analysis: at the edge of meaning. *Thromb Haemost.*, 2009, 101(2): 217-219.
48. Patsourous N, Laboux P, Chatelain B, Chatelain C. Aspirin resistance as possible risk factor in stroke occurrence. *Cerebrovascular Diseases*, 2003, 16(Suppl. 4): 82-83.
49. Rinder HM, Tracey JL, Rinder CS, Leitenberg D, Smith BR. Neutrophil but not monocyte activation inhibits P-selectin-mediated platelet adhesion. *Thromb Haemost.*, 1994, 72(5): 750-6.
50. Santoso S, Sachs UG, Kroll H, Linder M, Ruf A, Preissner KT, Chavakis T. The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1. *J Exp Med*, 2002, 196(5): 679-91.
51. Schmidtke DW, Diamond SL. Direct observation of membrane tethers formed during neutrophil attachment to platelets or P-selectin under physiological flow. *J Cell Biol*, 2000, 149(3): 719-30.
52. Schoeffter P, Lugnier C, Demesy-Waeldele F, Stoclet JC. Role of cyclic AMP- and cyclic GMP-phosphodiesterases in the control of cyclic nucleotide levels and smooth muscle tone in rat isolated aorta. A study with selective inhibitors. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36: 3965-3972.
53. Schwartz H, Tolley ND, Foulks JM, Denis MM, Risenmay BW, Buerke M, Tilley RE, Rondina MT, Harris EM, Kraiss LW, Mackman N, Zimmerman GA, Weyrich AS. Signal-dependent splicing of tissue factor pre-mRNA modulates the thrombogenicity of human platelets. *J Exp Med*, 2003, 203(11): 2433-40.
54. Shultz PJ, Raij L. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1718-1725.
55. Smith JB, Mills DC. Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J*, 1970, 120: 20P.
56. Smyth SS, Joneckis CC, Parise LV. Regulation of vascular integrins. *Blood*, 1993, 81(11): 2827-43.
57. Wang JM, Wang Y, Huang JY, Yang Z, Chen L, Wang LC, Tang AL, Lou ZF, Tao J. C-Reactive protein-induced endothelial microparticle generation in HUVECs is related to BH4-dependent NO formation. *J Vasc Res*, 2007, 44(3): 241-8.
58. Yang J, Furie BC, Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction. *Thromb Haemost.*, 1999 Jan, 81(1): 1-7.
59. Yang Z, Ming XF. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med Res*, 2006, 4(1): 53-65.
60. <http://atvb.ahajournals.org/content/28/3/s39.full> - ref-13.
61. <http://atvb.ahajournals.org/content/28/3/s39.full> - ref-42.

Д.В. СЕРГЕЕВ, к.м.н., М.А. ДОМАШЕНКО, к.м.н., М.А. ПИРАДОВ, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
 Научный центр неврологии, Москва

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ

В обзоре, подготовленном по данным последних публикаций ведущих европейских специалистов в области постинсультных когнитивных нарушений, приведены краткие сведения о распространенности, механизмах развития и факторах риска этих состояний, которые представляют собой серьезную проблему в период восстановления после инсульта. Описаны общие подходы к профилактике постинсультной деменции и возможности нейропротективной терапии у этой категории пациентов.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения, деменция, нейропротекторы, цитиколин.

D.V. SERGEEV, PhD in Medicine, M.A. DOMASHENKO, PhD in Medicine, M.A. PIRADOV, MD, Prof., RAS associate
 Research Center of Neurology, Moscow
 POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA

Post-stroke cognitive impairment and dementia are one of the major causes of the disability and quality of life deterioration following cerebrovascular accident. In this review we cover current views on the prevalence, mechanisms and risk factors of post-stroke cognitive deficit, according to recent publications of leading European opinion leaders in this area. We also focus on the approaches to the pharmacological treatment and the role of neuroprotective agents.

Keywords: post stroke cognitive impairment, dementia, neuroprotective agents, citicoline.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в борьбе с инсультом удалось добиться снижения заболеваемости и смертности, что связано как с уменьшением тяжести инсульта, так и с улучшением эффективности лечения [32, 50]. В то же время абсолютное количество пациентов, перенесших инсульт, из года в год увеличивается; вместе с ним увеличивается и суммарный показатель «бремени инсульта» – сумма потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности (DALY), причем в большей степени это касается стран с низким и средним уровнем дохода.

Одной из существенных проблем, возникающих у перенесших инсульт пациентов, является постинсультные когнитивные нарушения [5, 19, 44]. Под этим синдромом понимают нарушение когнитивных функций, которое развивается после инсульта, независимо от того, имеет оно сосудистую природу, нейродегенеративную или смешанную. Как правило, когнитивные нарушения развиваются в течение 3 мес. после инсульта, однако у многих пациентов эти изменения имеют отсроченный характер.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

По данным метаанализа, развитие деменции после инсульта отмечается у 1 из 10 пациентов, однако среди пациентов, перенесших повторный инсульт, риску ее развития подвергается каждый третий; при этом считается, что у 1 из 10 пациентов деменция имела место до инсульта [41, 42]. Частота деменции после инсульта, по разным оценкам, находится в диапазоне от 7 до 41% и линейно повышается от 1,7% (в популяционных исследованиях) до 3% (в иссле-

дованиях на базе стационаров, с участием пациентов с повторным инсультом и деменцией, которая имела место и до инсульта соответственно) [41]. Распространенность деменции у пациентов, перенесших инсульт, в 3,5–5,8 раз выше, чем в общей популяции [25]. Частоту развития нарушения когнитивных функций после инсульта определить сложнее в связи с тем, что для их оценки используются различные инструменты и подходы. В ряде исследований было показано, что в течение 3 мес. после инсульта не менее 25% пациентов страдает когнитивными нарушениями [33, 45, 46]. В недавнем исследовании также было выявлено, что до 83% пациентов, перенесших инсульт 3 мес. назад, демонстрируют ухудшение как минимум по одному домену когнитивных функций, а у половины ухудшение затрагивает не менее 3 доменов [13]. Нарушение когнитивных функций после перенесенного инсульта может быть одним из факторов инвалидизации, а также приводить к снижению качества жизни [8, 12, 39].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Считается, что около 75% пациентов с постинсультной деменцией соответствуют критериям сосудистой деменции [11, 21, 36, 49], в то время как оставшуюся часть составляют деменция альцгеймеровского типа, деменция с тельцами Леви и другие причины. В отношении сосудистого компонента преобладающим является поражение сосудов мелкого калибра, хотя определенную роль играет и наличие малых инфарктов коры [15, 21]. В целом границу между сосудистой и нейродегенеративной природой изменений провести сложно. Сочетание различных механизмов может отмечаться у 20% пациентов. Кроме того, определенную роль могут играть воспалительные процессы, приводящие к гибели нейронов [16], а также акти-

вазия микроглии и накопление амилоида [30]. Возможно, инсульт становится триггерным фактором для патофизиологических процессов, способных запустить вторичную нейродегенерацию на фоне изменений, характерных для начальных стадий болезни Альцгеймера. В отличие от процессов, типичных для старения (снижение плотности синапсов и утрата аксонов и нейронов коры, в особенности – в лобной доле и в гиппокампе), при деменции эти изменения усугубляются с развитием региональной и/или глобальной атрофии и снижения метаболизма.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Наиболее существенными факторами риска развития сосудистых когнитивных нарушений и постинсультной деменции являются возраст, повторный инсульт и наличие нескольких очагов (табл.). Также, как фактор риска, указывается женский пол [41]. Факторы риска самого инсульта, такие как артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2-го типа и т. д., вероятно, также вносят свой вклад в развитие когнитивных нарушений. Сочетание нескольких сосудистых факторов риска увеличивает риск деменции в 4 раза [21]. Особая роль в развитии деменции приписывается также метаболическому синдрому – комбинации наиболее значимых сосудистых факторов риска, который может приводить к развитию т. н. «метаболическо-когнитивного синдрома» [9]. В то же время, изолированное влияние сосудистых факторов на развитие деменции до конца не подтверждено. Вероятно, наряду с собственно церебральным повреждением вследствие инсульта и наличием нейродегенеративных изменений, эти факторы делают мозг в большей степени подверженным деменции. Не до конца выяснена и роль генетических факторов: отчетливых доказательств связи определенных генетических вариантов с развитием когнитивных нарушений не установлено, однако на него могут влиять нуклеотидные последовательности, связанные с развитием различных подтипов ишемического инсульта и изменений белого вещества вследствие поражения сосудов мелкого калибра [14, 53]. Ряд биомаркеров, таких как маркеры воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок), В-секретаза, наличие аллелей DD АПФ и аполипротеина E4, изучаются в качестве возможных предикторов деменции и когнитивных нарушений [5].

Локализация и объем очага поражения могут влиять на характер когнитивных нарушений. Так, поражение доминантного полушария с локализацией очагов в префронтальной области, как правило, приводит к расстройству в первую очередь управляющих функций – снижается скорость выполнения заданий, увеличивается время реакции, страдает рабочая память [29, 34, 40]. К деменции могут привести инфаркты в т. н. «стратегических зонах» – например, поражение угловой извилины, медиальных отделов лобной доли, нижне-медиальной части височной доли, двусторонние инфаркты таламуса или гиппокампальной области.

Одним из предикторов постинсультных когнитивных нарушений являются изменения белого вещества в виде

очагов гиперинтенсивности на МРТ в режимах T2 или FLAIR [43, 51]. Частота деменции у пациентов с подобными изменениями на МРТ достигает 29,5% в сравнении с 7,7% без них [17]. Патофизиологические механизмы, связывающие эти изменения с развитием деменции, до конца не ясны. Морфологически они представляют собой снижение плотности миелина, сморщивание олигодендроцитов и изменения аксонов. Причиной изменений, вероятно, становятся сосудистая недостаточность и хроническое гипоксическое состояние [24, 26, 47]. Кроме того, показано, что еще одним патологическим процессом, связанным с появлением очагов гиперинтенсивности белого вещества, может быть нарушение глиоваскулярного взаимодействия и проницаемости гематоэнцефалического барьера, морфологически проявляющееся клазматодендрозом. Возможно, очаги гиперинтенсивности являются участками, предрасположенными к образованию в дальнейшем лакун [23].

Выявление у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями атрофии медиальных отделов височной доли может свидетельствовать о сопутствующем нейродегенеративном процессе, который протекал на доклинической стадии до развития инсульта. В целом наличие у пациентов снижения когнитивных функций до инсульта является важным фактором постинсультной деменции. В основе этого снижения могут быть одновременно как нейродегенеративные механизмы (атрофия

Таблица. Факторы риска развития постинсультной деменции (по 1, 6, 17–19, 42)

Фактор риска	Отношение шансов ($p = 0,05-0,01$)
Демографические факторы	
Возраст	6,6 для пациентов старше 65 лет 1,05–1,2 в год
Генетическая предрасположенность	>1,5
Низкий уровень образования	2,5
Особенности инсульта	
Предшествующие ТИА	1,83
Повторный инсульт	2,3
Множественные инфаркты	2,5
Степень тяжести инсульта	2,5
Поражение «стратегических зон»	нет данных
Нейровизуализационные особенности	
«Немые» инфаркты	1,8
Поражение белого вещества	2,5
Атрофия медиальной части височной доли до инсульта	2,69–5,2
Церебральная атрофия	2,6
Церебральные микрокровоизлияния	нет данных

медиальных отделов височной доли и коры в целом), так и сосудистое повреждение (поражение белого вещества) [35], и особенно часто такое перекрытие двух основных патофизиологических механизмов наблюдается у пожилых пациентов с выраженной фоновой патологией [47]. Таким образом, в развитии постинсультной деменции, как правило, играет роль сочетание множества факторов, и взаимодействие патологических механизмов делает возможным преодоление «порога», после которого когнитивные нарушения становятся клинически значимыми.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Ключевым моментом в предотвращении постинсультных когнитивных нарушений и деменции является адекватное лечение пациента в острый период инсульта, направленное на минимизацию повреждения ткани мозга [5]. Любые меры по изменению образа жизни, направленные на снижение риска сердечно-сосудистых событий, включая адекватную вторичную профилактику инсульта, могут оказывать благоприятный эффект в отношении постинсультных когнитивных нарушений [52]. Непосредственно на уменьшение выраженности когнитивного дефицита может оказывать влияние снижение повышенного артериального давления [4, 48]. В настоящее время проводится ряд крупных исследований, в которых оценивается эффект от комплексной модификации сосудистых факторов риска и образа жизни на развитие деменции и когнитивных нарушений [5, 38].

Возможности направленного фармакологического лечения постинсультной деменции ограничены. Убедительных доказательств того, что тот или иной препарат способен восстановить нарушенные когнитивные функции или эффективно замедлить их прогрессирующее снижение, на данный момент нет. Можно лишь выделить несколько групп препаратов, в отношении которых существуют обоснованные предположения об эффективности. Так, благоприятный эффект могут оказывать ингибиторы холинэстеразы и мемантин, что, возможно, связано с их воздействием на нейродегенеративный компонент патологического процесса [37]. С другой стороны, влияние на ишемический компонент, лежащий в основе ухудшения когнитивных функций, могут оказывать нейропротекторные препараты. Среди них можно выделить цитиколин – предшественник фосфолипидов клеточных мембран [20]. Действие препарата основано на предотвращении распада мембранных фосфолипидов при ишемическом воздействии. В соответствии с этим цитиколин может использоваться при острой церебральной ишемии и травме мозга [1, 7, 54]. Вместе с тем был продемонстрирован эффект цитиколина на когнитивные функции (в частности, внимание и скорость выполнения заданий) у здоровых добровольцев [27, 28]. Имеются многочисленные данные применения препарата у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза. Так, по данным Кокрановского обзора исследований, у лиц с субъективными нарушениями памяти, с легкими/умеренными когнитивными нарушениями и у пациентов с когни-

тивными нарушениями вследствие сосудистых поражений головного мозга (в общей сложности более 800 пациентов) в 9 из 14 исследований был продемонстрирован статистически значимый положительный эффект цитиколина в отношении когнитивных функций [10]. Наконец, цитиколин способствует снижению выраженности когнитивных нарушений после ишемического инсульта, что было показано в открытом исследовании с участием 347 пациентов, 6 нед. назад перенесших инсульт [2]. Через 1 год лечения цитиколином в дозе 1 г/сут внутрь у значимо большей доли пациентов отмечалось улучшение таких аспектов, как поддержание внимания и ориентация во времени. В дальнейшем 163 пациента продолжили терапию цитиколином в дозе 1 г/сут внутрь в течение еще одного года. По окончании 2-летнего курса терапии, наряду с когнитивными функциями, оценивалось и изменение качества жизни после инсульта у пациентов, рандомизированных в группу лечения и не получавших терапии [3]. Было показано, что ухудшение когнитивных функций после инсульта, которое отмечалось через 2 года после начала заболевания у 28% пациентов в группе цитиколина и у 39% лиц, не получавших препарат, связано с ухудшением качества жизни.

Возможности направленного фармакологического лечения постинсультной деменции ограничены. Убедительных доказательств того, что тот или иной препарат способен восстановить нарушенные когнитивные функции или эффективно замедлить их прогрессирующее снижение, на данный момент нет

В группе терапии цитиколином на протяжении 2-летнего периода наблюдения также отмечалось значимое улучшение когнитивных функций, а при оценке различий по качеству жизни лечение цитиколином было одним из факторов, способствующих достижению более высокого качества жизни. Вероятно, длительная терапия цитиколином способна стимулировать процессы восстановления, которые, как показано, могут продолжаться в течение длительного времени (более 12 мес.) после эпизода острой ишемии [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие когнитивных нарушений и деменции представляет собой серьезную проблему у пациентов, перенесших инсульт. В большинстве случаев изменения представляют собой сосудистую деменцию, однако важную роль играют и нейродегенеративные процессы. В основе профилактики когнитивных нарушений лежит воздействие на основные факторы риска инсульта. Определенную роль в предотвращении прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений может играть длительная фармакотерапия, направленная на различные патофизиологические механизмы и включающая в себя как ингибиторы холинэстеразы и мемантин, так и нейропротекторы, в частности цитиколин как препарат с наиболее изученным профилем эффективности и безопасности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимов М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(1): 41-50.
2. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C et al: Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *CerebrovascDis*, 2013, 35: 146-54.
3. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O et al. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 390.
4. Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, Hogg C, Bath PMW. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2010, 299: 168-174.
5. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PM, Teuschl J, Richard E, Guekht A, Quinn T; Post Stroke Cognition Study Group. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 229-38, e13-6.
6. D. Leys, H. Henon, M.A. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier, Poststroke dementia. *Lancet Neurol*, 2005, 4: 752-759.
7. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J et al., International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) trial investigators: Citicoline in the treatment of acute ischemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebocontrolled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012, 380: 349-5.
8. Dhamoon MS, Moon YP, Paik MC, Boden Albalá B, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Quality of life declines after first ischemic stroke. The Northern Manhattan Study. *Neurology*, 2010, 75: 328-334.
9. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G, Maggi S, Santamato A, Seripa D, Pilotto A. Current epidemiological approaches to the metabolic-cognitive syndrome. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(Suppl. 2): S31-S75.
10. Fioravanti M, Yanagi M: Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioral disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 2: CD000269.
11. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Report of the NINDS-AIREN International Workshop, Neurology*, 1993, 43: 250-260.
12. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Clay T, Newcomer R. Caregiving and institutionalization of cognitively impaired older people: Utilizing dynamic predictors of change. *Gerontologist*, 2003, 43: 219-229.
13. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, Hietanen M. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *European Journal of Neurology*, 2015, 22: 1288-1294.
14. Markus HS, Bevan S. Mechanisms and treatment of ischaemic stroke-insights from genetic associations. *Nat. Rev. Neurol.*, 2014, 10: 723-730.
15. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, Chui HC. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2000, 59: 931-945.
16. Hughes JL, Beech JS, Jones PS, Wang D, Menon DK, Baron JC. Mapping selective neuronal loss and microglial activation in the salvaged neocortical penumbra in the rat. *NeuroImage*, 2010, 49: 19-31.
17. Yang J, Wong A, Wang Z, Liu W, Au L, Xiong Y, Chu WW, Leung EY, Chen S, Lau C, Chan AY, Lau AY, Fan F, Ip V, Soo Y, Leung T, Ho CL, Wong LK, Mok VC. Risk factors for incident dementia after stroke and transient ischemic attack. *Alzheimers Dement.*, 2014.
18. Jacquin A, Aboa-Eboule C, Rouaud O et al. Prior transient ischemic attack and dementia after subsequent ischemic stroke. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2012, 26: 307-313.
19. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 915-25.
20. Kennedy EP: Sailing to Byzantium. *Annu Rev Biochem*, 1992, 61: 1-28.
21. Allan LM, Rowan EN, Fibrank MJ, Thomas AJ, Parry SW, Polvikoski TM, O'Brien JT, Kalaria RN. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors. *Brain J. Neurol.*, 2012, 134: 3716-3727.
22. Lin JH, Lin RT, Tai CT et al. Prediction of post-stroke dementia. *Neurology*, 2003, 61: 343-348.
23. Duering M, Csanadi E, Gesierich B, Jouvent E, Herve D, Seiler S, Belaroussi B, Ropele S, Schmidt R, Chabriat H, Dichgans M. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain J. Neurol.*, 2013, 136: 2717-2726.
24. Ihara M, Polvikoski TM, Hall R, Slade JY, Perry RH, Oakley AE, Englund E, O'Brien JT, Ince PG, Kalaria RN. Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.*, 2010, 119: 579-589.
25. Prencipe M, Ferretti C, Casini AR, Santini M, Giubilei F, Culasso F. Stroke, disability, and dementia: results of a population survey. *Stroke*, 1997, 28: 531-536.
26. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, Kalaria RN, Forster G, Esteves F, Wharton SB, Shaw PJ, O'Brien JT, Ince PG. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006, 37: 1391-1398.
27. McGlade E, Agoston AM, DiMuzio J, Kizaki M, Nakazaki E, Kamiya T, Yurgelun-Todd D. The Effect of Citicoline Supplementation on Motor Speed and Attention in Adolescent Males. *J Atten Disord.*, 2015.
28. McGlade E et al. Improved attentional performance following citicoline administration in healthy adult women. *Food and Nutrition Sciences*, 2012, 3: 769-773.
29. Kandiah N, Wiryasaputra L, Narasimhalu K, Karandikar A, Marmin M, Chua EV, Sitoh YY. Frontal subcortical ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.*, 2011, 309: 92-95.
30. Okello A, Edison P, Archer HA, et al. Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment: a PET study. *Neurology*, 2009, 72: 56-62.
31. Osman AM, Porrill MJ, Nilsson M, Kuhn HG. Long-term stimulation of neural progenitor cell migration after cortical ischemia in mice. *Stroke*, 2011, 42: 3559-3565.
32. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*, 2004, 363: 1925-1933.
33. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivanco J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*, 2000, 31: 1494-1501.
34. Vataja R, Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Leppavuori A, Leskela M, Kalska H, Hietanen M, Aronen HJ, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T. MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.*, 2003, 10: 625-631.
35. Kalaria RN, Ihara M. Dementia: vascular and neurodegenerative pathways-will they meet? *Nat. Rev. Neurol.*, 2013, 9: 487-488.
36. Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuro-pathological substrates of vascular dementia. *J. Neurol. Sci.*, 2004, 226: 75-80.
37. Akinyemi RO, Mukaetova-Ladinska EB, Attems J, Ihara M, Kalaria RN. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr. Alzheimer Res.*, 2013, 10: 642-653.
38. Richard E, Andrieu S, Solomon A, et al. Methodological challenges in designing dementia prevention trials - the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci*, 2012, 322: 64-70.
39. Royall DR, Lauterbach EC, Kaufer D, Malloy P, Coburn KL, Black KJ. The cognitive correlates of functional status: A review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci*, 2007, 19: 249-265.
40. Stephens S, Kenny RA, Rowan E, Allan L, Kalaria RN, Bradbury M, Ballard CG. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2004, 19: 1053-1057.
41. S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell, Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 8 (2009) 1006-1018.
42. Pendlebury ST. Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research. *Maturitas*, 2009, 64: 165-171.
43. Schmidt R, Ropele S, Ferro J, et al. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoariosis and disability in the elderly study. *Stroke*, 2010, 41: e402-e408.
44. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.*, 2014, 2(8): 80.
45. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*, 1998, 29: 75-81.
46. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, Remien RH, Williams JB, Mohr JP, Hauser WA et al., Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*, 1992, 42: 1185-1193.
47. Polvikoski TM, van Straaten EC, Barkhof F, Sulkava R, Aronen HJ, Niinisto L, Oinas M, Scheltens P, Erkinjuntti T, Kalaria RN. Frontal lobe white matter hyperintensities and neurofibrillary pathology in the oldest old. *Neurology*, 2010, 75: 2071-2078.
48. Zourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
49. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Dichgans M, Marler J, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006, 37: 2220-2241.
50. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-369.
51. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 822-838.
52. Teuschl Y, Matz K, Brainin M. Prevention of post-stroke cognitive decline: a review focusing on lifestyle interventions. *Eur. J. Neurol.*, 2013, 20: 35-49.
53. Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, Kalimo H, Kalaria RN. Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*, 2011, 37: 94-113.
54. Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA*, 2012, 308: 1993-2000.54.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЛЮМБАЛГИЕЙ И ЛЮМБОИШИАЛГИЕЙ

В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Представлен собственный опыт ведения 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 19 до 76 лет с острой неспецифической люмбалгией или люмбоишиалгией. Для обезболивания пациенты получали эторикоксиб (Аркоксия) по 60 мг/сут и миорелаксанты (мидокалм по 150–300 мг/сут или сирдалуд 2–6 мг/сут). Пациенты были информированы о благоприятном прогнозе заболевания, получили рекомендации по двигательной активности. Длительность лечения колебалась от 14 до 28 дней и составила в среднем $20,0 \pm 7,9$ дня. На фоне лечения интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале снизилась с $6,68 \pm 5,23$ до $1,10 \pm 1,24$ балла, инвалидность по шкале Роланда – Морриса – с $8,70 \pm 6,21$ до $1,44 \pm 1,98$ балла; не наблюдались нежелательных явлений. Представлено наблюдение пациентки, у которой быстрый положительный эффект был достигнут быстрее, чем в период предыдущего обострения, при котором проводилось хирургическое лечение (дискектомия). Результаты наблюдения показывают эффективность и безопасность Аркоксии при терапии острой люмбалгии и люмбоишиалгии.

Ключевые слова: острая люмбалгия, острая люмбоишиалгия, эторикоксиб, Аркоксия.

V.A. PARFYONOV, MD, Prof., L.M. ANTONENKO, PhD in medicine, N.V. LEBEDEVA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE LUMBODYNIA AND LUMBAR ISCHIALGIA IN OUTPATIENT SETTINGS

Own experience of managing 50 patients (22 men and 28 women) aged 19 to 76 years with acute nonspecific lumbodynia or lumbar ischialgia is described. As anesthesia, patients received etoricoxib (Arcoxia) 60 mg daily and muscle relaxants (Mydocalmum 150–300 mg daily or sirdalud 2–6 mg daily). Patients were informed of the favorable prognosis of the disease and received advice regarding physical activity. The duration of treatment ranged from 14 to 28 days and averaged $20,0 \pm 7,9$ days. Against the background of treatment, the intensity of pain based on visual analog scale decreased from $6,68 \pm 5,23$ to $1,10 \pm 1,24$ points, and disability based on the Roland Morris Disability Questionnaire - from $8,70 \pm 6,21$ to $1,44 \pm 1,98$ points; adverse events were not observed. A patient case is described in which positive effect was achieved more quickly than in the previous period of exacerbation after surgical treatment (discectomy). The results demonstrate Arcoxia efficacy and safety in the treatment of acute lumbodynia and lumbar ischialgia.

Keywords: acute lumbodynia, acute lumbar ischialgia, etoricoxib, Arcoxia.

Боли в пояснично-крестцовой области с распространением в ногу (люмбоишиалгия) или без (люмбалгия) представляют одно из наиболее распространенных страданий современного человека, примерно 6–9% людей взрослого возраста обращаются с этой жалобой в течение года за медицинской помощью [1]. В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) боли в пояснично-крестцовой области выделены в M54.4 – люмбаго с ишиасом, M54.5 – боль внизу спины (люмбалгия). К острым болям в спине относят все случаи, при которых длительность боли не превышает 6 недель; боли, которые сохраняются от 6 до 12 недель, расцениваются как подострые, а боли длительностью от 12 недель и более – как хронические [2].

Боли в пояснично-крестцовой области – одна из наиболее частых причин инвалидности населения, по длительности инвалидность, связанная с болью в спине, составляет 10% от всех годов инвалидности, вызванных различными заболеваниями [3]. С болью в спине связаны громадные социально-экономические потери для общества в связи с временной утратой трудоспособности. В 2005 г. в США прямые медицинские затраты по лечению пациентов, страдающих болями в нижней части спины, превысили 86 млрд долл. [4].

При ведении пациента с люмбалгией или люмбоишиалгией врач должен установить 3 возможные причины боли: 1) неспецифические боли (скелетно-мышечные); 2) связанные с «серьезной патологией» (опухоли, травмы, инфекции и др.); 3) вызванные компрессионной радикулопатией [5–7]. Наиболее часто (в 85% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая боль [2, 5–7]. Компрессионная радикулопатия и поясничный стеноз отмечаются в 4–7% случаев, синдром конского хвоста – в 0,04%, другие причины, включая опухолевое поражение, травму, инфекции, ревматическое поражение, суммарно составляют менее 7% случаев [6]. В качестве наиболее частых анатомических источников неспецифической боли в спине обычно выделяются: мышцы спины, межпозвоночный диск (нервные окончания обнаружены в наружной 1/3 кольца), фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы [6]. Предполагается, что у одного и того же пациента источником боли служит поражение нескольких структур, при этом сложно выделить ведущую причину.

У большинства пациентов, страдающих острой люмбалгией или люмбоишиалгией, боли регрессируют в течение 1–3 мес., однако 60–80% пациентов в течение года испытывают периодически боли или дискомфорт, а среди тех, кто имел в связи с болью нетрудоспособность, у 40%

пациентов отмечаются повторные эпизоды боли с нетрудоспособностью [8]. Хроническому течению боли в спине могут способствовать неадекватное лечение острой боли, длительный постельный режим при острой боли в спине, чрезмерное ограничение физических нагрузок, «боле-вой» тип личности, пониженный фон настроения, в части случаев заинтересованность пациента в длительной нетрудоспособности, аггравация имеющихся симптомов и «рентное» отношение к болезни [2].

Большую помощь в ведении пациентов с болью в спине оказывают рекомендации экспертов. Одной из первых стала Канадская рекомендация, предложенная почти 30 лет назад [9]. В 2010 г. был опубликован сравнительный анализ 15 клинических рекомендаций, которые были подготовлены в 13 странах и международными экспертами в Европе в период с 2000 по 2008 г. [7]. Эти рекомендации совпадают по основным позициям обследования и лечения пациентов [7]. При острой люмбагии или люмбоишиалгии рекомендуется исключение ее специфического характера (опухоль, перелом и др.), информация о благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности поддержания двигательной и социальной активности, при необходимости в качестве обезболивающих средств назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или парацетамола. Сложной задачей остается внедрение этих рекомендаций в клиническую практику [7].

При острой люмбагии и люмбоишиалгии для ослабления боли рекомендуются НПВП и анальгетики (парацетамол и др.). Дополнительное назначение миорелаксантов может дать положительный эффект, особенно в тех случаях, когда не удается добиться эффекта от приема только НПВП [5–7].

Парацетамол в относительно давно проведенных исследованиях показал свою эффективность при острых болях в пояснично-крестцовой области, поэтому рассматривается как ведущее лекарственное средство для облегчения острой боли в современных Европейских рекомендациях [5] и Североамериканских рекомендациях [6], при этом его эффективность считается сравнимой с НПВП и слабыми опиоидными средствами [7]. Однако недавно были опубликованы результаты относительно большого исследования, в котором пациенты с острой болью в пояснично-крестцовой области в период с 2009 по 2013 г. в Австралии методом рандомизации получали парацетамол по 4 000 мг/сут (550 пациентов), парацетамол по потребности до 4 000 мг/сут (549 пациентов) или плацебо (546 пациентов) [10]. Результаты этого исследования показали, что во всех группах наблюдались одинаковые сроки регресса острой боли (17-й день), поэтому авторы высказывают сомнение об эффективности парацетамола у пациентов с острой болью в нижней части спины. Проведенный недавно метаанализ исследований также показал отсутствие данных за эффективность парацетамола при болях в спине; при этом указывается необходимость пересмотреть имеющиеся рекомендации об использовании парацетамола при болях в спине [11].

Для ослабления боли при острой люмбагии и люмбоишиалгии наиболее часто используются НПВП, механизм действия которых направлен на подавление ключевого

фермента метаболизма арахидоновой кислоты – циклооксигеназы (ЦОГ), которая участвует в выработке провоспалительных простагландинов. Следует помнить, что применение НПВП может вызвать желудочно-кишечные осложнения (желудочная и кишечная диспепсия, эрозивный гастрит, энтеропатия, язвы, кровотечения, перфорации); сердечно-сосудистые (артериальная гипертония, дистрофия миокарда, недостаточность кровообращения, острая коронарная недостаточность) и другие осложнения.

Риск желудочно-кишечных осложнений, связанных с использованием НПВП, существенно снижается при использовании препаратов, преимущественно воздействующих на одну из изоформ ЦОГ – ЦОГ-2 [12]. Среди этой группы препаратов одним из наиболее часто назначаемых во всем мире является эторикоксиб (Аркоксиа), который в течение почти 10 лет используется и в нашей стране [13]. Препарат назначается при люмбагии на фоне остеоартроза межпозвоночных, фасеточных и крестцово-подвздошных суставов внутрь в дозе 30 или 60 мг/сут. Эторикоксиб широко используется при различных скелетно-мышечных болях, при его использовании снижается число желудочно-кишечных осложнений в сравнении со стандартными (неселективными) НПВП [14]. Отмечается выраженный обезболивающий эффект эторикоксиба в сравнении с другими НПВП при острой боли различного происхождения [15]. Показана эффективность и относительная безопасность применения эторикоксиба при хронической неспецифической люмбагии в сравнении как с плацебо [16], так и с диклофенаком [17].

Приводим собственный опыт наблюдения пациентов с острой люмбагией и люмбоишиалгией с использованием в качестве НПВП эторикоксиба (Аркоксиа).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Под нашим наблюдением находились 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 19 до 76 лет, у которых в качестве причины острой боли (не более 30 дней) в спине установлены неспецифическая люмбагия (22 пациента) или люмбоишиалгия (28 пациентов).

У всех 50 пациентов проводились соматическое, неврологическое и мануальное обследования, оценивалась интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), ограничение жизнедеятельности по шкале Роланда – Морриса.

В качестве НПВП все пациенты получали Аркоксиа по 60 мг/сут, пациенты также получали миорелаксанты (мидокалм по 150–300 мг/сут или сирдалуд 2–6 мг/сут). Пациентам были рекомендованы сохранение двигательной активности, избегание постельного режима, а также избегание поз и положений, вызывающих усиление боли при возможности продолжение работы. Часть пациентов получили консультацию врача лечебной гимнастики (45 пациентов), массаж спины (26 пациентов) или физиотерапию (17 пациентов).

Пациенты наблюдались в течение 2–4 недель с оценкой каждую неделю боли по ВАШ, связанной с болью утраты активности по шкале Роланда – Морриса. Длительность лечения (2–4 недели) определялась сниже-

нием боли и восстановлением нормальной активности, утраченной в связи с болью. Анализировались все побочные эффекты, возникающие в период наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, у большинства (98%) пациентов интенсивность боли была умеренной или выраженной (5–10 баллов по ВАШ), что существенно нарушало их повседневную деятельность и приводило к временной нетрудоспособности у работающих пациентов. В наблюдаемой группе средняя интенсивность боли по ВАШ составила $6,68 \pm 5,23$ балла, средняя инвалидность по шкале Роланда – Морриса – $8,70 \pm 6,21$ балла. Большинство (88%) пациентов ранее уже переносили эпизоды болей в спине, обращались в связи с этим к врачу и получали различное лечение. Длительность боли до момента обращения к врачу колебалась от 7 до 28 дней и составила в среднем 14 дней.

Значительная часть пациентов имела сочетанные хронические заболевания, характеристика которых представлена в *таблице 2*.

Среди наблюдаемых пациентов одно или несколько хронических заболеваний наблюдалось у большинства (у 36 из 50) пациентов (72% случаев). Наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы существенно повышало риск возможных осложнений от приема НПВП.

В результате проведенного лечения у всех больных уменьшилась или полностью прошла боль в спине, существенно уменьшилось снижение повседневной активности. Лечение продолжалось в течение 2 недель у 20 (40%)

Таблица 1. Клиническая характеристика 50 пациентов с острой люмбагией и люмбоишалгией до начала лечения

Клиническая характеристика	Число пациентов	% (к общему числу пациентов)
Мужчин	22	44
Женщин	28	56
Легкая утрата активности (0–4 балла по шкале Роланда – Морриса)	6	12
Умеренная утрата активности (5–9 баллов по шкале Роланда – Морриса)	24	48
Значительная утрата активности (10 баллов и более по шкале Роланда – Морриса)	20	40
Легкая интенсивность боли (по ВАШ 1–4 балла)	1	2
Средняя интенсивность боли (по ВАШ 5–7 баллов)	39	78
Значительная интенсивность боли (по ВАШ 8–10 баллов)	10	20
Всего	50	100

Таблица 2. Сочетанные заболевания у 50 пациентов с острой люмбагией и люмбоишалгией

Заболевание	Число пациентов	% (к общему числу пациентов)
Артериальная гипертензия	14	28
Ишемическая болезнь сердца	4	8
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка или другие заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе	13	26
Бронхиальная астма	1	2
Онкологические заболевания в анамнезе	1	2
Сахарный диабет	2	4
Другие заболевания	12	24

пациентов, в течение 3 недель – у 16 (32%) пациентов, в течение 4 недель – у 14 (28%) пациентов. Снижение боли и связанной с болью утраты активности в период лечения представлено в *таблице 3*.

Как видно из данных, представленных в *таблице 3*, на фоне лечения отмечалось постепенное снижение интенсивности боли (по ВАШ) и связанной с ней утраты активности (по шкале Роланда – Морриса). В конце лечения отмечено отсутствие боли или ее существенное снижение до 1–4 баллов по ВАШ у всех (100%) пациентов, отсутствие или достижение только легкой утраты активности у большинства (82%) пациентов.

Длительность лечения колебалась от 14 до 28 дней и составила в среднем $20,0 \pm 7,9$ дня. Все работающие пациенты смогли продолжить свою профессиональную деятельность.

Ни у одного из пациентов не наблюдалось нежелательных явлений в период проведенного лечения.

Положительный эффект от лечения наблюдался также у тех пациентов, которые ранее подверглись хирургическому лечению (дискэктомии) по поводу одного из эпизодов болей в спине. В качестве примера приводим *следующее наблюдение*.

Пациентка М., 52 лет, предъявляла жалобы на сильную стреляющую боль в поясничной области, иррадиирующую в обе ягодичные области, больше вправо, а также резкое ограничение движений в поясничном отделе позвоночника из-за усиления боли. Впервые боли в пояснице появились 2 года назад. Пациентка проходила лечение по месту жительства у невролога, который направил пациентку на МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, при которой была выявлена грыжа диска между четвертым и пятым поясничными позвонками (L4–L5) до 8 мм. Пациентка была направлена на консультацию к нейрохирургу, который предложил ей хирургическое лечение. Пациентке была удалена грыжа диска L4–L5; после операции боли полностью регрессировали в течение месяца. Настоящее обострение возникло за 21 день до консультации в нашей клинике после физической нагрузки. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства. Было проведено

MPT пояснично-крестцового отдела позвоночника: на месте прооперированной 2 года назад грыжи вновь была обнаружена грыжа 7 мм и две протрузии на уровне L3-L4, L5-S1 до 4 мм. Пациентке в поликлинике был рекомендован постельный режим, внутримышечные инъекции диклофенака. Боль уменьшилась после пяти внутримышечных инъекций диклофенака, но затем возобновилась снова. Пациентке было рекомендовано повторное оперативное лечение грыжи диска L4-L5. Пациентка обратилась за консультацией в Клинику нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На момент осмотра интенсивность боли в спине достигала 6 баллов по ВАШ. Пациентка не имела каких-либо хронических заболеваний. При обследовании в соматическом статусе не выявлено изменений, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 84 уд/мин. При внешнем обследовании у пациентки выявлены в поясничном отделе позвоночника сколиоз выпуклостью влево, сглаженность поясничного лордоза, значительное напряжение мышц спины, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника из-за усиления болей. В области поясницы имелся послеоперационный рубец. На основании проведенного обследования у пациентки была диагностирована острая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины – люмбагия. Пациентке был назначен прием Аркоксиа внутрь по 60 мг/сут, а также сирдалуд по 2 мг два раза в сутки. Пациентка была информирована об отсутствии признаков компрессии спинномозговых корешков, скелетно-мышечном характере боли, вероятном благоприятном исходе заболевания без хирургического лечения. Пациентке были даны рекомендации по двигательному режиму, а также о целесообразности сохранить двигатель-

ную активность и избегать постельный режим. На фоне лечения боли существенно уменьшились в течение недели и полностью прошли через 14 дней. Движения в поясничном отделе позвоночника восстановились полностью, пациентка вернулась к работе. Пациентке были даны рекомендации по избеганию подъема тяжестей, значительных физических нагрузок, рекомендовано увеличение пеших прогулок, плавание.

В представленном наблюдении консервативное лечение позволило добиться более быстрого положительного результата, чем ранее проведенное хирургическое лечение. Большое значение имело разъяснение пациентке причины заболевания, отсутствие необходимости хирургического лечения нескольких имеющихся грыж, информирование о высокой вероятности быстрого выздоровления при консервативном лечении.

Результаты проведенного наблюдения показывают высокую эффективность и безопасность лекарственной терапии, основанной на Аркоксиа, при острой люмбагии и люмбоишиалгии, что согласуется с данными об эффективности и безопасности Аркоксиа в сравнении с плацебо [15] и диклофенаком [16]. В результате быстрого купирования болевого синдрома восстановилась двигательная активность, работающие пациенты смогли продолжить свою профессиональную деятельность. У многих пациентов мы использовали миорелаксанты, что могло улучшить результаты лечения.

В наблюдаемой группе только небольшая часть пациентов получала массаж спины и физиотерапевтическое лечение. У пациентов не использовались рефлексотерапия и мануальная терапия, что существенно удешевляло стоимость проведенного лечения. Важно отметить, что в национальных и европейских рекоменда-

циях по лечению острой пояснично-крестцовой боли отмечается, что не доказана эффективность каких-либо методов физиотерапии, рефлексотерапии, мануальной терапии, а проведение вытяжения даже ухудшает течение заболевания [5]. В большинстве имеющихся рекомендаций по ведению пациентов с острой пояснично-крестцовой болью подчеркивается, что большое значение имеет информирование пациента о благоприятном исходе заболевания, быстром восстановлении утраченных двигательных функций и возвращении к обычному образу жизни, а также возможности продолжения профессиональной деятельности [5–7, 17]. Эти рекомендации использовались нами при ведении пациентов, что способствовало положительному результату лечения.

Ведущее значение для купирования боли при острой неспецифической пояснично-крестцовой боли имеет использование НПВП. Резуль-

Таблица 3. Выраженность боли по ВАШ и снижение активности в связи с болью (по шкале Роланда – Морриса) в период лечения у 50 пациентов с острой люмбагией и люмбоишиалгией

Показатели боли в спине	Исходно	Через 2 недели	Через 3 недели	В конце лечения (через 2–4 недели)
ВАШ (среднее значение, балл)	6,68 ± 5,23	4,22 ± 3,13*	2,12 ± 3,24*	1,10 ± 1,24*
Шкала Роланда – Морриса (среднее значение, балл)	8,70 ± 6,21	5,88 ± 4,61*	3,42 ± 4,18*	1,44 ± 1,98*
Легкая утрата активности (число пациентов, %)	12	32	68	82
Умеренная утрата активности (число пациентов, %)	48	64	30	16
Значительная утрата активности (число пациентов, %)	40	4	2	2
Отсутствие болевого синдрома	0	12	32	52
Легкая интенсивность боли (число пациентов, %)	2	36	52	48
Умеренная интенсивность боли (число пациентов, %)	78	52	16	0
Значительная интенсивность боли (число пациентов, %)	20	0	0	0

* p < 0,05 (в сравнении с исходными данными).

таты проведенного исследования согласуются с данными других авторов [13–16, 18], что Аркоксия (эторикоксиб) – одно из лучших НПВП при острой скелетно-мышечной боли различного происхождения. В одном из недавних Кохрановских обзоров отмечается, что среди всех НПВП эторикоксиб обладает наиболее выраженным обезболивающим действием; это показано на анализе обезболивающего эффекта у пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства [18]. Также отмечается высокая эффективность и относительно низкая частота побочных эффектов у Аркоксия в сравнении с другими НПВП, и в частности с диклофенаком. Часть наблюдаемых нами пациентов ранее использовали другие НПВП (чаще всего диклофенак), при этом имели побочные эффекты, что приводило к тому, что пациенты прекращали прием НПВП до наступления положительного эффекта. Ни у одного из наблюдаемых нами пациентов не отмечено побочных эффектов, что отражает безопасность лечения Аркоксия, отмечаемую и другими авторами [13–16, 18].

Важно отметить, что значительная часть пациентов имела желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и другие заболевания, наличие которых повышало вероятность развития возможных нежелательных явлений при лечении НПВП. Однако ни у одного пациента не возникло каких-либо серьезных осложнений. Несомненно, что отсутствие осложнений при приеме Аркоксия в определенной степени была связана с относительно короткой длительностью приема препарата (от 2 до 4 недель).

Результаты проведенного исследования согласуются с имеющимися данными, что в случае правильной врачебной тактики острые неспецифические (скелетно-мышечные) пояснично-крестцовые боли в спине проходят в большинстве случаев в течение нескольких дней или недель [5–7, 17]. Наш собственный опыт позволяет говорить о пользе лечебной гимнастики под контролем специалиста [19], хотя

она не имеет убедительных доказательств эффективности в течение первых 4 недель боли в спине и не рекомендуется экспертами ни в Европе [5], ни в США [6], ни в других странах [6]. Однако у некоторых пациентов лечебная гимнастика может дать положительный результат, при этом не следует использовать упражнения (значительные сгибания, разгибания или вращения туловищем), которые могут спровоцировать усиление боли. Более раннее начало физических упражнений у пациента с болью в нижней части спины может снизить вероятность их хронического течения [20]. При сохранении боли в течение 4 недель и более лечебная гимнастика расценивается как метод, ускоряющий регресс боли и снижающий риск ее хронического течения [21].

Небольшой части пациентов выполнялся массаж спины или физиотерапия. Эти методы не имеют убедительной доказательности [5–7], но следует учитывать, что они часто эффективны у тех пациентов, которые ранее имели положительный опыт их использования; поэтому к их назначению следует подходить индивидуально.

В целом в тех случаях, когда врач устанавливает острую неспецифическую люмбагию или люмбоишиалгию, ему следует в простой форме рассказать пациенту о хорошем прогнозе, отсутствии необходимости проведения рентгенографии, КТ или МРТ позвоночника, связи боли с мышцами, связками и суставами, о необязательности хирургического лечения при наличии грыж межпозвоночных дисков. Целесообразно рекомендовать избегания постельного режима, сохранение двигательной активности и при возможности профессиональной деятельности, использовать для облегчения НПВП. У наблюдаемых пациентов отмечены эффективность и безопасность эторикоксиба (Аркоксия); в результате лечения у всех пациентов уменьшилась или полностью прошла боль в спине, существенно улучшилась повседневная активность, при этом не отмечено побочных эффектов от лечения.



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.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М., 2010. 368 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): 2163–2196.
- Martin BI, Deyo RA, Mirza SK et al. Expenditures and health status among adults with back and neck problems. *JAMA*, 2008, 299: 656–664.
- van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl. 2): S169–S191.
- Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 478–491.
- Koes BW, van Tulder M, Lin C-W C 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: 2075–2094.
- Hestbaek L, Leboeuf YC, Manniche C. Low back pain: what is the longterm course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J*, 2003, 12: 149–165.
- Spitzer W. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. *Spine*, 1987, 12: 1–58.
- Williams CM, Maher CG, McLachlan AJ et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2014, 384: 1586–1596.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*, 2015 Mar 31, 350: h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.
- Kuritzky L, Samraj G. P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research*, 2012, 5: 579–590.
- Каратеев А.Е. Эторикоксиб – новый селективный ингибитор циклооксигеназы 2. *Современная ревматология*, 2009, 2: 64–72.
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10: 53–64.
- Pallay RM, Seger W, Adler JL. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*, 2004, 33: 257–266.
- Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21: 2037–2049.
- Подчуфарова Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: организация помощи пациентам в Великобритании. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2014, 2: 74–79.
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library*, 2010, Issue 9.
- Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2010, 4: 65–71.
- Ojha HA, Wyrsta NJ, Davenport TE, Egan WE, Gellhorn AC. Timing of Physical Therapy Initiation for Nonsurgical Management of Musculoskeletal Disorders and Effects on Patient Outcomes: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2016, 46(2): 56–70.
- Dugan SA. The role of exercise in the prevention and management of acute low back pain. *Clin Occup Environ Med*, 2006, 5: 615–632.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

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

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



быстро
24 МИН^a
длительно
/24 часа^a

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острая боль после стоматологических операций	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

на правах рекламы

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

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

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

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

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-009511/08 от 28.11.2008. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов ислизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активные заболевания печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст., при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать точную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», Швейцария

Литература:

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



ООО «МСД Фармасьюткалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
MUSC- 1015771-0055, 03.2015

ОСТРАЯ БОЛЬ В СПИНЕ

В подавляющем большинстве случаев боль в спине вызвана воспалением мышц и суставов позвоночника, а также около-суставных мягких тканей. Эта боль является доброкачественным заболеванием, склонным к самопроизвольной ремиссии (в половине случаев – за неделю, в 90% – в течение месяца) даже без лечения. Причины хронизации боли и инвалидизации больных кроются в нерациональной терапии, когда пациент с доброкачественной неспецифической болью в спине получает травмирующее воздействие (хирургическое, тракционное, фармакологическое) и/или инвалидизирующую психологическую установку (эффект «ноцебо»), поэтому стратегия лечения острой неспецифической боли в спине заключается в использовании наиболее безопасных неинвазивных методик.

Ключевые слова: острая боль, неспецифическая боль в спине, «красные флажки», витамины группы В.

A.N. BARINOV, PhD in medicine, K.A. MAKHINOV, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov,
D.A. SERGIENKO, South Ural State Medical University, Chelyabinsk
ACUTE BACK PAIN

In most cases, back pain is caused by inflammation of the spinal muscles and joints, and periarticular soft tissues. The pain is benign, and the patients may experience spontaneous remission (in half of cases within a week, in 90% of cases within a month) even without treatment. Causes of chronic pain and disability of patients lie in inadequate therapy when patients with benign non-specific back pain are exposed to traumatic impact (surgical, traction, pharmacological) and/or acquire mental patterns contributing to disability (nocebo effect). That is why the strategy for the treatment of acute non-specific back pain should be based on using the most harmless non-invasive techniques.

Keywords: acute pain, non-specific back pain, red flags, B vitamins.

Боль в спине является источником страданий и причиной потери трудоспособности миллионов жителей нашей страны. Эффективная помощь этим людям является одной из приоритетных задач современной медицины. В первую очередь пациенты нуждаются в адекватном обезболивании вне зависимости от этиологических факторов, вызвавших боль в спине [1]. Неспецифическая боль в спине устанавливается в тех случаях, когда исключается специфическая причина боли (перелом, опухоль и др.) и отсутствуют признаки дискогенной радикулопатии. Высокая частота дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, выявляемая при рентгенографии у пациентов среднего и пожилого возраста, в середине прошлого века сформировала устойчивое представление у врачей и пациентов о зависимости боли от остеохондроза. Распространенность этого заблуждения в медицинской литературе привела к тому, что «остеохондроз» стал основной жалобой и одним из самых частых диагнозов у пациентов с болями в спине, головными болями и даже головокружениями. Это привело к недопустимому пренебрежению клиническим обследованием пациента – врачи предпочитают не тратить время и силы на диагностический поиск, полагая, что причина боли все равно кроется в дегенеративно-дистрофическом поражении позвоночника, и не диагностируют вторичный характер болевого синдрома, когда боль в спине является симптомом опасного, угрожающего жизни состояния. Признаки вторичного характера боли в спине принято называть «красными флажками». К ним относят: возраст дебюта боли старше 55 и менее 20 лет; наличие в анамнезе злокачественного новообразования; сохранение боли в покое; значимая травма в недавнем анамнезе; беспричинное снижение веса; отсутствие улуч-

шения через 1 месяц оптимального лечения; лихорадка, потливость, сопровождающие болевой синдром; болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков; наличие ВИЧ-инфекции, употребление внутривенно наркотических веществ в анамнезе, лечение иммуносупрессантами (в частности, применение кортикостероидов); проводниковые нарушения чувствительности, слабость в конечностях, тазовые расстройства. Во всех перечисленных случаях необходима рентгенография соответствующих отделов позвоночника в прямой и боковой проекции, проведение общего анализа крови и мочи, а при подозрении на остеомиелит, эпидуральный абсцесс, поражение спинного мозга и корешков, а также в сомнительных случаях – проведение МРТ соответствующего отдела позвоночника. При необходимости уточнения состояния костных структур в ряде случаев после проведения рентгенографии показана рентгеновская компьютерная томография и сцинтиграфия позвоночника. При подозрении на злокачественное новообразование предстательной железы необходимо исследовать уровень специфического антигена простаты. В зависимости от выявленной первичной патологии заниматься лечением вторичных болей в спине должны узкие специалисты [1, 2].

Рентгенографическое и МРТ-исследование позвоночника при острой боли в спине необходимо только для исключения вторичных причин боли в спине. Многочисленные исследования показали, что выраженность рентгенологических проявлений остеохондроза позвоночника не соотносится с локализацией, характером, интенсивностью и длительностью болевого синдрома, из 10 пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике только один имеет клинические

проявления боли в спине. Кроме того, «теорию остеохондроза» опровергает сохранность патологических изменений анатомических структур позвоночника при наличии рецидивирующего течения болевого синдрома. Поэтому наличие рентгенологических проявлений остеохондроза у пациента не должно определять ни лечебной, ни экспертной тактики [2, 3].

Другой распространенный предрассудок касается грыжи межпозвоночного диска. Так ли она опасна на самом деле и следует ли ее лечить? Бессимптомные грыжи межпозвоночных дисков встречаются во много раз чаще тех грыж, которые вызывают боль в спине, а точнее в спине и конечности (радикулопатия). И размер здесь также не имеет значения – главными определяющими факторами, обуславливающими наличие и характер болевого синдрома, являются направление, в котором распространится грыжа, и выраженность аутоиммунной воспалительной реакции организма в ответ на пролабирование пульпозного ядра через дефект фиброзного кольца. Если грыжа направлена в тело позвонка (это называется грыжа Шморля) или в центр позвоночного канала (медиальная грыжа), то после стихания выраженности первичного воспалительного процесса она будет бессимптомной – радикулопатия не разовьется. Хронизация боли в спине у таких пациентов будет, скорее всего, связана со снижением высоты межпозвоночного диска, снижением его амортизирующей функции и перераспределением нагрузки на фасеточные суставы пораженного позвоночного двигательного сегмента, что приводит к прогрессированию остеоартроза из-за функциональной перегрузки и деформации сустава с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами [2]. Таким образом, пациенты, имеющие медиальные грыжи межпозвоночных дисков или грыжи Шморля, чаще всего бессимптомны либо страдают неспецифической болью в спине, обусловленной фасеточным синдромом. Только латеральные грыжи, механически повреждающие корешки нервов или вызывающие вторичные ишемические и дизиммунные процессы, по-настоящему опасны в отношении развития радикулопатии. Заподозрить такую грыжу можно, если боль из спины распространяется в руку или ногу и сопровождается слабостью и чувствительными расстройствами в конечности, симптомами натяжения корешка. Но и такая грыжа не является «приговором к операции». Современные медицинские технологии позволяют проводить лечение неспецифических болевых синдромов малоинвазивными методами и лечебной физкультурой [2–4]. При обследовании пациентов с грыжами межпозвоночных дисков в динамике наблюдается типичная ситуация: на фоне лечения (или даже без него) боль в спине исчезает, хотя грыжа остается прежних размеров и на прежнем месте. Проспективные наблюдения за пациентами с компрессионной радикулопатией показывают спонтанное уменьшение грыж и компрессии спинномозгового корешка даже при отсутствии терапии [2, 5].

Во врачебной среде распространен предрассудок, что лечение боли должно в первую очередь воздействовать на этиологические факторы (компенсация разницы длины

ног, лечение дегенеративных изменений хряща фасеточных суставов, удаление грыжи межпозвоночного диска и т.д.), однако этиотропная терапия часто не прекращает ни острую, ни хроническую боль. Это связано с тем, что в основе острых болей чаще всего лежит воспаление и стойкий мышечный спазм, а это значит, что необходимо патогенетическое лечение противовоспалительными препаратами для быстрого купирования болевого синдрома, а также миорелаксантами для прерывания порочного круга «боль – спазм – боль». Далее, следуя принципу «лечить не болезнь, а больного», безусловно, необходимо этиотропное воздействие на модифицируемые факторы хронизации боли (изменение образа жизни больного, психотерапевтическое воздействие на психологические факторы кинезиофобии, компенсация разницы длины ног, восстановление биомеханики движения в позвоночнике и т.д.) [2]. Однако у пациентов со сформировавшимся симптомокомплексом хронической боли в спине этиотропная терапия также будет малоэффективна. Основой хронизации боли являются изменения в центральной и периферической нервной системе (периферическая и центральная сенситизация, снижение нисходящих ингибирующих влияний антиноцицептивной системы), которые как бы «отрывают» боль от первопричины заболевания, делая ее самостоятельной болезнью. Здесь требуется патогенетическое лечение антидепрессантами или антиконвульсантами [1, 3].

Многочисленные исследования показали, что выраженность рентгенологических проявлений остеохондроза позвоночника не соотносится с локализацией, характером, интенсивностью и длительностью болевого синдрома, из 10 пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике только один имеет клинические проявления боли в спине

В терапии острой боли в спине имеется необходимость максимально быстро избавить пациента от мучительных болей во избежание хронизации заболевания, вызванной сенситизацией периферической и центральной нервной систем, «бомбардируемых» болевыми импульсами от воспаленных мышц, связок, фасеточных суставов и других структур позвоночника. Это достигается применением препаратов для симптоматического и патогенетического лечения боли (прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов), что попросту недоступно для этиотропной терапии, при которой для этого необходим продолжительный период времени. Для профилактики хронизации острой скелетно-мышечной боли в спине необходимо как можно раньше начать обезболивающую терапию и ограничить нагрузку на пораженный отдел позвоночника путем фиксации специальными ортопедическими пособиями (корсетом, шиной Шанца – в зависимости от пораженного отдела) [2]. Микротравмы в процессе реабилитации способны вызвать кинезиофобию (страх движения), а также

ускорить процессы хронизации, растормаживая (сенситизируя) потоком афферентной болевой информации соответствующие отделы спинного и головного мозга [7]. В связи с этим современный подход к лечению острой боли в спине подразумевает максимально раннее назначение препаратов, воздействующих в первую очередь на патофизиологические механизмы боли независимо от этиологической природы их развития [1, 3, 7].

Ключевым направлением в симптоматическом и патогенетическом лечении боли в спине является применение НПВП, блокирующих выработку медиаторов воспаления – простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Открытие двух изоформ ЦОГ – тканевой (или конституциональной) ЦОГ-1, постоянно присутствующей в большинстве тканей (осуществляющей синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций), и ЦОГ-2, существенно увеличивающей свой уровень на фоне воспаления, позволило лучше понимать механизмы, лежащие в основе эффективности и токсичности НПВП. Обе изоформы ЦОГ продуцируются и в периферических тканях, и в клетках ЦНС. ЦОГ-2 образуется в зоне воспаления и в клетках спинного и головного мозга под действием повреждающих стимулов с периферии. Неселективные НПВП блокируют активность обеих изоформ ЦОГ, что приводит к ряду побочных эффектов, которые связаны с ингибированием ЦОГ-1, прежде всего к поражению желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем на всем его протяжении (стоматит, эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, язвенный колит, проктит). Однако высокая селективность в отношении ЦОГ-2 также может носить чрезмерный и нежелательный для организма характер – возможно повышение кардиоваскулярных рисков при использовании высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 [5, 8, 9]. Несмотря на риск развития побочных эффектов, НПВП являются средством первой линии для лечения острой неспецифической боли в спине, их следует назначать во всех случаях боли умеренной и высокой интенсивности при отсутствии абсолютных противопоказаний. Локальные формы НПВП (мази, гели, спреи) могут использоваться в качестве дополнительного анальгетика или самостоятельного обезболивающего средства при слабой или умеренно выраженной боли, а также в случае невозможности системного применения этих препаратов из-за наличия высокого риска осложнений [1].

Для повышения эффективности и снижения риска развития побочных эффектов

НПВП целесообразно использование витаминов группы В для терапии неспецифической боли в спине в комбинации с НПВП, в частности с диклофенаком. Патофизиологическим обоснованием рациональности комбинирования НПВП с витаминами группы В может служить известный фармакодинамический механизм – метаболит витамина В1 тиаминдифосфат ингибирует гидроксилазу и диметилазу печени, замедляя биотрансформацию диклофенака, гидроксилирующегося в фенольные метаболиты, которые далее конъюгируются с сульфатом и глюкуроновой кислотой и выводятся из организма [10]. Замедление биотрансформации диклофенака тиаминдифосфатом, вероятно, имеет значение в усилении фармакологического действия диклофенака в комбинации с витаминами группы В, поэтому комбинированный препарат Нейродикловит, представляющий собой капсулу, содержащую кишечнорастворимые гранулы диклофенака с замедленным высвобождением и отдельные гранулы витаминов В1, В6 и В12 с немедленным высвобождением, оказывается эффективнее обычного диклофенака [8]. Высокая эффективность данной комбинированной формы оценена в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с острой болью в спине [11–13].

Максимальный эффект НПВП достигается при их регулярном использовании в адекватных терапевтических дозах, а оценка эффективности лечения должна проводиться через 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата. Если недельный курс приема препарата не уменьшает интенсивность болевого синдрома, то это должно побудить врача пересмотреть тактику лечения и выяснить причины неэффективности НПВП в каждом конкретном случае [1, 5]. А причин такой неэффективности может быть несколько: фармакогенети-

ческие особенности пациента [9] или стойкий спазм паравертебральных мышц с формированием порочного круга «боль – спазм – боль» [6]. При выраженном напряжении паравертебральных мышц НПВП становятся недостаточно эффективны в качестве монотерапии. Они просто не способны «успокоить» расторможенные отделы нервной системы. Для воздействия на патогенетические механизмы возникновения мышечного дефанса используются миорелаксанты (баклосан 10–30 мг/сут, тизанидин 6–12 мг/сут, толперизон 150–450 мг/сут). Основным механизмом действия вышеперечисленных препаратов является торможение возбуждения двигательного нейрона в ответ на болевые стимулы и

В случае наличия у больного признаков радикулопатии (чувствительные нарушения и слабость в конечности) применяется двухэтапная схема лечения: после купирования радикулярного болевого синдрома эсцином, антиконвульсантами, эпидуральной блокадой или оперативным вмешательством терапия Нейродикловитом заменяется на прием Нейромультивита (нейротропный комплекс витаминов группы В, не содержит диклофенак). Курс приема Нейромультивита составляет от 2 недель до 2 месяцев в зависимости от тяжести радикулопатии. При этом основой профилактики рецидивов радикулопатии является модификация образа жизни пациента, регулярные занятия лечебной физкультурой.

Рисунок 1. Некроз тканей после внутримышечного введения диклофенака натрия



эмоциональный дискомфорт. Альфа-2-адреномиметик тизанидин нормализует повышенный мышечный тонус, блокируя выделение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в двигательных нейронах переднего рога спинного мозга, а также активирует нисходящие антиноцицептивные влияния голубого пятна ствола мозга. Блокатор натриевых каналов толперизон подавляет ретикулоспинальные растормаживающие воздействия на гамма-мотонейроны, регулирующие тонус мышц. Активатор рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-Б) баклозан опосредованно воздействует на кальциевые каналы двигательных и чувствительных нейронов спинного мозга, подавляя медленные постсинаптические потенциалы, суммирующиеся в болевые импульсы и повышение тонуса мышц, а также уменьшая возбудимость нейронов лимбической системы и, соответственно, тревожность пациентов. Этим свойством, хоть и в меньшей мере, обладает гамма-фенилмасляная кислота, также действующая через ГАМК-Б-рецепторы. Таким образом, миорелаксанты оказывают обезболивающее действие, помогая расторможенным отделам нервной системы вернуться в состояние покоя, т. е. стирая «болеву память». Это предотвращает усиление острой боли и переход ее в хроническую форму [4, 6, 7].

При отсутствии противопоказаний возможно дополнить лечение немедикаментозной терапией: тепловыми процедурами, мануальной терапией, вакуумным и ручным массажем. В некоторых случаях релаксации паравертебральных мышц и восстановления микроциркуляции в миофасциальных триггерных зонах удастся достичь без дополнительного медикаментозного воздействия при применении лечебной физкультуры (ЛФК) и психологических методов [2, 7]. Следует отметить, что на первом и втором этапах лечения пациенты с острыми болями в спине не нуждаются в обязательной консультации невролога или ревматолога и представляют контингент больных для врачей общей практики, а затем – врача ЛФК. При острых скелетно-мышечных болях в спине нет необходимости в соблюдении постельного режима даже в первые дни заболевания, а также в использовании опоры при передвижении (трости или костыля) – все это можно заменить динамическим корсетом, который пациент надевает

в положении лежа и носит в дневное время при физической активности. Необходимо убедить пациента, что небольшая физическая нагрузка неопасна, посоветовать поддерживать повседневную активность, а после купирования острого болевого синдрома как можно скорее восстановить повседневную активность, не забывая при этом о лечебной физкультуре, необходимой для предотвращения последующих эпизодов болей в спине [2].

Лечение острой неспецифической боли в спине в подавляющем большинстве случаев не предусматривает ни парентерального (внутривенного или внутримышечного) введения лекарственных препаратов, ни применения интервенционных методик (паравертебральных или эпидуральных блокад). Наиболее целесообразным способом применения НПВП является пероральный прием. Использование инъекционных форм НПВП показано для кратковременного (не более трех дней) лечения очень интенсивной острой боли в спине или/и при невозможности перорального приема [1]. У пациентов, не страдающих синдромом мальабсорбции, достичь терапевтической концентрации НПВП и миорелаксанта в сыворотке крови вполне возможно и при пероральном приеме, не рискуя возникновением побочных эффектов, связанных с локальным введением в мышцы: от аллергических реакций до некроза тканей – синдром Николау [14, 15].

Синдром Николау (синоним: медикаментозная эмболия кожи) – симптомокомплекс осложнений эмболической природы после внутримышечного введения препаратов (рис. 1 и 2). По одной из версий, к его развитию может привести локальное повышение креатинфосфокиназы (КФК) в месте введения (многие инъекционные формы препаратов, например диклофенак, повышают КФК, что делает сами инъекции довольно болезненными, а после них образуются уплотнения или шишки). Это осложнение интервенционной терапии было впервые описано W. Freudenthal в 1924 г. и S. Nicolau в 1925 г. как редкая местная реакция на внутримышечные инъекции

Рисунок 2. Атрофический рубец через 2 месяца после хирургического лечения некроза мягких тканей бедра, развившегося после внутримышечного введения диклофенака



солей висмута, использовавшихся в то время для лечения сифилиса. Обычно проявляется побледнением и резкой болью в месте инъекции. Побледнение быстро сменяется эритемой, которая через сутки преобразуется в ретикулярное ливедо («мраморный» вид кожи) синюшно-багрового цвета. Эти сетчатые или пятнистые синюшные участки пропитываются геморагическим экссудатом и некротизируются. Участки некроза сливаются между собой. Кроме кожи, часто наблюдается некроз подкожной жировой клетчатки и мышц (рис. 1). Отграничение некроза наступает через 1–2 недели. В конечной стадии струп из некротизированной ткани отторгается с образованием язв, которые очень медленно в течение нескольких месяцев заживают с образованием атрофического рубца (рис. 2). К настоящему времени этот синдром описан как реакция на внутримышечное введение диклофенака, фенилбутазона, местных анестетиков, антигистаминных препаратов, кортикостероидов, пенициллина, цианокобаламина и других лекарственных средств.

Для повышения эффективности и снижения риска развития побочных эффектов НПВП при лечении неспецифической боли в спине целесообразно использование витаминов группы В в комбинации с НПВП, в частности с диклофенаком

Интервенционная терапия боли в спине применяется в случае недостаточной эффективности лечения боли неинвазивными методиками в течение как минимум 7 дней (т. е. при подострой и хронической боли) и требует наличия специальных навыков у врача, осуществляющего малоинвазивную процедуру, а в ряде случаев – высокотехнологической аппаратуры, обеспечивающей навигацию правильного попадания иглы в пораженную область (компьютерный томограф, рентгенографическая установка с электронно-оптическим преобразователем или ультразвуковой сканер). Современные технологии навига-

ции позволяют не допустить таких осложнений, как пневмоторакс, повреждение нерва (постинъекционная невропатия), повреждение спинного мозга (постинъекционная миелопатия), повреждение ствола мозга. Но даже использование высоких медицинских технологий не всегда позволяет избежать нежелательных явлений при проведении интервенционной терапии, таких как аллергические реакции, синдром Николау, эпилептический приступ, побочные эффекты препаратов, инфекционные осложнения, кровотечения, фатальные аритмии, в т. ч. приводящие к летальным исходам. Именно поэтому интервенционные методы лечения боли должны использоваться только в тех случаях, когда методы неинвазивного лечения острой боли в спине (рационально-разъяснительная психотерапия, пероральный прием НПВП, миорелаксантов, мануальная терапия и рефлексотерапия) не позволяют снизить интенсивность острого болевого синдрома в течение недели.

Анализ литературных данных, касающихся диагностики и лечения боли, а также наш собственный клинический опыт показывают, что ни один из отдельно применяющихся методов интервенционного и неинтервенционного фармакологического, физического или психологического лечения боли в спине не может сравниться по своей эффективности с мультидисциплинарным подходом, когда все вышеуказанные методы, назначенные вместе в одном комплексе, взаимно усиливаются: когнитивно-поведенческая психотерапия помогает скорректировать неправильные, препятствующие выздоровлению представления пациента о природе своего заболевания, изменить социальное подкрепление болевого поведения, уменьшить зависимость от анальгетической терапии, а методики ЛФК помогают восстановить нормальный двигательный стереотип, оптимизировать идеомоторику (измененную вследствие пластических процессов в нейроматрикс, приводящих к реорганизации сенсорной и моторной коры и подкорковых структур) и увеличить уровень повседневной активности, сниженный за счет кинезиофобии [1, 2].



ЛИТЕРАТУРА

- Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли. Междисциплинарный консенсус. *Медицинский совет*, 2015, 17: 3-20.
- Епифанов В.А., Епифанов А.В., Баринов А.Н. Восстановительное лечение при заболеваниях и повреждениях позвоночника. МЕДпресс-информ, 2016, УДК 616-08:616.711 ББК 54.18, 376 с.
- Неспецифическая боль в нижней части спины: клинические рекомендации под ред. Ш.Ф. Эрдеца. М.: «КомплектСервис», 2008, 70 с.
- Боль (практические рекомендации для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с.
- Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Строков И.А., Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов под ред. Н.Н. Яхно. М.: «МедПресс», 2009. 302 с.
- Баринов А.Н. Сегментарные механизмы формирования мышечного спазма, спастичности и хронизации боли. *Врач*, 2012, 5: 17-23.
- Баринов А.Н. Психофизиология, патоморфология и лечение боли в спине. *РМЖ*, 2013, 30: 1524-1531.
- Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Пивоварчик Е.М., Ганжула П.А., Исмалов А.М., Лисинкер Л.Н., Хозова А.А., Отческая О.В. Оценка сравнительной клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов Нейродикловит и Диклофенак у пациентов с острым болевым синдромом на фоне грыжи межпозвоночного диска. *Медицина критических состояний*, 2010, 1: 11-17.
- Зайченко А.В., Баринов А.Н., Брюханова Т.А., Махинов К.А. Лечение рефрактерной к НПВС боли в спине. *Медицинский Совет*, 2013, 4: 54-62.
- Пентюк А.А. Модификация фармакокинетики ортофена и его анальгетической активности индукторами и ингибиторами активности ферментов метаболизма ксенобиотиков и тиаминдифосфатом. *Фармакология и токсикология*, 1989, 52(4): 61-4.
- Vetter G, Bruggemann G, Lettko M et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol*, 1988 Sep-Oct, 47(5): 351-62.
- Mibielli MA, Geller M. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*, 2009 Nov, 25(11): 2589-99.
- Double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr*, 1990 Jan 19, 68(2): 116-20.
- Nicolau S. Dermite livedonne et gangreneuse de la fesse, consecutive aux injections intramusculaires, dans la syphilis. A propos dun cas dembolie arterielle bismuthique. *Annales des maladies veneriennes*, 1925, 20: 321-339.
- Senel E. Nicolau syndrome as an avoidable complication. *J Family Community Med*, 2012 Jan-Apr, 19(1): 52-53.

9-10 ИЮНЯ
2016 г.

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа
ежегодной сессии для руководителей и
сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений

VIII Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2016

«НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ОСНОВА ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА: СТРАТЕГИЯ, ТАКТИКА, РЕАЛИЗАЦИЯ»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Фармакотерапия
- Боль. Терапия боли
- Нормализация работы сердечно-сосудистой, дыхательной систем
- Коррекция двигательных расстройств
- Коррекция когнитивных нарушений
- Коррекция эндокринных расстройств
- Лечебное питание: клиническое питание, нутритивная поддержка
- Предупреждение вторичных осложнений, связанных с неподвижностью
- Коррекционная педагогика
- Предупреждение психо-эмоциональных осложнений

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

Анналы
Неврологии

Фармакотерапия
Неврология и психиатрия

Stroke

Медицинский
Вестник

РМЖ

МЕДИА
СФЕРА

РЕМЕДИУМ

ИНТЕРФАРМАБУК

Полваниния

ФАРМАТЕКА

MEDIA MEDICA

ФИРОС+

МЕДИА
СФЕРА

РЕМЕДИУМ

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ» | dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expodialog.ru

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ЖАЛОБАМИ НА ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

Головокружение и расстройства равновесия – частые симптомы, заставляющие пожилого человека обращаться за помощью к врачам различных специальностей. Представлены результаты исследования наиболее распространенных причин головокружения и неустойчивости у пациентов старше 60 лет. Показано, что у обследованных пациентов самыми частыми причинами этих симптомов оказались заболевания периферической вестибулярной системы, а также дисциркуляторная энцефалопатия и мультисенсорная недостаточность. На основании проведенного исследования предложен алгоритм клинического обследования пациентов с головокружением. Обсуждены особенности лечения наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся головокружением, у пожилых пациентов.

Ключевые слова: головокружение, вестибулярная реабилитация, ДППГ, дисциркуляторная энцефалопатия, мультисенсорная недостаточность, алгоритм обследования при головокружении.

M.V. ZAMERGRAD, MD

First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, MH RF

EXAMINATION ALGORITHM AND PRINCIPLES OF TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH COMPLAINTS OF VERTIGO

Vertigo and balance disorders are common symptoms which force elderly people seek aid of doctors of various specialties. Results of the studies of the most common causes of vertigo and imbalance in patients older than 60 years are described. It is demonstrated that in the studied patients, the most common causes of vertigo were diseases of the peripheral vestibular systems, dyscirculatory encephalopathy and emotional distress. Based on the conducted research, an algorithm for clinical evaluation of patients with vertigo is suggested. Peculiarities of treatment of the most common diseases associated with vertigo in elderly patients are considered.

Keywords: vertigo, vestibular rehabilitation, BPPV, dyscirculatory encephalopathy, emotional distress, examination algorithm for vertigo.

Головокружение часто встречается у пожилых. Так, в возрасте старше 65 лет головокружение в той или иной форме беспокоит каждого третьего, а в возрасте старше 85 лет – каждого второго [1–3]. Большая распространенность этого симптома объясняется многообразием заболеваний, сопровождающихся головокружениями, а также многозначностью самого термина, под которым часто понимают не только ощущение вращения или движения окружающих предметов, но и неустойчивость субъективного или объективного характера.

Диагностические трудности, связанные с определением причин головокружения, делают особенно актуальным создание алгоритма клинического обследования пациента с головокружением, позволяющего с максимальной возможной точностью определить причину головокружения уже во время осмотра пациента, не прибегая к дополнительному инструментальному обследованию.

Целью исследования стало определение наиболее распространенных заболеваний, вызывающих ощущение головокружения у пациентов старше 60 лет, и разработка оптимального алгоритма клинического обследования пациентов с жалобами на головокружение.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы все пациенты в возрасте 60 лет и старше, обратившиеся в 2007–2012 гг. на амбулаторный прием к неврологу в медицинский центр «Гута Клиник» и в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на головокружение. Средний возраст пациентов составил $68,2 \pm 6,4$ года. Головокружение было основной и во многих случаях единственной жалобой больных. Критериями исключения из исследования явились выраженные когнитивные нарушения (деменция), психические расстройства, тяжелые и некорректируемые расстройства зрения, выраженные речевые нарушения в виде афазии.

Было обследовано 158 человек (123 женщины (77,8%) и 35 мужчин (22,2%)).

Проводился подробный анализ субъективных ощущений, которые больными назывались головокружением, и делалось заключение о характере головокружения. К системному головокружению относили ощущение мнимого вращения или движения окружающих предметов, а также самого больного в пространстве [4]. Несистемным головокружением обозначали самые разные ощущения, прежде всего чувство неустойчивости,

расстройства равновесия, «легкости в голове» или дереализации [5, 6]. Среди обследованных пациентов у 99 человек головокружение было расценено как системное и у 59 – как несистемное.

Проводилось стандартное соматическое и неврологическое исследование. Особое внимание при исследовании соматического статуса уделялось состоянию сердечно-сосудистой системы (артериальное давление, частота сердечных сокращений, наличие отеков и других признаков сердечной недостаточности; при подозрении на ортостатическую гипотензию проводилась ортостатическая проба).

При исследовании неврологического статуса оценивалась функция черепных нервов, координаторные пробы, походка, включая фланговую, тандемную.

Всем пациентам проводились специфические тесты для оценки состояния вестибулярной системы: позиционные пробы Дикса – Холлпайка и МакКлюра – Пагнини, проба Хальмаги, проба с встряхиванием головы, проба Фукуда, проба Вальсальвы и гипервентиляционная проба. Кроме того, выполнялась видеонистагмография с исследованием спонтанного, установочного и позиционного нистагма, зрительных саккад, плавных следящих движений глаз, оптокинетического нистагма, калорического нистагма.

Для уточнения диагноза по показаниям выполнялись лабораторные исследования (общий анализ крови с исследованием уровня гемоглобина и эритроцитов, оценка уровня глюкозы), проводилось исследование вызванных вестибулярных миогенных потенциалов, тональная пороговая аудиометрия, импедансометрия, электроколеография, постурография или стабилметрия, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансная или рентгеновская компьютерная томография головного мозга.

Диагноз устанавливался на основании анализа жалоб, анамнеза заболевания, результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования. Использовались наиболее распространенные и принятые в литературе диагностические критерии [6, 7].

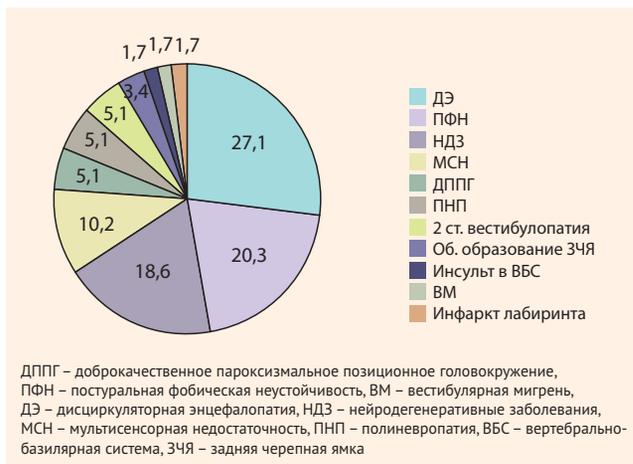
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Чаще всего системное головокружение в анализируемой нами группе пациентов было вызвано заболеваниями периферического вестибулярного анализатора. Среди наиболее распространенных из них – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярный нейронит. Следующей по частоте причиной головокружения оказалась мигрень-ассоциированное головокружение (вестибулярная мигрень). В связи с тем, что в исследование были включены лишь амбулаторные пациенты, инсульт редко становился причиной головокружения. Острое нарушение мозгового кровообращения было зарегистрировано лишь у 1% пациентов с системным головокружением. Причем у всех пациентов с инсультом головокружение не было единственным симптомом заболевания, а

сопровождалось другими очаговыми неврологическими симптомами, которые выявлялись при исследовании неврологического статуса.

Основные причины несистемного головокружения в обследованной нами группе пациентов представлены на рисунке.

Рисунок. Основные причины несистемного головокружения у пациентов 60 лет и старше (%)



Несистемное головокружение чаще всего было обусловлено тремя состояниями: дисциркуляторной энцефалопатией, постуральной фобической неустойчивостью и нейродегенеративными заболеваниями. Причем на долю первых двух из них пришлось чуть менее половины всех случаев несистемного головокружения у пациентов старше 60 лет.

Под головокружением пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией подразумевали ощущение неустойчивости, а не истинного головокружения, характерного для вестибулярных расстройств. При этом на основании анамнестических, клинических и параклинических данных был сделан вывод о том, что причиной этой неустойчивости стали изменения белого вещества головного мозга вследствие хронической цереброваскулярной патологии и повреждения мелких церебральных артерий. При неврологическом обследовании у таких пациентов выявлялась рассеянная очаговая неврологическая симптоматика (например, рефлексы орального автоматизма, анизорефлексия). Нейровестибулярное обследование, напротив, обычно не выявляло отклонений от нормы. В некоторых случаях могли быть нарушены плавные следящие движения глаз и зрительные саккады.

Изменения в неврологическом статусе, а также данные МРТ, согласно которым изменения в мозжечке и стволе мозга были выявлены лишь у 12,5% пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, позволяют предположить, что неустойчивость у этих пациентов в большинстве случаев была обусловлена повреждением лобно-подкорковых связей вследствие немых лакунарных инсультов или лейкоареоза, а не дисфункцией структур, кровоснабжаемых из вертебрально-базилярной системы

(ствол мозга и мозжечок). Это предположение подтверждается результатами других исследований [8–12]. То есть говорить о вертебрально-базиллярной недостаточности как о причине головокружения у этой категории пациентов, как правило, не представляется возможным.

Дисциркуляторную энцефалопатию в качестве причины несистемного головокружения приходилось дифференцировать с мультисенсорной недостаточностью, которая, по нашим данным, оказалась четвертой по частоте причиной несистемного головокружения у пожилых пациентов. В отличие от дисциркуляторной энцефалопатии, при которой при исследовании неврологического статуса выявлялась рассеянная микроочаговая неврологическая симптоматика, когнитивные нарушения, а при МРТ головного мозга визуализировались распространенные сосудистые очаги и лейкоареоз, при мультисенсорной недостаточности у пациентов с жалобами на головокружение симптомы повреждения головного мозга были выражены слабо (отсутствовала соответствующая очаговая неврологическая симптоматика, когнитивные нарушения, выраженные очаговые изменения на МРТ и лейкоареоз), а основные изменения касались афферентных сенсорных систем (снижение зрения, слуха, проприоцептивные нарушения, элементы вестибулярной атаксии при нейровестибулярном исследовании без признаков выраженной вестибулопатии).

Оптимальный алгоритм клинического обследования пациентов с жалобами на головокружение в амбулаторной практике, помимо стандартного исследования неврологического статуса, должен включать позиционные пробы (Дикса – Холлпайка, МакКлюра – Пагнини), исследование горизонтального вестибулоокулярного рефлекса (проба Хальмаги), исследование зрительного подавления спонтанного нистагма, тест встряхивания головы, пробу Фукуда и ориентировочную оценку слуха при помощи камертональной пробы Вебера

Постуральная фобическая неустойчивость у пациентов старших возрастных групп, как правило, развивалась вследствие перенесенного приступа вестибулярного головокружения (например, эпизода ДППГ в анамнезе) или после внезапного падения (случайного и зачастую не связанного с каким-либо вестибулярным заболеванием).

Периферические вестибулярные расстройства сравнительно редко становились причиной несистемного головокружения у обследованных нами пациентов: они были выявлены в 11,9% случаев. При этом у небольшой части пожилых пациентов несистемным головокружением проявлялись такие вестибулярные заболевания, которые обычно сопровождаются классическим системным головокружением, например ДППГ. Можно предположить, что чувствительность периферического вестибулярного анализатора с возрастом в некоторых случаях снижается, в результате чего наблюдалась тенденция к менее острому

восприятию головокружения, когда вместо системного головокружения возникает чувство неустойчивости и расстройства равновесия.

Таким образом, анализ причин жалоб на головокружение у пациентов старше 60 лет показал, что чаще всего они обусловлены заболеваниями периферической вестибулярной системы (ДППГ, болезнью Меньера, вестибулярным нейронитом), а также мигрень-ассоциированным головокружением. Несистемное головокружение, под которым проанализированные нами пожилые пациенты понимали главным образом чувство неустойчивости, чаще всего было обусловлено хронической цереброваскулярной патологией, психогенными расстройствами, нейродегенеративными заболеваниями (например, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера) и мультисенсорной недостаточностью.

Поскольку алгоритм клинического обследования пациентов с головокружением должен состоять из таких тестов, которые с наибольшей эффективностью выявляют самые распространенные и самые опасные причины головокружения с учетом наиболее распространенных причин головокружения, выявленных в ходе нашего исследования, оптимальный алгоритм клинического обследования пациентов с жалобами на головокружение в амбулаторной практике, помимо стандартного исследования неврологического статуса, должен включать позиционные пробы (Дикса – Холлпайка, МакКлюра – Пагнини), исследование горизонтального вестибулоокулярного рефлекса (проба Хальмаги), исследование зрительного подавления спонтанного нистагма, тест встряхивания головы, пробу Фукуда и ориентировочную оценку слуха при помощи камертональной пробы Вебера. Использование этих методов клинического обследования у амбулаторных пациентов с жалобами на головокружение позволяет без дополнительного инструментального исследования диагностировать большинство причин головокружения и дифференцировать повреждения центрального и периферического отдела вестибулярного анализатора.

Инструментальное обследование пациентов с головокружением, с учетом наиболее распространенных заболеваний в проанализированной нами группе больных, должно включать такие методы, которые эффективно диагностируют периферические вестибулярные расстройства, а также цереброваскулярные заболевания: видео- или электронистагмографию, калорическую пробу, МРТ головного мозга. В то же время часто назначаемые пациентам с головокружением методы исследования, такие как рентгенография шейного отдела позвоночника, электроэнцефалография и ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, по-видимому, малоинформативны при диагностике наиболее распространенных причин головокружения у пожилых пациентов.

Лечение наиболее распространенных причин головокружения у пожилых пациентов может иметь некоторые особенности, но в целом мало отличается от стандартного. Так, основу лечения ДППГ составляют специальные упражнения и лечебные маневры, которые активно разрабатываются в течение последних 20 лет [13].

В качестве вестибулярной гимнастики, которую больной может выполнять самостоятельно, эффективна методика Брандта – Дароффа [14].

Эффективность лечебных позиционных маневров при ДППГ у пожилых пациентов, по некоторым данным, может быть несколько ниже, чем у пациентов более молодого возраста. [15]. Меньшая эффективность лечебных позиционных маневров у пожилых пациентов может быть отчасти обусловлена техническими сложностями из-за сопутствующих заболеваний, чаще встречающихся у пожилых пациентов (деформирующий спондилез шейного отдела позвоночника, ожирение, экстрапирамидные расстройства, приводящие к ограничению подвижности, и т. д.).

При неустойчивости, вызванной дисциркуляторной энцефалопатией, проводится коррекция факторов риска цереброваскулярных заболеваний путем назначения антигипертензивных средств, статинов, антиагрегантов или антикоагулянтов

Лечение болезни Меньера у пожилых также имеет свои особенности. С возрастом частота приступов может снижаться, тогда как выраженность перманентной периферической вестибулярной дисфункции и тугоухости нарастает. В результате пожилые больные нередко испытывают постоянную неустойчивость, а частота падений существенно повышается. Причем падения могут быть обусловлены не только неустойчивостью вследствие периферической вестибулярной дисфункции, но и отолитовыми кризами Тумаркина, которые развиваются преимущественно на поздних стадиях болезни Меньера [16].

Лечение в таких случаях должно быть дополнено вестибулярной гимнастикой, цель которой – стимуляция центральной вестибулярной компенсации и профилактика падения. При отолитовых кризах Тумаркина в некоторых случаях может быть показана химическая лабиринтэктомия (транстимпанальное введение гентамицина), поскольку консервативное лечение при этом осложнении болезни Меньера неэффективно.

Лечебная гимнастика для тренировки постуральной устойчивости – важный компонент лечения таких заболеваний, как дисциркуляторная энцефалопатия, мультисенсорная недостаточность, нейродегенеративные заболевания и двусторонняя вестибулопатия. При неустойчивости, вызванной дисциркуляторной энцефалопатией, кроме того, проводится коррекция факторов риска цереброваскулярных заболеваний (подбираются антигипертензивные средства, статины, антиагреганты или антикоагулянты). Способность некоторых лекарственных средств повышать эффективность лечебной гимнастики при дисциркуляторной энцефалопатии дискуссионна. Тем не менее, согласно результатам контролируемых исследований, отдельные лекарственные средства могут повысить эффективность лечения головокружения и неустойчивости у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Таким образом, внедрение предложенных нами алгоритмов обследования пациентов с головокружением и неустойчивостью, широкое использование вестибулярной гимнастики и упражнений, направленных на тренировку равновесия, будет способствовать повышению эффективности диагностики и лечения заболеваний, проявляющихся одним из самых распространенных в клинической практике симптомов.



ЛИТЕРАТУРА

- Jönsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *J Vestib Res*, 2004, 14(1): 47-52.
- Lawson J, Fitzgerald J, Birchall J, Aldren CP, Kenny RA. Diagnosis of geriatric patients with severe dizziness. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47(1): 12-17.
- Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med*, 2000, 132(5): 337-344.
- Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res*, 2009, 19(1-2): 1-13.
- Штульман Д.Р. Головокружение и нарушение равновесия в кн.: Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005: 125-130.
- Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки: учебное пособие. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 192 с.
- Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer, 2000: 503 p.
- Антоненко Л.М., Дамулин И.В. Особенности нарушений равновесия и ходьбы при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и мультисистемной атрофии. *Неврол. Журн.*, 2005, 3: 41-9.
- Дамулин И.В., Жученко Т.Д., Левин О.С. Нарушения равновесия и походки у пожилых. Достижения в нейрогерiatrics. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М., 1995: 71-97.
- Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol.*, 2003, 60(6): 835-839.
- Fife TD, Baloh RW. Disequilibrium of unknown cause in older people. *Ann Neurol.*, 1993, 34(5): 694-702.
- Starr JM, Leaper SA, Murray AD, Lemmon HA, Staff RT, Deary IJ, Whalley LJ. Brain white matter lesions detected by magnetic resonance [correction of resonance] imaging are associated with balance and gait speed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(1): 94-98.
- Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, Furman JM, Baloh RW. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008 May 27, 70(22): 2067-74.
- Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol*, 1980, 106: 484-485.
- Batuecas-Caletrio A, Trinidad-Ruiz G, Zschaec C, del Pozo de Dios JC, de Toro Gil L, Martin-Sanchez V, Martin-Sanz E. Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Gerontology*, 2013, 59(5): 408-12.
- Kentala E, Havia M, Pyykkö I. Short-lasting drop attacks in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001 May, 124(5): 526-30.
- Felisati G, Battaglia A, Papini MG, Rossini BM and Pignataro O. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest*, 2002, 22: 731-40.
- Nappi G, Bono G, Merlo G et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia. Results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest*, 1997, 13: 308-316.
- Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest*, 2008, 28: 533-552.
- Delbaere K, Kochan NA, Close JC, Menant JC, Sturniaks DL, Brodaty H, Sachdev PS, Lord SR. Mild cognitive impairment as a predictor of falls in community-dwelling older people. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2012 Oct, 20(10): 845-53.

А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Н.А. ЧЕРНИКОВА, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Статья представляет собой обзор распространенности, механизмов развития, диагностики и лечения диабетической полинейропатии как осложнения сахарного диабета. В статье представлены патогенетические аспекты терапии диабетической полинейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, оксидативный стресс, гипергликемия, α -липовая кислота.

A.S. AMETOV, MD, PROF., N.A. CHERNIKOVA, PhD in Medicine
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

CURRENT ASPECTS OF TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

This article provides an overview of the prevalence diabetic polyneuropathy, mechanisms of its development and timely diagnosis and treatment of this complication of diabetes. The article presents the pathogenesis aspects of therapy diabetic polyneuropathy

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, oxidative stress, hyperglycemia, α -lipoic acid.

Одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая полинейропатия, приводящая к снижению качества жизни и инвалидизации больных [1]. При длительности сахарного диабета более 20 лет диабетическая полинейропатия развивается более чем у 50% пациентов [9]. Распространенность данного осложнения среди пациентов с СД колеблется от 28 до 60% и зависит от исследуемой выборки и методов диагностики [5]. Установлено, что ведущим фактором патогенеза сосудистых осложнений диабета является хроническая гипергликемия [5]. Гипергликемия, или прямая глюкозотоксичность, – пусковой механизм, активирующий фермент протеинкиназу С (ПК-С). Последний в норме регулирует сосудистую проницаемость, процессы пролиферации клеток, синтез веществ базальной мембраной сосудов, активность тканевых факторов роста. Гиперактивация ПК-С повышает тонус сосудистой стенки, агрегацию форменных элементов крови, вызывает активацию тканевых факторов роста, утолщает базальную мембрану сосудов. Токсические эффекты высоких концентраций глюкозы способствуют образованию кетоальдегидов свободных радикалов, что при повышенной скорости их образования приводит к развитию окислительного или метаболического стресса [1, 2]. При окислительном стрессе нарушается баланс в организме между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что сопровождается дефицитом инсулина и/или инсулинорезистентностью различной степени выраженности. В основе подобных изменений лежат следующие процессы [9]:

- снижение активности антиоксидантной системы, представленной глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е, С, α -липовой кислотой и др. (таурин, каротин, мочевиная кислота и коэнзим Q10);

- повышенное образование реактивных оксидантов за счет окисления углеводов, углеводно-белковых комплексов, а также жирных кислот, возникающих в результате аутоокисления;

- нарушение ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов;

- нарушение концентрации или обмена ионов некоторых металлов.

Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что доказано изучением полиморфизма генов таких ферментов антиоксидантной системы организма, как каталаза (при диабетической ретинопатии) и супероксиддисмутазы (при диабетической полинейропатии) [1]. Ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, повышающими образование реактивных оксидантов в различных органах и тканях. Свободно-радикальное окисление липидов сопровождается многими жизненно важными процессами в организме: от регуляции активности внутриклеточных ферментов до регуляции сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, нервной регуляции сократительной функции желудка, капилляров, скорости апоптоза и экспрессии различных генов, ответственных за синтез белков, необходимых для нормальных физиологических процессов, а также участвующих в патологических изменениях структур тканей и органов. Поступление глюкозы в головной мозг, эндотелий сосудов, хрусталик, сетчатку, клетки клубочков почек является инсулинонезависимым процессом. При гипергликемии содержание глюкозы в этих тканях резко повышается, что способствует активации внутриклеточного фермента – альдозоредуктазы. Последняя катализирует превращение глюкозы в сорбитол, преобразующийся во фруктозу под влиянием сорбитолдегидрогеназы.

Накопление в клетках сорбитола и фруктозы повышает осмолярность цитоплазмы клеток, что ведет к их отеку и деструкции. Все эти патологические процессы способствуют развитию диабетических осложнений, одним из лидеров которых является диабетическая нейропатия [9].

Диабетическая нейропатия (ДН) является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе. Прогрессирующая гибель нейронов часто необратима в силу нарушения процессов регенерации при СД. К факторам риска развития диабетической полинейропатии исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) относит: длительность заболевания, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол, высокий рост. Исследования DCCT и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что имеется четкая корреляция между гипергликемией и диабетическими осложнениями. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью и степенью тяжести заболевания, возрастом больных. 60–70% пациентов имеют различной тяжести поражения нервной системы, включающие в себя:

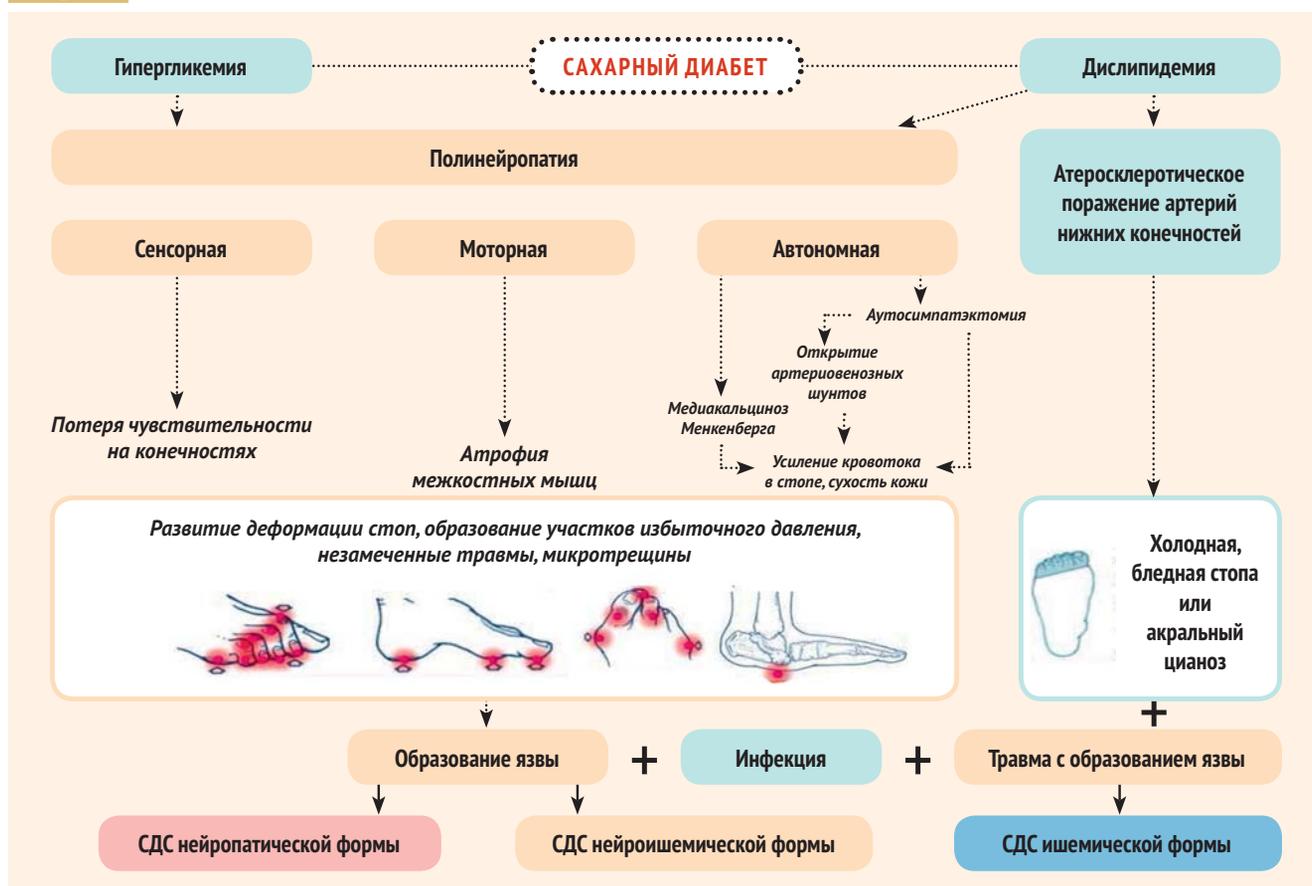
- нарушения тактильной и болевой чувствительности нижних и верхних конечностей;
- замедленную эвакуацию пищи из желудка;
- карпальный туннельный синдром и др.

В мире существуют различные градации диабетической нейропатии, в частности, в данной статье хочется привести

классификацию, предложенную Р.К. Thomas, J.D. Ward, D.A. Greene, согласно которой выделяют сенсомоторную (симметричную, фокальную и полифокальную нейропатию) и автономную нейропатию. На рисунке представлена схема развития диабетической нейропатии и синдрома диабетической стопы (СДС) у пациентов с сахарным диабетом.

Симметричная, преимущественно сенсорная (или сенсомоторная) дистальная полинейропатия (ДПНП) – наиболее часто встречающаяся форма поздних неврологических осложнений СД. Возникает у абсолютного большинства больных, как правило, через 5 лет от дебюта СД, у 30–50 % проявляется в клинически выраженной форме, у остальных имеются субклинические нарушения (по данным электромиографии (ЭМГ), соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП)). В типичных случаях ДПНП симптомы нарушения чувствительности сочетаются с умеренной слабостью в мышцах дистальных отделов конечностей и признаками вегетативной дисфункции. Больных беспокоят боли, онемение, парестезии, зябкость, которые локализуются в пальцах стоп, распространяясь на их подошвенную, затем тыльную поверхность, нижнюю треть голени, позже – на кисти рук. Наблюдается симметричное нарушение болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности в зоне «носок» и «перчаток», в тяжелых случаях поражаются периферические нервы туловища, что проявляется гипестезией кожи груди и живота. Снижаются, а затем угасают ахилловы рефлексы, нередко выявляются

Рисунок. Схема развития диабетической полинейропатии и синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом



признаки ишемической нейропатии конечных ветвей большеберцового или малоберцового нервов – атрофия мышц, формирование «отвисающей» или «когтистой» стопы.

Диагностическими критериями диабетической полинейропатии, разработанными P.B. Dyck, P.J. Dyck, в 1999 г. являются:

1. Клинические симптомы: боль, жжение, онемение, парестезии.
2. Неврологический дефицит (негативная нейропатическая симптоматика).
3. Нарушения всех видов чувствительности.
4. Снижение или отсутствие ахиллова и коленного рефлексов.
5. Электромиография: амплитуда, латенция, скорость проведения возбуждения при стимуляции соматических нервов.
6. Электрокардиография: R-R – интервалы в покое, при глубоком дыхании, ортостатической пробе.

Для диагностики диабетической полинейропатии также используют специально разработанные шкалы. По шкале TSS (Total Symptom Score) анализу подвергают следующие симптомы (*табл.*): боль, жжение, парестезии, онемение. При этом оценка жалоб проводится только в течение последних 24 ч. Боль должна быть только острой (стреляющая, дергающая, «как удар электрическим током», пронзающая), кроме того, оцениваются чувство жжения, онемения, парестезии. Больной сам решает, как ответить на вопрос об интенсивности сенсорного симптома. Также самостоятельно пациент оценивает частоту сенсорных ощущений.

Широко используют в клинической практике шкалу NIS-LL, по которой оценивают мышечную силу, рефлексы, чувствительность.

Мышечную силу:

1. Сгибание бедра.
2. Разгибание бедра.
3. Сгибание колена.
4. Разгибание колена.
5. Сгибание голеностопного сустава.
6. Разгибание голеностопного сустава.
7. Разгибание пальцев стопы.
8. Сгибание пальцев стопы.

Рефлексы:

9. Коленный.
10. Ахиллов.

Таблица. Шкала Total Symptom Score

Ощущение	Нет	Тяжесть			Частота			Реальный балл
		Слабая	Средняя	Сильная	Редко	Часто	Постоянно	
Режущая боль	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Жжение	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Парестезии	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Онемение	0	1	2	3	0	0,33	0,66	
Общий балл								

Чувствительность (большой палец: терминальная фаланга):

11. Тактильная.
12. Болевая.
13. Вибрационная.
14. Мышечно-суставное чувство.

Анализируют сумму баллов, полученную при исследовании симптомов с двух сторон (правая сторона + левая сторона = сумма).

Мышечную силу оценивают в позиции больного сидя (при сомнениях в оценке – лежа) следующим образом:

- 0 баллов – норма;
- 1 балл – снижение силы на 25%;
- 2 балла – снижение силы на 50%;
- 3 балла – снижение силы на 75% (3,25 – движение с развитием усилия, 3,5 – движение без развития усилия, 3,75 – сокращение мышц без движения);
- 4 балла – паралич.

Коленные рефлексы оценивают сидя (при сомнениях в оценке – с применением приема Ендрассика), ахилловы рефлексы – в позиции больного стоя на коленях на стуле (при сомнениях – в положении лежа на животе):

- 0 баллов – норма;
- 1 балл – снижение;
- 2 балла – отсутствие.

Чувствительность исследуют на 1 фаланге большого пальца стопы при закрытых глазах больного с помощью специальных инструментов:

- 0 баллов – норма;
- 1 балл – снижение чувствительности;
- 2 балла – отсутствие чувствительности.

Есть характерные возрастные изменения (P.J. Dyck, P.K. Thomas, 1999), которые необходимо учитывать при оценке состояния больного по шкале NIS-LL:

1. Пациенты должны быть способны ходить на носках и пятках до 75 лет.
2. Невозможность встать из положения на корточках с 60 лет не считается нарушением.
3. В возрасте 50–69 лет снижение ахиллова рефлекса считается нормой, а его отсутствие оценивается 1 баллом. С 70 лет отсутствие рефлекса считается нормой.
4. До 50 лет норма вибрационной чувствительности – 7 баллов, после – 6 баллов.

Из методов функциональной диагностики наиболее информативны ЭНМГ и исследование ССВП.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Компенсация сахарного диабета

Гипергликемия запускает каскад сосудистых и метаболических нарушений, вызывающих развитие поздних осложнений СД, в т. ч. и диабетической полинейропатии.

В связи с этим главной задачей является достижение целевых значений гликемии. Многолетние исследования показали, что адекватная и своевременная терапия СД с поддержанием целевого уровня гликемии значительно снижает вероятность полинейропатии [4, 5]. Частота развития данного осложнения выше у пациентов, не достигших

целевых параметров гликемии, по сравнению с пациентами с целевыми параметрами. Вместе с тем и при компенсированном углеводном обмене у части больных развивалась диабетическая полинейропатия. Это указывает на то, что даже незначительные и кратковременные колебания сахара крови могут приводить к развитию данной патологии, и подчеркивает необходимость дополнительной терапии диабетической полинейропатии, в т. ч. и профилактической.

Патогенетическая терапия диабетической полинейропатии

В последние годы среди механизмов развития поздних сосудистых осложнений диабета особое значение придается окислительному стрессу [5, 6]. Окислительный стресс и активирование процессов перекисного окисления липидов, в т. ч. и в липопротеидах низкой плотности, сопровождается ингибированием синтеза эндотелиального оксида азота (NO) и активацией ядерного фактора (NF- κ B), инициирующего выделение субстанций, которые ухудшают кровоток, например эндотелина-1 [4, 5]. В настоящее время роль оксидантного стресса в развитии диабетической полинейропатии считается одной из ведущих. Логичным поэтому является применение препаратов, обладающих антиоксидантным действием. Ликвидация окислительного стресса у больных сахарным диабетом и применение антиоксидантов сопровождается повышением уровня NO в сыворотке крови, снижением степени выраженности клинических симптомов, обусловленных дисфункцией эндотелия. Именно поэтому одним из основных направлений лечения диабетической полинейропатии является назначение антиоксидантов – витаминов С, Е, А, липоевой кислоты. Альфа-липоевая или тиоктовая кислота в течение нескольких десятилетий используется для лечения диабетической нейропатии. Эффективность препарата доказана в ходе многочисленных крупномасштабных исследований – ALADIN, DECAN, ALADIN II, ALADIN III [6, 7]. Положительное влияние препарата на метаболизм осуществляется посредством нескольких механизмов: ингибирование образования продуктов конечного гликозилирования, улучшение эндоневрального кровотока, восстановление пула других антиоксидантов в организме [5, 6]. Тиоктовая кислота занимает важное место в повышении энергетической продукции клеток, участвуя в митохондриальной цепи переноса электронов (восполняет дефицит НАДН [6, 7]).

Тиоктовая кислота (при внутривенном назначении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализе (уровень рекомендаций А) [1]. Кроме этого, в РФ тиоктовая кислота входит в стандарт оказания медицинской помощи лечения диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом.

Терапия альфа-липоевой кислотой не только способствует регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы [9]. При пероральной терапии диабетической полинейропатии используются разные схемы и режимы назначения тиоктовой кислоты. В большинстве

случаев пероральная суточная доза составляет 600–1 200 мг с максимальным повышением до 1 800 мг. Эффективность проводимой терапии зависит не только от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), но и от степени сенсорного дефицита [3, 4, 7]. Наиболее эффективен прием альфа-липоевой кислоты у пациентов без выраженного сенсорного дефицита, тяжелой полинейропатии, у пациентов с компенсированным или субкомпенсированным углеводным обменом. При лечении тяжелых полинейропатий лечение тиоктовой кислотой должно осуществляться на длительной основе.

Таким образом, применение тиоктовой кислоты (Берлитион®) эффективно в лечении пациентов с диабетической полинейропатией и должно быть индивидуализировано в зависимости от выраженности клинической симптоматики и тяжести диабетической полинейропатии. Лечебный эффект наиболее выражен при сочетанном внутривенном курсе терапии с последующим пероральным приемом препарата.

В лечении диабетической полинейропатии допускаются комбинации и с другими препаратами, такими как бенфотиамин, актовегин, половыми стероидами, витамином D, адьювантными анальгетиками [6].

Терапию витаминами группы В напрямую нельзя отнести к патогенетической терапии, поскольку не показано снижение содержания витаминов этой группы при СД в крови или тканях ни в эксперименте, ни у больных СД, но при этом они усиливают нейротрофическую защиту нерва и способность нерва к регенерации. Кроме того, доказана их клиническая эффективность при лечении болей при диабетической полинейропатии, и они широко используются с этой целью в некоторых странах, включая Россию, Германию и Японию. Проведено несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности бенфотиамина или его комбинаций с витаминами В6 и В12, показавших достоверное уменьшение болей и парестезии, снижение порога вибрационной чувствительности и улучшение ЭМГ-показателей функционального состояния нерва [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М., 2000.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. М., 2003: 69-73
3. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Суркова Е.В. Обучение больных сахарным диабетом. М., 1999, с. 72-81
4. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. *Проблемы эндокринологии*, 2005, 51(3): 22-32.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
6. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K et al. The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1296-1301.
7. Reljanovic M, Reichel G, Lobisch M et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Free Radical Research*, 1999, 31: 171-179.
8. Kondo H, Binder MJ, Kolhouse JF, Smythe WR, Podell ER, Allen RH. Presence and formation of cobalamin analogues in multivitamin-mineral pills. *J Clin Invest*, 1982 Oct, 70(4): 889-98.
9. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin N Am*, 1998, 82: 909-29.



М.Л. КУКУШКИН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли, Москва

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

В статье представлены современные алгоритмы по диагностике и лечению пациентов с болью в спине. Разделение пациентов с болью в спине на две категории: пациенты с «неспецифической» скелетно-мышечной болью и «специфической» болью, обусловленной потенциально опасными заболеваниями, обеспечивает в условиях первичного амбулаторного приема врачами общей практики проведение рациональной диагностики и эффективной терапии.

Ключевые слова: боль в спине, диагностика, лечение.

M.L. KUKUSHKIN, MD, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology, Laboratory of fundamental and applied problems of pain, Moscow

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NONSPECIFIC BACK PAIN

The article tells about current algorithms for diagnosis and treatment of patients with back pain. In primary outpatient care, patients with back pain can be classified into one of two categories: «non-specific» musculoskeletal pain and «specific» pain caused by a potentially dangerous disease. This helps general practitioners to perform adequate diagnostics and prescribe effective therapy.

Keywords: back pain, diagnosis, treatment.

В 2015 г. в журнале Lancet [12] были опубликованы результаты исследований, посвященных проекту «Глобальное бремя болезней». Авторы проанализировали материал, полученный из 188 стран мира по 301 заболеванию с учетом оценки специально разработанных показателей, отражающих смертность и степень тяжести нарушенного здоровья, обусловленные тем или иным заболеванием. Некоторые показатели, полученные в исследовании, оказались беспрецедентными. Например, боль в нижней части спины заняла 3-е место среди всех неинфекционных причин, приводящих к преждевременной смертности и стойкому нарушению здоровья, уступив пальму первенства лишь ишемической болезни сердца и инсульту. В исследовании также было отмечено, что по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья, боль в нижней части спины находится на первом месте во всех странах мира, в т. ч. и в России.

Причинами боли в спине могут быть дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике и слабость мышечно-связочного аппарата, не обеспечивающие адекватную устойчивость к нагрузке, повреждения нервной системы (спинного мозга, корешков, периферических нервов), патология внутренних органов грудной и брюшной полости, малого таза, психические расстройства [1, 2, 9, 21]. Наиболее частой причиной острой боли в спине являются изменения, возникающие при перегрузке мышц, связок или суставов позвоночника. Скелетно-мышечные причины боли в спине выявляются у 85–90% пациентов. В большинстве случаев они возникают при выполнении «неподготовленного движения», могут быть связаны с избыточной нагрузкой на дуготростчатые суставы позвонков при дегенеративно-дистрофических изменениях в межпозвонковых дисках. Такие боли, связанные со скелетно-мышечными расстройствами без признаков поражения спинномозговых корешков и

серьезной патологии позвоночника, считают «неспецифическими» болями в спине (НБС). Выделение НБС в отдельную группу оправданно в большинстве случаев при первичном обращении пациента к врачу общей практики. Потенциально опасные причины возникновения боли в спине, связанные с серьезными заболеваниями позвоночника (первичные и метастатические опухоли позвоночника, переломы позвоночника при травме и остеопорозе, спондилоартриты и инфекционные его поражения (туберкулез, дисцит), а также заболеваниями органов грудной и брюшной полости, таза и забрюшинного пространства относят к «специфическим» болям в спине.

При болях в спине правильно проведенное клиническое обследование позволяет в большинстве случаев четко разделить больных со специфической и неспецифической болью. В первую очередь при опросе и осмотре больного с болями в спине врач должен помнить о «симптомах угрозы», наличие которых может указывать на возможность у больного серьезного, порой опасного для жизни заболевания.

К «симптомам угрозы», указывающим на возможность возникновения специфической боли в спине, относятся [1, 7, 9–11, 19]:

- начало стойкой боли в спине в возрасте до 15 лет и после 50 лет;
- немеханический характер боли (боли не уменьшаются в покое, в положении лежа, в определенных позах);
- связь боли с травмой;
- постепенное усиление болей;
- наличие онкологии в анамнезе;
- возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела;
- жалобы на длительную скованность по утрам;
- симптомы поражения спинного мозга и его корешков (параличи, тазовые нарушения, расстройства чувствительности);
- изменения в анализах мочи, крови.

При отсутствии «симптомов угрозы» во время первичного осмотра больной классифицируется как имеющий неспецифическую боль в спине, и ему назначают противовоспалительную терапию без дополнительных диагностических процедур. Согласно международным стандартам, при отсутствии у больного с болью в спине «симптомов угрозы» нет необходимости проводить лабораторно-инструментальное обследование, включая рентгенографию позвоночника или КТ- и МРТ-исследования [1, 7, 9, 19]. Важно помнить, что методы визуализации с высокой частотой выявляют дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике даже у пациентов без боли в спине. Так, по данным МРТ поясничного отдела позвоночника бессимптомные грыжи межпозвоночных дисков выявляются у лиц до 40 лет в 30–40% случаев, а у лиц старше 60 лет – в 100% [9, 21]. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, которые часто врачами диагностируются в виде «остеохондроза», могут считаться лишь предпосылкой для возникновения боли в спине, но не ее непосредственной причиной. Наличие у пациентов с НБС признаков дегенеративно-дистрофического поражения тканей позвоночника не коррелирует ни с характером боли, ни с ее интенсивностью, поэтому, несмотря на соблазн отнести рентгенологически выявляемые признаки остеохондроза позвоночника к причине возникновения боли, до сих пор не было получено убедительных доказательств такой связи. В современных отечественных и зарубежных методических рекомендациях по диагностике боли в спине рентгенологическое исследование не является компонентом первичного обследования [1, 11, 19].

Методы визуализации и консультации соответствующих специалистов рекомендуется назначать пациентам с болями в спине в неясных случаях, когда возникают подозрения на специфический характер боли, который может быть следствием опухолевого, воспалительного или травматического поражения позвоночника, инфекционных процессов, метаболических нарушений, заболеваний внутренних органов, повреждения мышц, поражения нервной системы и т. д.

Наличие лихорадки, локальной болезненности в паравертебральной области характерны для инфекционного поражения позвоночника. Его риск повышен у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, страдающих ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей. Причинами инфекционных осложнений могут быть недавно перенесенные инфекционные заболевания, туберкулез, саркоидоз, опоясывающий герпес, операции на позвоночнике, очаги в глубоких отделах мягких тканей. Лейкоцитоз может быть единственным лабораторным признаком, указывающим на дисцит или эпидуральный абсцесс.

Сохранение боли в покое и ночью, беспричинное снижение массы тела, наличие онкологического заболевания в анамнезе, а также возраст пациента старше 50 лет могут свидетельствовать о наличии первичной или метастатической опухоли позвоночника. Метастатическое поражение структур позвоночника встречается чаще, чем первичные опухоли. Метастазы в позвоночник обнаруживаются у 70%

пациентов с первичными опухолями. Среди опухолей, которые наиболее часто метастазируют в структуры позвоночника, – опухоли молочных желез, легких, предстательной железы, почек, лимфома, меланома и опухоли желудочно-кишечного тракта. Боль в спине, которая будит пациента ночью, может также указывать на опухоль.

В половине всех случаев у пациентов с аневризмой брюшной аорты первым симптомом является боль в спине. Поэтому наличие пульсирующего объемного образования в области живота при пальпации – серьезный повод для проведения дополнительных диагностических процедур.

Компрессионный перелом позвоночника можно заподозрить при наличии травмы позвоночника, а также у лиц с остеопорозом вследствие возрастных нарушений кальциевого обмена. Остеопороз наиболее часто выявляется у женщин в постклимактерическом периоде, у лиц, принимающих глюкокортикоиды. Факторами риска также являются курение, прием алкоголя и сидячий образ жизни.

Наличие выраженной скованности в спине, особенно по утрам, постепенное появление болей, усиление боли ночью может свидетельствовать о ревматическом заболевании.

Если же пациент жалуется на слабость в ногах, нарушение мочеиспускания и у него отмечаются снижение чувствительности в аногенитальной области и тазовые нарушения, следует заподозрить компрессию конского хвоста.

При осмотре пациента важно обращать внимание на возможные высыпания на кожных покровах, изменение позы, осанки, походки, объема движений в позвоночнике, тазобедренных суставах, на степень напряжения и болезненность мышц, локализацию миофасциальных триггерных точек. При этом слабо выраженная ортопедическая симптоматика при сильных болях может служить признаком серьезной сопутствующей патологии. Неврологическое обследование позволяет выявить повреждение корешков и структур спинного мозга.

При выявлении «симптомов угрозы» во время первичного осмотра необходимо проведение клинико-инструментального обследования и консультации соответствующих специалистов для подтверждения или опровержения предполагаемого диагноза. При подтверждении диагноза осуществляют лечение основного заболевания. При отсутствии данных за наличие какой-либо специфической патологии имеющаяся у больного боль в спине классифицируют как НБС и проводят эффективную противовоспалительную терапию. Как правило, НБС носят доброкачественный характер и связаны с «механической» причиной вследствие перегрузочного воздействия на связки, мышцы, межпозвоночные диски и суставы позвоночника.

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) НБС кодируются в рубрике М54 «Дорсалгия», боли в нижней части спины – в рубрике М.54.5 «Люмбалгия». Частота встречаемости НБС среди больных с жалобами на острую боль в спине составляет 85–90% [8, 9, 21].

Клинически НБС – это скелетно-мышечная боль, в которой традиционно выделяют мышечно-тонический (рефлекторный) болевой синдром, миофасциальный и артропатический болевой синдром [1, 8, 9, 21].

Мышечно-тонический болевой синдром возникает вследствие ноцицептивной импульсации, идущей от пораженных дисков, связок и суставов позвоночника при статической или динамической перегрузке. Более чем в половине случаев источником ноцицептивной импульсации являются дугоотростчатые (фасеточные) суставы, что подтверждается положительным эффектом блокад проекции этих суставов местными анестетиками. Ноцицепторы, содержащиеся в футлярах спинномозговых корешков, в твердой мозговой оболочке, задних и передних продольных связках, также могут участвовать в формировании боли. Вследствие ноцицептивной импульсации происходит рефлекторное напряжение мышц, которое вначале имеет защитный характер и иммобилизует пораженный сегмент. Однако в дальнейшем тонически напряженная мышца сама становится источником боли. При этом обнаруживаются участки кожной и мышечной гипералгезии, мышечное напряжение, ограничение движения в соответствующем сегменте позвоночника. При наклонах в передне-заднем или боковом направлениях болевые ощущения могут усиливаться. Облегчение боли отмечается в положении лежа на боку с согнутыми ногами в коленных и тазобедренных суставах.

Формирование миофасциального болевого синдрома (МФБС) происходит в условиях действия избыточной нагрузки на мышцы. При МФБС пальпируемая мышца ощущается спазмированной в виде тугого тяжа. В мышце обнаруживаются болезненные уплотнения (триггерные зоны), давление на которые вызывает локальную и отраженную боль.

Развитие МФБС во многом обусловлено сенситизацией (повышением возбудимости) ноцицепторов, локализованных в мышцах [2]. При сенситизации ноцицепторов нервное волокно становится более чувствительным к повреждающим стимулам, что клинически проявляется развитием мышечного напряжения и гипералгезии. Неврологические нарушения не характерны при данной патологии.

Лечение пациентов с НБС должно быть направлено в первую очередь на регресс болевой симптоматики, способствующей восстановлению активности пациента и снижению риска хронизации боли [1, 9, 11, 19]. Важным является активное вовлечение пациента в процесс лечения, убеждение его в доброкачественном течении его болезни, разъяснение ему причин возникновения заболевания и тактики лечения. Разъяснение больным с НБС причин возникновения их состояния, тактики лечебных мероприятий позитивно влияет на результаты лечения, снижает количество повторных обращений и вероятность хронизации заболевания.

В острый период необходимо ограничить физические нагрузки, следует избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в сидячем или лежачем положении. При НБС нет необходимости в соблюдении постельного режима. Небольшая физическая нагрузка не только не опасна, более того, – полезна, т. к. ранняя двигательная активность способствует улучшению трофики тканей и выздоровлению. Согласно рекомендациям, основанным на результатах многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, эффективными при лечении НБС являются [1, 8–11, 19]:

- Сохранение физической активности (уровень доказательности В); польза от сохранения постельного режима не доказана.
- Использование парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (уровень доказательности А).
- Использование центральных миорелаксантов (уровень доказательности В).

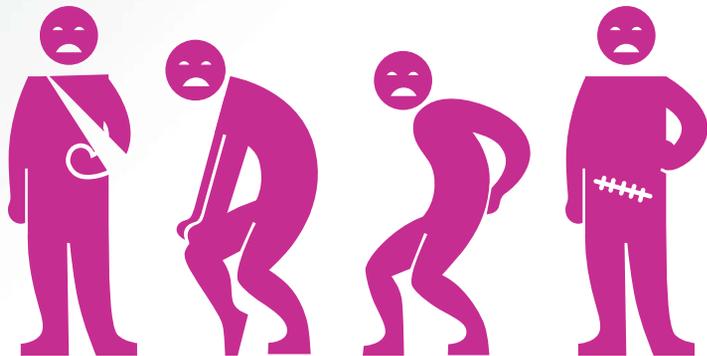
Острую болевую симптоматику у пациентов с неспецифической болью в спине рекомендуется купировать парацетамолом и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Сочетание анальгетического и противовоспалительного действия, доказанная эффективность, наличие различных лекарственных форм и дозировок, ценовая доступность определяют первоочередной выбор НПВП при назначении больным с неспецифической болью в спине. Анальгетические и противовоспалительные свойства НПВП обусловлены ослаблением синтеза простагландинов вследствие ингибирования активности циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС. Практически все НПВП, используемые в медицинской практике, апробированы при боли в спине и показали хороший обезболивающий эффект [4, 5]. Нет данных, свидетельствующих об анальгетических преимуществах какого-либо представителя группы НПВП при купировании НБС. Максимальный эффект НПВП достигается при их регулярном использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Оценка эффективности НПВП должна проводиться через 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата. Выбор НПВП должен основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска [4].

Среди класс-специфических осложнений, напрямую связанных с основным механизмом действия НПВП и возникающих наиболее часто, относятся поражение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), риск развития сердечно-сосудистых нарушений и функции почек [4, 5]. Проблема развития осложнений при назначении НПВП актуализируется у больных среднего и пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности), ЖКТ (наличие в анамнезе язвы и желудочно-кишечного кровотечения), а также хронической болезни почек. По данным исследования КОРОНА-2, проведенного в России и странах СНГ, количество пациентов с жалобами на скелетно-мышечную боль и имеющих коморбидные сердечно-сосудистые или желудочно-кишечные заболевания, на приеме у ревматологов составляло более 90%, у неврологов – 54,2%, у травматологов – 60,0%, у терапевтов – 34,3% [3].

Поэтому тактика лечения НПВП должна быть связана с безопасностью пациента и зависеть от возраста пациента, индивидуальной переносимости препарата пациентом и спектра сопутствующих заболеваний. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической

Ксефокам®

лорноксикам



Боль



В НОЛЬ!



Мощный¹ и быстрый⁶ НПВП для лечения болевого синдрома

- Сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
- Мощный анальгетический и противовоспалительный эффект^{1,5,7}
- Удобство применения (перорально, в/в, в/м)
- Высокий уровень безопасности, хорошая переносимость у различных групп пациентов^{3,4,5}



1. Norholt SE et al. Pain 67 (2-3), 335-343, 1996. 2. Skjodt NM, Davies NM, Clin Pharmacokinet, 1998 Jun; 34 (6): 421-8. 3. Петрова В.В., Осипова Н.А. и соавт. Анестезиология и реаниматология №5, 2005, 4. Homdrum EM et al, Eur Surg, 38 (5), 342-352, 2006. 5. Møller PL, Nørholt SE, Clin Drug Investig, 2008; 28 (12): 757-66. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 7. Pruss TP et al, Postgrad Med J, 1990; 66 (Suppl 4): 18-21. Рег. номера МЗ РФ: П №2 N014845/01, ЛС-000323, П N011189. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

Реклама

Информация для работников здравоохранения

Сокращенная информация по применению. Торговое название препарата: Ксефокам/Ксефокам рапид. МНН: Лорноксикам. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и в/м введения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения от слабой до умеренной степени интенсивности. Дополнительно (таб.): симптоматическая терапия ревматических заболеваний. Противопоказания: гиперчувствительность к лорноксикаму или одному из компонентов препарата; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или intolerance АСК и других НПВС; нарушения свертываемости крови, а также постоперационный период, сопряженный с риском кровотечения; период после проведения аортокоронарного шунтирования, эрозивно-язвенные и воспалительные изменения ЖКТ в стадии обострения, активное ЖКТ кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение; декомпенсированная сердечная недостаточность; печеночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповolemия или обезвоживание; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: 8-16 мг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии определяет врач. Ксефокам рапид: в первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 ч. Побочное действие: часто - тошнота, боль в животе, диспепсия, расстройство пищеварения, диарея, рвота, кратковременные головные боли слабой интенсивности, головокружение; нечасто - запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастриальной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; анорексия, изменения веса, нарушение сна, депрессия, конъюнктивит, головокружение, сердцебиение, тахикардия, отеки, повышение показателей тестов функции печени, сыпь, зуд, потливость, артралгии, недомогание. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания: у пациентов с головокружением и/или сонливостью во время лечения лорноксикамом следует воздерживаться от вождения автомобиля и управления техникой. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВС. При появлении признаков поражения печени следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу. Может изменять свойства тромбоцитов, но не заменяет ацетилсалициловую кислоту. Полная информация по применению содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.xefocam.ru, www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: июнь 2016



ассоциации, Российского кардиологического общества, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Ассоциации междисциплинарной медицины, Российской ассоциации паллиативной медицины, клинически выраженная ИБС, хроническая сердечная недостаточность \geq второго функционального класса (NYHA), острый и ранее перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сахарный диабет II типа с поражением органов-мишеней и систем должны рассматриваться как противопоказания для применения НПВП [4]. В этих случаях в качестве альтернативы НПВП могут быть использованы трамадол и флупиртин, обладающие доказанной эффективностью у больных с болями в спине [15, 20]. Вместе с тем основными средствами патогенетического лечения больных с НБС остаются НПВП.

Ксефокам (лорноксикам) относится к группе НПВП с выраженным анальгетическим действием. В основе механизма действия лорноксикама лежит угнетение синтеза простагландинов вследствие сбалансированного угнетения активности изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [13]. Угнетение активности ЦОГ не вызывает увеличения выработки лейкотриенов. Лорноксикам не обладает опиатоподобным действием на центральную нервную систему. Данный препарат существует в различных лекарственных формах: в виде парентеральных форм для внутримышечного и внутривенного введения, а также в виде таблеток, в т. ч. и в виде инновационной таблетированной формы Ксефокам Рапид, предназначенной для быстрого и эффективного лечения острой боли. Рекомендуемая доза для однократного приема Ксефокама составляет 8 мг, максимальная суточная – 16 мг (в 2 приема с интервалом 8–12 ч). Ксефокам Рапид

обеспечивает быстрое (в течение первых 30 мин) обезболивающее действие, сопоставимое по скорости развития с формами для внутримышечного введения. Эффективность обезболивающего действия лорноксикама доказано в нескольких хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследованиях у хирургических больных, при хронических ревматических заболеваниях, у больных с острой НБС [14, 16, 18, 22]. Кроме этого, высокая анальгетическая эффективность лорноксикама у больных с дорсалгиями по сравнению с диклофенаком, мелоксикамом и нимесулидом доказана в оригинальном российском рандомизированном исследовании [6].

Использование центральных миорелаксантов устраняет мышечное напряжение, способствует регрессу боли и восстановлению двигательной активности пациента с НБС [1, 7, 8, 9, 17]. В клинической практике при лечении таких больных используются в первую очередь толперизон, тизанидин и баклофен. Существуют также доказательства того, что комбинация НПВП и миорелаксантов у пациентов с НБС более эффективна, чем монотерапия этими препаратами. Эта комбинация позволяет сократить сроки лечения и уменьшить риск развития побочных эффектов НПВП за счет снижения продолжительности использования последних.

В комплексную терапию целесообразно также включать лечебную физкультуру, методы рефлексотерапии, мануальной терапии (постизометрическая релаксация), массаж. Как правило, такое сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения способствует ускорению выздоровления пациентов с НБС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.В., Аринина Е.Е., Арсеньев А.О. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для терапевтов и врачей общей практики. М.: ООО «КомплексСервис», 2008, 70 с.
2. Боль. Практическое руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011, 565 с.
3. Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*, 2013, (9): 95-100.
4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, (1): 4-23.
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168 с.
6. Ковальчук В.В., Ефимов М.А. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии (6 сут) различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями. *Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010, 110(1): 61-64.
7. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения больных с болью в спине. *Российский журнал боли*, 2014, (3-4): 3-6.
8. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи. Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2007. 172 с.
9. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. 2009. М.: ГЕОТАРМедиа. 356 с.
10. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and managing acute of low back pain in the primary care setting. *J. Gen. Intern Med.*, 2001, 16: 120-131.
11. Chou R, Huffman LH. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society/ American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 505-514.
12. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015 Aug 22, 386(9995): 743-800.
13. Hamza Yel-S, Aburahma MH. Design and in vitro Evaluation of novel sustained-release double-layer tablets of Lornoxicam: Utility of cyclodextrin and xanthan gum combination. *AAPS Pharm Sci Tech.*, 2009, 10: 1357-1366.
14. Kidd B, Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol*, 1996, 23(9): 1605-1611.
15. Li C, Ni J, Wang Z, Li M et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(12): 3523-30.
16. Rose P, Steinhilber C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clin Drug Investig*, 2004, 24(4): 227-236.
17. Ross E. Back pain. In: Current diagnosis and treatment of pain. Eds.von Roenn JH, Paice JA, Preodor ME. Large Medical Books. McGraw-Hill, 2006, p. 172-208
18. Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I et al. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyrone. *J Clin Anesth.*, 2008, 20(2): 103-108.
19. Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute non-specific low back pain in primary care. *Eur. Spine J*, 2006, 15(suppl. 2): 169-191.
20. Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin*, 2012 Oct, 28(10): 1617-34.
21. Waddell G. The Back Pain Revolution. 2nd ed. 2004. Elsevier Edinburgh. P.2 21-239.
22. Yakhno N, Guekht A, Skoromets A et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(5): 267-277.

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

Постинсультная спастичность в значительной степени ограничивает двигательные возможности пациентов, затрудняет уход за больными, способствует формированию болевых синдромов. В статье приведены современные представления о патогенезе церебральной спастичности, обсуждаются основные лечебно-реабилитационные мероприятия. Подробно рассматривается возможность использования ботулинического токсина типа А для коррекции повышенного мышечного тонуса у пациентов, перенесших инсульт.

Ключевые слова: *постинсультная спастичность, патогенез, лечение, ботулинотерапия.*

O.E. ZINOVYEVA, MD, Prof., V.A. GOLOVACHEVA, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
QUESTIONS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF POST-STROKE SPASTICITY

Post-stroke spasticity considerably limits the ability to move for patients, hinders nursing, and contributes to the formation of pain syndromes. The article tells about the current understanding of the pathogenesis of cerebral spasticity, and discusses baseline treatment and rehabilitation activities. Administration of botulinum toxin type A for managing increased muscle tone in patients with stroke is considered in detail.

Keywords: *post-stroke spasticity, pathogenesis, treatment, botulinum therapy.*

Спастичность, определяемая как скорость-зависимое увеличение сопротивления мышцы при ее пассивном растяжении, является одним из наиболее распространенных двигательных дефектов у пациентов, перенесших инсульт. В течение первого года после инсульта частота встречаемости спастичности составляет от 17 до 43% [1, 2]. Как правило, спастичность сопровождается развитием пареза в соответствующих мышцах, однако строгой взаимосвязи между выраженностью указанных симптомов нет, что делает необходимым отдельно оценивать степень пареза и спастичности, а также их вклад в развитие двигательных нарушений [3]. Восстановление утраченных двигательных функций максимально в течение первых 2–3 мес. с момента инсульта, затем темпы восстановления значительно снижаются [4]. В дальнейшем возможно нарастание спастичности в пораженных конечностях. У перенесших инсульт пациентов спастичность выявлялась через 3 мес. в 19%, а через 12 мес. – в 21–39% случаев, при этом только в руке – в 15%, только в ноге – в 18%, одновременно в руке и ноге – в 67% случаев [5].

Классическим клиническим вариантом спастического пареза после инсульта является гемипарез с формированием позы Вернике – Манна: плечо приведено к туловищу, предплечье согнуто, кисть пронирована и согнута, бедро и голень разогнуты, стопа – в положении подошвенного сгибания. Из-за «удлинения» ноги больной вынужден при ходьбе заносить ее через сторону, описывая полукруг. Данные изменения возникают вследствие повышения тонуса преимущественно в антигравитационных группах мышц. Однако в ряде случаев наблюдаются другие варианты распределения повышенного мышечного тонуса, например гиперпронация предплечья с разгибанием пальцев, причудливые установки кисти и пальцев, повышение тонуса в мышцах-сгибате-

лях ноги, гиперсупинация предплечья и разгибателей кисти [6].

Вопросы патогенеза постинсультной спастичности (ПС) остаются до конца неизученными. Известно, что данный симптомокомплекс является следствием ряда структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе и на уровне периферического нейромоторного аппарата. Так, при спастичности наряду с активацией корковых зон, участвующих в организации движения и экстрапирамидных путей ствола головного мозга, возникает структурно-функциональная реорганизация сегментарного аппарата спинного мозга [7, 8]. Вследствие нарушения мозгового кровообращения и формирования дефекта вещества головного мозга меняется функциональная активность коры как с пораженной, так и с клинически интактной стороны, происходит формирование новых нейрональных связей, расширяется зона представленности пораженной части тела в моторной и сенсорной коре, при этом возникает дисбаланс между внутрикоровым возбуждением и торможением в сторону преобладания возбуждения [9].

Спастичность не является результатом поражения какой-либо одной нисходящей двигательной системы или дисфункцией одного нейрохимического механизма. Как правило, она возникает вследствие снижения активности нескольких спинальных ингибиторных систем, а также в результате повышения возбудимости некоторых сегментарных образований

В ответ на указанные изменения происходит активация экстрапирамидных путей ствола головного мозга, которые начинают генерировать спонтанную активность, не связанную с моторной активностью коры [7, 9].

Основными возбуждающими медиаторами нервной системы, участвующими в регуляции мышечного тонуса, являются глутамат и аспартат, воздействующие на N-метил-D-аспартат (NMDA) и другие типы рецепторов. Основным тормозным нейротрансмиттером является гамма-аминомасляная кислота. В спинном мозге ГАМК выполняет функции ингибиторного трансммиттера как на пресинаптических, так и на постсинаптических рецепторах, располагающихся на мембранах мотонейронов и интернейронов. Пресинаптическое торможение, опосредуемое ГАМК-А и ГАМК-В рецепторами, приводит к уменьшению притока афферентных импульсов к мотонейронам и интернейронам. Постсинаптическое торможение через активацию постсинаптических ГАМК-А-рецепторов снижает активность как мотонейронов, так и интернейронов, а через активацию ГАМК-В-рецепторов – только активность интернейронов [10]. Установлено, что приблизительно 25% спинальных пресинаптических терминалей являются глицинергическими. На уровне сегментарного аппарата спинного мозга глицин является медиатором рекуррентного и реципрокного торможения. Наряду с этим, глицин может потенцировать действие возбуждающих аминокислот, выполняя функцию нейромодулятора в сложном комплексе глутаматных рецепторов [11]. Определенную роль в реализации нарушений мышечного тонуса играют также серотонинергические и норадренергические системы ствола головного мозга, которые могут оказывать как возбуждающее, так и тормозное влияние на уровне спинальных нейрональных сетей [10].

Нарушение нейронального контроля скелетных мышц приводит к трансформации их белковой структуры, прежде всего миозинового фенотипа, а также к изменению свойств окружающих мягких тканей (сухожилий и капсул суставов). В результате в мышце значительно увеличивается доля «быстрых», но легко утомляемых волокон, а ретракция сухожилий приводит к формированию контрактур

Известно, что спастичность не является результатом поражения какой-либо одной нисходящей двигательной системы или дисфункцией одного нейрхимического механизма. Как правило, она возникает вследствие снижения активности нескольких спинальных ингибиторных систем, а также в результате повышения возбудимости некоторых сегментарных образований. В литературе обсуждается функциональное состояние «сегментарных сетей» спинного мозга и их роль в регуляции мышечного тонуса. Образуются новые контакты между нейронами спинного мозга и нисходящими путями головного мозга, что сопровождается повышением рефлекторной возбудимости на сегментарном уровне и формированием «динамических» феноменов спастичности в виде клонусов и синкинезий [12].

Одним из методов оценки функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга является изучение параметров Н-рефлекса, представляющего рефлекторный ответ мышцы на раздражение чувствительных волокон периферического нерва. Установлено, что при спастичности зона вызывания Н-рефлекса значительно расширяется [13]. Вклад рефлекторной возбудимости в увеличение мышечного тонуса достигает максимума между 1 и 3 мес. после перенесенного инсульта. После 3 мес. структурные изменения скелетных мышц усиливают сопротивление, возникающее в мышце при ее растяжении, что, как предполагается, является ведущим механизмом усиления спастичности [8, 13]. Нарушение нейронального контроля скелетных мышц приводит к трансформации их белковой структуры, прежде всего миозинового фенотипа, а также к изменению свойств окружающих мягких тканей (сухожилий и капсул суставов). В результате в мышце значительно увеличивается доля «быстрых», но легко утомляемых волокон, а ретракция сухожилий приводит к формированию контрактур [3, 14].

У пациентов с мышечными контрактурами после церебрального инсульта не выявлено связи между увеличенным пассивным сопротивлением растяжению и рефлексом растяжения. Таким образом, увеличение пассивного сопротивления за счет изменения структуры мышц вносит больший вклад в развитие контрактуры, нежели рефлекторная гипервозбудимость. В основе увеличения пассивного сопротивления растяжению могут быть изменения структуры мышечных волокон и/или организации экстрацеллюлярного матрикса, представленного различными белками (коллагены, эластин, фибронектин) [15].

Спастичность различных групп мышц неоднозначно влияет на функциональную активность пациента. Например, спастичность четырехглавой мышцы бедра в условиях пареза может способствовать поддержанию вертикальной позы за счет сохранения опорной функции ноги. В то же время спастичность мышц кисти всегда ограничивает ее функциональные возможности. В целом постинсультная спастичность оказывает негативное влияние на двигательную активность пациента. Помимо непосредственного ухудшения двигательных функций, спастичность может способствовать развитию постинсультного болевого синдрома в области плеча, распространенность которого варьирует от 16% в раннем восстановительном периоде до 36% в позднем восстановительном периоде [16].

Клинически спастичность выявляется при исследовании пассивных движений в конечности как повышенное сопротивление мышцы в ответ на ее быстрое растяжение. Влияние ПС на качество жизни пациента исследуется индивидуально по нескольким параметрам. Прежде всего, определяется степень спастичности в покое, для чего используется модифицированная шкала Эшуорта, недостатком которой является высокая доля субъективности при оценке врачом параметров спастичности. Кроме того, оценивается функциональное состояние конечности при движениях, а также наличие сопутствующих спастичности симптомов, таких как боли, патологиче-

ские синкинезии. Клиническая симптоматика при ПС должна оцениваться как врачом, так и пациентом, а также лицами, ухаживающими за больным. С учетом всех перечисленных факторов разрабатывается план лечебно-реабилитационных мероприятий для конкретного пациента. Лечение мышечной спастичности требует комплексного и этапного подхода, являясь в настоящее время мультидисциплинарной проблемой. Задачами нейрореабилитации при ПС являются: улучшение двигательных функций, уменьшение болезненных мышечных спазмов, облегчение ухода за пациентом, устранение косметического дефекта.

Помимо непосредственного ухудшения двигательных функций, спастичность может способствовать развитию постинсультного болевого синдрома в области плеча, распространенность которого варьирует от 16% в раннем восстановительном периоде до 36% в позднем восстановительном периоде

Спектр лечебных мероприятий при постинсультной спастичности велик, однако эффективность их порой недостаточна. Возможно, это связано с поздним началом лечения, после развития структурных изменений скелетных мышц, поддерживающих и усугубляющих спастич-

ность. Однако необходимо учитывать и то, что повышенный мышечный тонус нередко облегчает стояние и ходьбу у больных, перенесших инсульт, при этом пациенты со значительно выраженным гемипарезом могут достигать существенной функциональной независимости. Чем меньше степень пареза в конечности, тем больше вероятность, что адекватная терапия спастичности улучшит двигательные функции.

Такие методы, как лечебная гимнастика и физиотерапия, наиболее эффективны в раннюю фазу возникновения спастичности и направлены на активацию естественных процессов восстановления [17]. Широко используется лечение положением, тепловые процедуры, ультразвук, фонофорез, чрескожная электростимуляция нервов, транскраниальная магнитная стимуляция, применение ортопедических аппаратов. К сожалению, положительный эффект нелекарственных методов носит непродолжительный характер. С целью уменьшения спастичности и улучшения функции пораженных конечностей возможно использование аппаратов электростимуляции для постоянного применения. В настоящее время в клинической практике используются приборы для электростимуляции во время ходьбы, способствующие улучшению трофики мышц, коррекции мышечного тонуса, восстановлению двигательного стереотипа [18]. Популярная в нашей стране иглорефлексотерапия не доказала своей эффективности в контролируемых исследованиях [19].



Ботокс®
Комплекс ботулинического токсина типа А-гемагглютинин
Направленное Сенсомоторное Действие

**Свобода движения
Жизнь без боли
Уверенность в результате**



Облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрени), при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости



Дисфункция мочевого пузыря (недержание мочи) у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субдурального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза



Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, вызываемым позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинэргической терапии



Цервикальная дистония (спастическая кривошея)



Фокальная спастичность запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт



Фокальная спастичность голенистопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт



Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу коноска стопы вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом

1994
Гемифациальный спазм

1994
Блефароспазм

1994
Цервикальная дистония

1999
ДЦП

2009
Постинсультная спастичность запястья и кисти

2012
Хроническая мигрень

2012
Нейрогенная гиперактивность детрузора

2013
Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря

2015
Постинсультная спастичность голенистопа

Ботокс® – П/Н 011936/01, Аллерган Фармасьютикалз Айрланд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холдинговый 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



В лечении спастичности используются лекарственные препараты, модифицирующие супраспинальные и/или спинальные ингибиторные влияния на тонический рефлекс, или собственно рефлекторный путь. Наиболее широко используются миорелаксанты – тизанидин, баклофен, диазепам, толперизон. Их лечебный эффект обусловлен тормозным воздействием на спинальные интернейроны и стволовые центры, участвующие в регуляции мышечного тонуса. К побочным действиям миорелаксантов центрального действия относится седативный и гипотензивный эффект, нередко ограничивающий применение данных препаратов в клинической практике [20–22].

Задачами нейрореабилитации при постинсультной спастичности являются: улучшение двигательных функций, уменьшение болезненных мышечных спазмов, облегчение ухода за пациентом, устранение косметического дефекта

В случаях когда мышечный спазм носит преимущественно локальный характер, более оправданно использование ботулинического токсина, доказавшего свою эффективность в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [23–25]. Наиболее хорошо изученным препаратом этой группы является Ботокс. Его действие при внутримышечном введении вызвано блокированием нервно-мышечной передачи, обусловленным подавлением высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель. В России применяется ботулотоксин типа А, блокирующий транспортный белок ацетилхолина SNAP 25. Выделение трофических факторов в пресинаптическом окончании при этом не нарушается, и не возникает атрофии мышцы даже после повторных инъекций препарата. При использовании ботулотоксина в случаях с умеренной спастичностью отмечается снижение мышечного тонуса и увеличение объема движений в паретичной конечности [26]. Проведенные исследования показали, что ботулотоксин типа А (Ботокс) блокирует высвобождение нейромедиаторов, таких как глутамат и субстанция Р, что объясняет анальгетический эффект препарата, который нередко развивается раньше, чем миорелаксирующий. В настоящее время установлено, что действие ботулотоксина не ограничивается локальной миорелаксацией. Ботулинический токсин оказывает воздействие на терминали чувствительных волокон различных модальностей, способствуя уменьшению афферентного потока к спинному мозгу, что приводит к снижению возбудимости спинальных интернейронов. Ботулотоксин не оказывает прямого нейрорхимического воздействия на структуры ЦНС, т. к. не проникает через гематоэнцефалический барьер. Эффект от введения ботулинического токсина типа А сохраняется в среднем 2–6 мес. [27]. Определены оптимальные дозировки ботулотоксина для различных мышц, формирующих спастический симптомокомплекс.

Анализ проведенных контролируемых исследований свидетельствует об эффективности ботулотоксина типа А (Ботокса) в комплексной терапии постинсультной спастичности верхней и нижней конечности. По мнению большинства авторов, наибольшая эффективность препарата отмечается при его использовании в ранние сроки реабилитации (до 3 мес.) после церебрального инсульта с целью предупреждения развития спастичности. Анализ результатов лечения показал, что оптимальным является использование ботулинотерапии в комплексе реабилитационных мероприятий, обеспечивающих восстановление навыков самообслуживания и препятствующих развитию контрактур [28–30].

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного проспективного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с открытой фазой BEST (Botox Economic Spasticity Trial) [31]. В исследование было включено 273 пациента с постинсультной спастичностью в руке и/или в ноге. Период наблюдения составил 52 нед., из них 22–34 нед. продолжалась двойная слепая фаза лечения, затем следовала открытая фаза. В течение двойной слепой стадии исследования пациенты после рандомизации получали либо ботулотоксин типа А, либо плацебо в сочетании со стандартным лечением. В дальнейшем, в период открытой фазы исследования, все пациенты могли получать ботулотоксин типа А. Количество больных, у которых отмечалось уменьшение спастичности в сочетании с увеличением объема пассивных движений в пораженных конечностях, было достоверно выше в группе ботулинотерапии. Установлено также, что в группе пациентов, получавших ботулинический токсин типа А, достоверно чаще, чем в группе плацебо, отмечалось восстановление основных навыков самообслуживания (умывание, одевание, прием пищи и т. п.). Вероятность восстановления важнейших повседневных навыков

В настоящее время установлено, что действие ботулотоксина не ограничивается локальной миорелаксацией. Ботулинический токсин оказывает воздействие на терминали чувствительных волокон различных модальностей, способствуя уменьшению афферентного потока к спинному мозгу, что приводит к снижению возбудимости спинальных интернейронов

была обратно пропорциональна времени, прошедшему от момента развития инсульта. В то же время результаты исследования показали, что даже отсроченная ботулинотерапия может повысить эффективность лечения. В целом результаты исследования BEST подтвердили эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А у пациентов с постинсультной спастичностью. Частота возникновения нежелательных эффектов (локальная мышечная слабость, болезненность мышц) уменьшалась при повторных введениях Ботокса.

На сегодняшний день при неэффективности вышеперечисленных методов лечения спастичности используются хирургические методы коррекции с целью уменьшения афферентных сигналов к ЦНС, эфферентных сигналов к скелетным мышцам, а также устранения мышечных

В случаях когда мышечный спазм носит преимущественно локальный характер, более оправданно использование ботулинического токсина, доказавшего свою эффективность в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях

контрактур. Оперативное вмешательство возможно на разных уровнях – головном мозге, спинном мозге, периферических нервах и мышцах. У пациентов с ПС хирургическое лечение проводится редко, однако при развитии

контрактур оперативное вмешательство на мышцах или сухожилиях нередко является единственным методом коррекции спастичности [32].

Установлено, что наиболее резистентен к лечению биомеханический компонент спастичности, поэтому вопрос о назначении специальной антиспастической терапии, в т. ч. ботулинотерапии, должен быть решен как можно раньше, до развития выраженных структурно-функциональных изменений скелетных мышц. Многочисленные контролируемые исследования доказали целесообразность применения ботулинического токсина типа А в комплексной терапии постинсультной спастичности. Использование ботулотоксина в сочетании с нелекарственными методами лечения, такими как лечебная гимнастика, массаж, электромиостимуляция, значительно повышает эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных, перенесших инсульт.



ЛИТЕРАТУРА

- Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. *Stroke*, 2012, 43(1): 3132-3136.
- Ryu J, Lee J, Lee S et al. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients. *Top Stroke Rehabil*, 2010, 17: 380-8.
- O'Dwyer N.J., Ada L., Neilson P.D. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain*, 1996, 119: 1737-1749.
- Pantano P, Formisano R, Ricci M et al. Motor recovery after stroke. Morphological and functional brain alterations. *Brain*, 1996, 119: 1849-1857.
- Sommerfeld D, Eek E, Svensson A. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*, 2004, 35: 134-9.
- Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. Спастичность как проблема двигательной реабилитации: роль миорелаксантов. *Неврология и ревматология*, 2014, 1: 56-59.
- Blicher JU, Jakobsen J, Andersen G et al. Cortical excitability in chronic stroke and modulation by training: a TMS study. *Neurorehabil. Neural Repair.*, 2009, 23: 486-493.
- Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*, 2005, 31: 535-551.
- Lotze M, Markert J, Sauseng P et al. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J. Neuroscience*, 2006, 26: 6096-6102.
- Завалишин И.А., Бархатова В.П. Спастичность. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 1997, 97(3): 68-70.
- Клюшников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Спастический синдром в неврологии. Возможности толперизона (Мидокалма) в терапии спастических проявлений нейроваскулярных синдромов. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2009, 3: 39-44.
- Milanov I. Clinical and neurophysiological correlations of spasticity. *Funct Neurol*, 1999, 14: 193-201.
- Huang CY, Wang CH, Hwang IS. Characterization of the mechanical and neural components of spastic hypertonia with modified H reflex. *J Electromyogr Kinesiol.*, 2006, 16: 384-391.
- Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Яхно Н.Н., и др. Изменения скелетных мышц при постинсультной спастичности. *Неврологический журнал*, 2011, 4: 19-26.
- Chardon MK, Suresh NL, Rymer WZ. An evaluation of passive properties of spastic muscles in hemiparetic stroke survivors. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 2010: 2993-2996.
- Ситнова М.А., Есин О.Р., Ресин Р.Г. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения. *Практическая медицина*, 2014, 2: 53-57.
- Matsumoto S, Kawahira K, Etoh S et al. Short-term effects of thermotherapy for spasticity on tibial nerve F-waves in post-stroke patients. *Int. J. Biometeorol.*, 2006, 50(4): 243-250.
- Thrasher TA, Popovic MR. Functional electrical stimulation of walking: function, exercise and rehabilitation. *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2008, 51: 452-460.
- Fink M, Rollnik JD, Bijak M et al. Needle acupuncture in chronic poststroke leg spasticity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004, 85(4): 667-672.
- Mohammad Y, Zahra G, Hanieh M et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iranian journal of neurology*, 2013, 12(2): 47-50.
- Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs. *European journal of physiology and rehabilitation medicine*, 2010, 46(3): 401-410.
- Yazdchi M, Ghasemi Z, Moshayedi H et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iranian journal of neurology*, 2013, 12(2): 47-50.
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology*, 1995, 45: 712-717.
- Rashear AB, Gordon MF, Elovic E et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347: 395-400.
- Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV et al. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007, 78: 845-848.
- Cardoso E, Pedreira G, Prazeres A et al. Does botulinum toxin improve the function of the patient with spasticity after stroke? *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2007, 65(3-A): 592-595.
- Парфенов В.А. Применение ботулинического токсина при постинсультной спастичности. *Клиническая геронтология*, 2001, 7(3-4): 46-49.
- Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of Botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*, 2000, 31: 2402-2406.
- Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxin. *Turk J Med Rehab*, 2007, 53(Suppl 2): 6-12.
- Хаткова С.Е. Использование ботулотоксина (ботокс) при лечении больных с постинсультной спастичностью. *Журн. неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова*, 2009, 109(6): 87-90.
- Ward AB, Wissel J, Borg J et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: The Botox Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med*, 2014, 46: 504-513.
- Barnes MR. Management of spasticity. *Age and Ageing*, 1998, 27: 239-245.

И.А. ШУКИН, к.м.н., А.В. ЛЕБЕДЕВА, д.м.н., профессор, М.С. ФИДЛЕР

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

ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

В статье рассмотрены основные вопросы клиники, диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Приведены результаты наблюдательной программы «Тиоцетам при очаговых неврологических, умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройствах, сопровождающих хроническое органическое заболевание центральной нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию». Показано, что Тиоцетам оказывает благоприятное влияние в отношении умеренных когнитивных расстройств, астенических расстройств, легких и умеренных эмоциональных нарушений в исследуемой популяции.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, астения, когнитивное расстройство, эмоциональные нарушения, пирацетам, тиотриазолин, Тиоцетам.

I.A. SCHUKIN, PhD in medicine, A.V. LEBEDEVA, MD, Prof., M.S. FIDLER

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES: PATHOGENETIC MANAGEMENT

The article considers the key issues of the clinical pattern, diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. The results of the observation program “Thiocetam for focal neurological, mild cognitive, asthenic and emotional disorders accompanying chronic organic disease of the central nervous system - discirculatory encephalopathy.” The article demonstrates that Thiocetam has a beneficial effect against mild cognitive impairment, asthenic disorders, light and moderate emotional disorders in the studied population.

Keywords: chronic cerebral ischemia, asthenia, cognitive impairment, emotional disorders, piracetam, thiotriazoline, Thiocetam.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре всех цереброваскулярных заболеваний ведущее место занимают хронические формы нарушений мозгового кровообращения. Так, по данным отдела статистики Департамента здравоохранения, в Москве ежегодно регистрируется в среднем от 35 до 40 тыс. новых инсультов, в то время как пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями зарегистрировано порядка 800 тыс. [1].

До настоящего времени остаются открытыми вопросы диагностики и терминологии хронических цереброваскулярных заболеваний. Кроме того, существенно различаются, но не противоречат друг другу отечественные и зарубежные подходы к диагностике и лечению данной группы заболеваний. Несмотря на присутствие в МКБ-10 термина «хроническая ишемия головного мозга», найти зарубежные публикации, посвященные данному состоянию, практически не представляется возможным, как правило, все ограничивается рассмотрением проблемы когнитивных расстройств. Синдромологическое многообразие клинической картины хронических цереброваскулярных заболеваний никак не может быть ограничено лишь когнитивными расстройствами того или иного генеза. Поэтому представляется наиболее целесообразным использование диагноза «дисциркуляторная энцефалопатия» как понятия, объединяющего все клинические и

морфологические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний. Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» предложен Г.А. Максудовым и В.М. Коганом в 1958 г., авторы указывают, что морфологически – это множественное мелкоочаговое поражение вещества головного мозга сосудистого генеза. Клинически дисциркуляторная энцефалопатия – это состояние, проявляющееся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения. Среди состояний, наиболее близких по клинической картине, в МКБ-10 упоминаются «церебральный атеросклероз», «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», «гипертензивная энцефалопатия», «другие уточненные поражения сосудов мозга», в т. ч. «ишемия мозга (хроническая)», «цереброваскулярная болезнь неуточненная».

Патофизиология хронических цереброваскулярных заболеваний, как правило, базируется на двух взаимосвязанных процессах – ухудшении кровоснабжения мозга и прогрессировании нейродегенерации. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга обычно возникают, если приток крови к мозгу снижается ниже порога 45–30 мл/100 г/мин. При постоянном поступлении крови в мозг в пределах 35–20 мл/100 г/мин развивается дисциркуляторная энцефалопатия. Критическим признается регионарный кровоток в мозге в пределах 19 мл/100 г/мин (функциональный порог кровоснабже-

ния мозга), при котором уже оказываются нарушенными функции соответствующих участков мозга. Последующее снижение кровотока приводит к необратимым инфарктным изменениям [2]. В последующем включаются универсальные механизмы гибели нейронов, такие как эксайто-токсичность, апоптоз и оксидантный стресс. Процессы нейродегенерации наиболее изучены на модели болезни Альцгеймера и включают в себя ферментативное расщепление регуляторного белка предшественника амилоида с формированием типичных амилоидных бляшек и внутриклеточное накопление тау-клубков, образующихся при гиперфосфорилировании тау-белков, стабилизирующих структуру микротрубочек [3].

Клинически в развитии дисциркуляторной энцефалопатии выделяют три стадии: на I стадии доминируют субъективные расстройства в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, головокружения чаще несистемного характера, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна. На II стадии симптомы сходны с таковыми при I стадии, в то же время нарастает частота нарушений памяти, снижения трудоспособности, усугубляется головокружение, неустойчивость при ходьбе, астенический синдром, появляется невыраженная очаговая неврологическая симптоматика. На III стадии на первый план выступают когнитивные расстройства, зачастую достигая уровня деменции, и очаговая неврологическая симптоматика. С точки зрения синдромологического подхода представляется целесообразным при постановке диагноза хронической цереброваскулярной болезни или хронической ишемии головного мозга выделять тот синдром, который является ведущим у каждого конкретного пациента, что в первую очередь позволит оптимизировать подход к терапии. Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются: когнитивные нарушения, астенический синдром, те или иные разновидности головокружения, что требует проведения особого дифференциального диагноза, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит.

Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются когнитивные нарушения, астенический синдром, головокружение, расстройства сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний в первую очередь должно включать коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, назначение препаратов, направленных на улучшение реологических свойств крови и т. д., с другой стороны, залогом успеха является эффективная коррекция ведущих клинических синдромов – когнитивных расстройств, астении, головокружения,

нарушений сна, эмоциональных нарушений. Только такой подход способен обеспечить достойное качество жизни пациента и повысить приверженность лечению. Кроме этого, не стоит забывать о немедикаментозных подходах, таких как изменение образа жизни, достаточная физическая активность, тренировка когнитивной сферы и т. д.

В настоящее время количество препаратов, обладающих той или иной нейротропной активностью, колоссально, что, естественно, ставит специалиста перед проблемой выбора. При этом разобраться в этом массиве бывает достаточно сложно. У препаратов с высокой доказательной базой, например антагонистов NMDA-рецепторов или антихолинэстеразных препаратов, спектр показаний существенно лимитирован. Еще больше средств, активно используемых в клинической практике, эффективность, а зачастую и безопасность которых недостаточно изучены. Кроме того, назначение комбинаций ноотропных препаратов нередко вызывает ряд вопросов: широко практикуется одновременное использование 3, 4 и более препаратов с похожими показаниями, наряду с базовой терапией, что приводит к очевидной полипрагмазии. Оценить эффективность лечения в этом случае не представляется возможным. Оптимальным в лечении дисциркуляторной энцефалопатии представляется применение лекарственного препарата, способного воздействовать сразу на несколько клинических синдромов. Такого эффекта возможно достичь, используя комбинированные препараты с доказанной эффективностью. Одним из них является препарат Тиоцетам, который выпускается в двух формах: Тиоцетам, ампулы 5 мл №10 (25 мг Тиотриазолина + 100 мг Пирацетама в 1 мл); Тиоцетам, таблетки №60 (50 мг Тиотриазолина + 200 мг Пирацетама)

Пирацетам – производное тормозного нейротрансмиттера – гамма-аминомасляной кислоты (GABA). Пирацетам – первый ноотропный препарат, появившийся на рынке в 1971 г. Несмотря на структурное сходство с GABA, пирацетам не обладает эффектами, характерными для данного нейротрансмиттера. В ряде исследований было выявлено, что молекулы пирацетама способны образовывать подвижные связи с головками фосфолипидов мембран [4, 5], приводя к функциональной перестройке мембраны клетки, а также изменению ее проницаемости. В одном из экспериментальных исследований было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран нейронов в условиях церебральной ишемии [6], в другом исследовании выявлена способность пирацетама уменьшать дезорганизацию фосфолипидов мембран, обусловленную влиянием бета-амилоида [7]. В исследовании влияния пирацетама у пациентов с болезнью Альцгеймера также было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран [8]. Кроме того, пирацетам улучшал способность животных к запоминанию, при этом такой эффект наблюдался только у старых крыс [6]. В исследовании Мюллера и коллег было показано, что пирацетам улучшает пластичность мембран тромбоцитов, что оказывает существенное антиагрегантное действие [9]. Помимо влияния на мембраны клеток, пирацетам также оказывает влияние на нейротрансмиссию, в частности на холинерги-

ческую, серотонинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую передачу. При этом данные эффекты реализуются за счет способности пирацетама увеличивать количество постсинаптических рецепторов либо за счет модифицирования их работы [10–13]. Как раз влияние пирацетама на работу холинергических и глутаматергических систем и приводит к улучшению когнитивных функций. В эксперименте показано, что пирацетам изменяет уровни ацетилхолина в нейронах гиппокампа и увеличивает количество м-холинорецепторов в лобной коре старых крыс на 40%, при этом у молодых животных такого влияния не выявлено [14]. Также экспериментальное лечение пирацетамом в течение 14 дней старых лабораторных животных приводило к увеличению количества NMDA-рецепторов на 20% [15]. Кроме вышеописанных, в целом ряде работ выявлено благоприятное влияние пирацетама на нейропротекцию, нейропластичность и выраженное антиэпилептическое действие [16–18]. Особого внимания заслуживают сосудистые эффекты пирацетама, в частности снижение агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов, вазодилатирующее действие и стимуляция синтеза простаглицина [19, 20]. Также выявлено, что даже однократный прием пирацетама в дозе от 3,2 до 9,6 г приводит к выраженному снижению уровня фибриногена плазмы и фактора Виллебранда на 40% [21]. Кроме того, показано, что пирацетам увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральной ишемией [21, 22]. Положительное влияние пирацетама на когнитивные функции доказано в целом ряде метаанализов, включивших около 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [23].

Базируясь на современных представлениях о патогенезе ишемических нарушений (дискоординация в цикле Кребса, активация анаэробного гликолиза, иницирование реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетение активности антиоксидантных ферментов), был создан оригинальный препарат Тиотриазолин (морфолиний 3-метил-1,2,3-триазаолин-5 тиаоацетат). Препарат быстро занял достойное место среди метаболических средств с выраженным антиоксидантным действием. Как представитель группы метаболических препаратов, благодаря наличию в химической структуре серы, триазолового кольца и метильной группы, Тиотриазолин имеет широкий спектр фармакологической активности, что является особенно важным для клинической фармакологии. Тиотриазолин проявляет антиоксидантную, противоишемическую, мембраностабилизирующую, антиаритмическую, иммуномоделирующую, противовоспалительную, гепатопротекторную, кардиопротекторную, нейропротекторную активность.

Тиотриазолин вошел в состав комплексного препарата Тиоцетам, который улучшает общее состояние больных с цереброваскулярной болезнью, перенесенным инсультом, положительно влияет на мнестические функции, двигательную активность, церебральную гемодинамику, снижает уровень депрессии, беспокойства, нормализует показатели нуклеинового обмена.

В ходе изучения механизма действия тиотриазолина в период с 1983 по 2005 г. было установлено, что в основе

эффективности препарата лежит его способность снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, увеличивать внутриклеточный запас АТФ (за счет сохранения окислительной продукции энергии на трикарбовоном участке и влияния на активацию дикарбовонового участка), стабилизировать метаболизм клетки [24].

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний включает прежде всего коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, и использование препаратов, улучшающих реологические свойства крови

В условиях экспериментального моделирования *in vitro* подтвержден ряд важных свойств тиотриазолина: низкая токсичность, высокая цитопротективная активность независимо от типа клеток (кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны и др.), модулирующее действие при условиях нормы и развития патологии, что является отображением универсальности механизма действия препарата [25].

В условиях ишемического повреждения тканей тиотриазолин нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, нормализует активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышает соотношение НАД/НАДН и активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината. Одновременно он уменьшает гиперпродукцию лактата, снижает явления некомпенсированного ацидоза и его прооксидантного действия. Интенсификация тиотриазолином окислительного углеводного метаболизма приводит к повышению содержимого АТФ на фоне увеличенного запаса АДФ и, что принципиально важно, к снижению уровня АМФ [26].

Тиотриазолин при развитии ишемии, во-первых, содействует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малатаспартатном шунте митохондрий, во-вторых, активирует окисление НАДН в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле. Положительно влияя на утилизацию восстановленных форм пиридиннуклеотидов, тиотриазолин значительно тормозит пути образования активных форм кислорода (АФК) и активирует окислительное фосфорилирование с увеличением образования АТФ. Защитное действие тиотриазолина в условиях ишемии реализуется путем активации малатаспартатного «челночного» механизма, который обеспечивает протонами электронно-транспортную цепь. При этом компенсаторное возрастание мощности малатного шунта сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА (в пируватдегидрогеназной реакции), что при ишемии влияет на синтез свободных жирных кислот. Активация малатаспартатного механизма под влиянием тиотриазолина содействует не только продукции АТФ, но и торможению патологического синтеза [24, 25].

В ишемизированных клетках и тканях тиотриазолин существенно тормозит процесс накопления свободных аминокислот, увеличивает уровень РНК, активизирует процесс протеинового синтеза, что указывает на иницирование реакций адаптации в клетках, которые обеспечивают перестройку метаболизма в ткани в условиях гипоксии без повышения потребности в кислороде и образования свободных радикалов.

Таким образом, тиотриазолин в условиях ишемии влияет на окислительную продукцию энергии за счет активации малатаспартатного шунта, обеспечивая протонами транспортную цепь, повышая утилизацию восстановленных пиридиннуклеотидов, тормозя образование АФК в биоэнергетических реакциях, снижая патологический синтез липидов и значительно стимулируя адаптивный синтез протеинов.

Антиоксидантное действие тиотриазолина, по мнению ряда авторов, заключается в том, что препарат активирует антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, содействует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – альфа-токоферола, тормозит образование промежуточных и конечных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, триенкетон и малонового диальдегида [27]. В последнее время появились публикации об ингибирующем действии тиотриазолина на процессы окислительной модификации белка. Значительная антиоксидантная активность препарата, которая реализуется на инициальных этапах свободно-радикального окисления и постоянно регистрируется при условиях моделирования разных патологических процессов, выявляет наличие в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина способности захватывать АФК. Исследованиями *in vitro* было установлено, что тиотриазолин снижает концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал (O_2^-) и пероксинитрит (ОМО). Подобное действие тиотриазолина проявляется благодаря наличию в структуре тиольной группы, которая наделяет молекулу высокими восстановительными свойствами и способностью принимать от АФК электроны, при этом сера в тиольной группе переходит от двух- к четырехвалентному состоянию [28].

Тиотриазолин не только захватывает АФК благодаря сильным восстановительным свойствам тиольной группы, но и тормозит главные пути их образования. Прежде всего, тиотриазолин уменьшает образование АФК в митохондриях за счет утилизации восстановленных форм пиридиннуклеотидов и сохранения окислительной продукции энергии, а также влияет на этот процесс в ксантинооксидазной реакции как за счет нормализации обмена адениловых нуклеотидов, так и за счет торможения окисления ксантиндегидрогеназы в ксантинооксидазу под действием АФК. Тиотриазолин ограничивает выработку АФК в митохондриях за счет прямого ингибирующего действия на НАДН-оксидазные системы митохондрий и уменьшает активирующее влияние метаболического ацидоза на АФК-образующие системы. Тиотриазолин, снижая гиперпродукцию супер-оксидрадикала и пероксинитрита, предупреждает окислительную модификацию белковых структур

рецепторов, ионных каналов, ферментов, факторов транскрипции и др. [29].

Более эффективным является действие тиотриазолина относительно необратимой модификации сульфгидрильных групп ряда белковых молекул под действием АФК. Так, тиотриазолин тормозит образование в белках необратимых сульфоксидов и сульфоновых групп, которые в дальнейшем легко окисляются, оказывая тормозящее влияние на необратимую окислительную модификацию сульфгидрильных групп цистеиновых фрагментов белковых молекул [25].

Было установлено, что тиотриазолин проявляет антиапоптотическое действие [25]. Свойство тиотриазолина сохранять тиосульфидное равновесие как при прямой конкуренции с сульфгидрильными соединениями за супероксидрадикал и пероксинитрит, так и при условиях активизирующего действия на систему глутатионпероксидаза – глутатионредуктаза, содействует сохранению равновесия пары тиоредоксин окисленный – тиоредоксин восстановленный при условиях избытка АФК. Тиотриазолин уменьшает накопление избыточного количества окисленного тиоредоксина, тормозит MAP-киназный каскад проапоптотической системы и тем самым снижает иницирование апоптоза.

Таким образом, в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина можно выделить следующее: уменьшая концентрацию АФК (супероксидрадикала и пероксинитрита) как за счет прямого взаимодействия, так и за счет торможения путей их образования, тиотриазолин снижает степень окислительной модификации ряда белковых структур (антиоксидантных ферментов, рецепторов, ферментов энергетических реакций), сохраняет тиосульфидное равновесие в системе, способствует увеличению синтеза факторов (антиоксидантных ферментов, факторов транскрипции, белков транспортной системы), которые повышают резистентность клетки к влиянию экстремальных факторов [30–33].

Оптимальным в лечении дисциркуляторной энцефалопатии представляется применение лекарственного препарата, способного воздействовать сразу на несколько клинических синдромов. Такого эффекта возможно достичь, используя комбинированные препараты с доказанной эффективностью. Одним из них является препарат Тиоцетам

С учетом всего вышеизложенного, представляется актуальным исследование возможностей коррекции проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности с помощью препарата Тиоцетам.

Целью настоящей наблюдательной программы было оценить эффективность препарата Тиоцетам при очаговых неврологических, умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройствах, сопровождающих хроническое органическое заболевание центральной нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В программе приняли участие 50 пациентов (24 мужчины и 26 женщин) с достоверным диагнозом хронической ишемии головного мозга 1–2-й стадии, ведущим клиническим синдромом у которых был синдром умеренных когнитивных расстройств. Возраст исследуемой популяции составил от 51 до 80 лет ($64,26 \pm 8,27$ года). Основными критериями участия были следующие: мужчины или женщины в возрасте от 50 до 80 лет, достоверный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, наличие умеренного когнитивного расстройства, балл по Монреальской шкале когнитивной дисфункции – от 20 до 26 баллов, наличие астенического состояния на момент включения в исследование, в соответствии с диагностическими критериями, на включении пациент должен быть стабилен по клиническому, неврологическому или гемодинамическому статусу в течение 28 дней. Основными критериями исключения были: когнитивное расстройство (деменция), влияющее на возможность участия в программе, тяжелая степень инвалидизации (неспособность к самостоятельному передвижению, проблемы в самообслуживании), тяжелая депрессия/тревога, требующая консультации психиатра, повышенная чувствительность к Тиоцетаму или его компонентам, прием любых других препаратов, обладающих способностью влиять на астению, тревогу/депрессию и когнитивную функцию, за исключением используемых для терапии основного заболевания. Период наблюдения за пациентами составил 60 ± 3 дня. Количество визитов – 3, при этом визит селекции и визит 1 проводились в один день. На визите селекции пациента проводилась оценка психического статуса по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (MoCA test) для выявления умеренного когнитивного снижения и исключения пациентов с деменцией, оценка степени выраженности депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На визите 1, который проводился в один день с визитом селекции, пациент заполнял субъективную шкалу утомляемости (MIF-20), визуальную аналоговую шкалу утомляемости, субъективный опросник неврологических расстройств и европейский опросник качества жизни (EQ5D). Также на визите 1 включенному в программу пациенту назначался Тиоцетам – по 2 таблетки три раза в день – за 30 мин до еды. На визите 2, который проводился через две недели после включения в программу, оценивались жизненно важные функции, а также побочное действие препарата. На визите 3 проводилась заключительная оценка пациента по тем же шкалам, что и на визите 1.

Все пациенты имели широкий набор сосудистых факторов риска: 43 пациента имели диагноз артериальной гипертензии, у 27 пациентов была достоверная дислипидемия, большинство получали статины, 7 страдали от сахарного диабета 2-го типа, нарушения ритма сердца как постоянного, так и пароксизмального характера были у 7 пациентов, курило 17 больных, инсульт в анамнезе был у 3 пациентов. Кроме того, у многих больных отмечено сочетание двух и более факторов риска. Средний показатель выраженности когнитивных расстройств по шкале MoCA

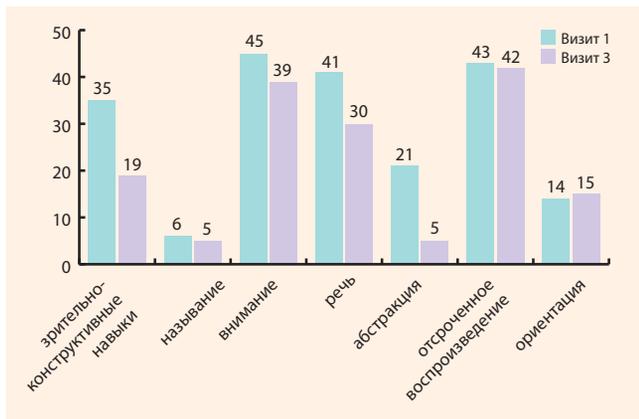
на момент начала лечения составил $22,84 \pm 1,63$ (20–26 баллов). Статистически значимых различий по выраженности когнитивных расстройств между мужчинами и женщинами не было: у мужчин средний балл составил $23,03 \pm 1,52$, у женщин – $22,98 \pm 1,76$ ($p = 0,71$). Степень выраженности эмоциональных расстройств по ГШ на визите 1 составила $15,38 \pm 5,06$ балла (6–30 баллов), при этом средний балл по подшкале депрессии был $7,74 \pm 2,65$ балла (3–14), а по подшкале тревоги – $7,74 \pm 3,31$ балла (2–16). Средний балл по модифицированной шкале астении был $75,64 \pm 9,26$ балла (48–95), что соответствовало выраженной астении. При оценке качества жизни по европейскому опроснику EQ5D на включении в исследование 68,0% пациентов испытывали проблемы с мобильностью, 54,0% имели сложности с самообслуживанием, 94,0% не могли в полной мере справляться с повседневной деятельностью, у 82,0% отмечался болевой синдром или дискомфорт, 86,0% жаловались на тревогу или депрессию, 100,0% не почувствовали улучшения своего состояния за последние 12 мес. и медиана общего уровня здоровья составила 40,0%. Однако следует отметить, что, несмотря на низкие показатели качества жизни в исследуемой популяции, практически все ответы соответствовали умеренным нарушениям показателей по опроснику EQ5D.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Равномерность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. С учетом неравномерности распределения большинства переменных для количественных переменных использовались непараметрические коэффициенты Вилкоксона, Кендела (для внутригруппового анализа) и Манна – Уитни (для межгруппового анализа). Для дихотомических переменных использовался анализ с

Таблица. Динамика показателей по шкале МОСА

Показатель (сфера)	Визит 1 медиана (25, 75 процентили)	Визит 3 медиана (25, 75 процентили)	p
Общий балл	23,00 (21,00, 25,00)	26,00 (24,00, 27,00)	$p < 0,001$
Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки	4,0 (3,00, 5,00)	5,0 (4,00, 5,00)	$p < 0,001$
Называние	3,00 (3,00, 3,00)	3,0 (3,00, 3,00)	$p = 0,257$
Внимание	4,00 (3,00, 5,00)	5,00 (4,00, 5,50)	$p = 0,001$
Речь	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (2,00, 3,00)	$p < 0,000$
Абстракция	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (2,00, 2,00)	$p < 0,000$
Отсроченное воспроизведение (память)	3,50 (2,75, 4,00)	4,0 (3,00, 4,00)	$p = 0,038$
Ориентация	6,00 (5,00, 6,00)	6,00 (5,00, 6,00)	$p = 0,414$

Рисунок 1. Изменение количества пациентов, имеющих когнитивные нарушения в какой-либо когнитивной сфере на фоне лечения тиоцетамом

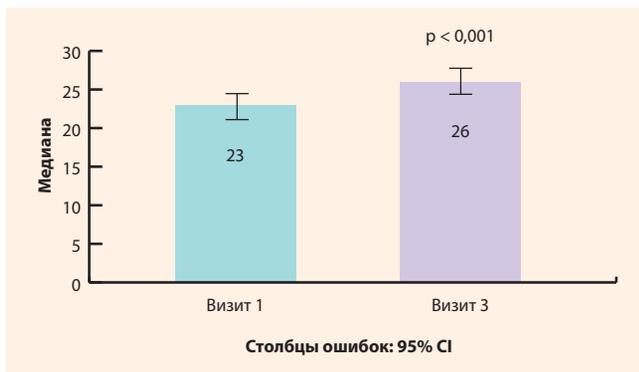


применением таблиц 2 × 2. Сила связи оценивалась с помощью корреляционного анализа, выполненного с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Описательная статистика выполнена с использованием среднего значения исследуемых показателей, их среднеквадратичных отклонений, медиан и 25, и 75 перцентилей. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Практически все пациенты жаловались на снижение памяти, что позволило предположить наличие УКР амнестического типа, в пользу этого свидетельствует невысокий балл (медиана 3,5 балла) по разделу «отсроченное воспроизведение» на визите 1. При анализе других когнитивных сфер следует отметить, что по показателям ориентации, гнозиса и абстрактного мышления медиана балла соответствовала норме (табл.), однако при анализе количества пациентов у которых имелись нарушения со стороны той или иной сферы, было выявлено, что 14 пациентов имели нарушения со стороны сферы ориентации, у 21 имелись нарушения абстрактного мышления, а гнозис был

Рисунок 2. Динамика общего балла по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (МОСА)



нарушен у 6 пациентов (рис. 1). На фоне терапии Тиоцетамом выявлено статистически значимое улучшение большинства показателей (данные приведены в виде: медиана (25 и 75 перцентили)). Степень выраженности когнитивных расстройств по шкале МОСА на визите 1 составила – 23 балла (21,00, 25,00), на визите окончания лечения – 26 баллов (24,00, 27,00) $p < 0,001$ (рис. 2). При детальном анализе той или иной когнитивной сферы было выявлено, что наиболее существенное улучшение отмечено со стороны зрительно-конструктивных/исполнительных навыков – на момент включения пациентов в исследование медиана балла по этой части шкалы МОСА составляла 4,0 балла (3,0, 5,00), через два месяца 5,0 балла (4,0, 5,0) соответственно, $p < 0,001$. Также отмечено достоверное улучшение со стороны сфер внимания, речи, отсроченного воспроизведения/памяти, в остальных сферах статистически значимый результат не был достигнут (табл.).

На момент включения в исследование выраженность астении по шкале MFI 20 составляла 73,5 балла (70,0, 84,0), при максимально возможном количестве – 100 баллов, минимально возможном – 20 баллов. Степень астении по визуальной аналоговой шкале составила 80,0 (25% – 70,0, 75% – 80,0), что говорит в пользу объективности оценки данного состояния, кроме того, между ними выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы ($r = 0,335$, $p = 0,017$). На фоне терапии Тиоцетамом через 2 мес. отмечается статистически значимое уменьшение проявлений астении – медиана балла по шкале MFI 20 составила 54,00 (49,0, 61,25) (рис. 3). На визите 3 появляется корреляционная связь средней силы между баллом по шкале астении и баллом по шкале HADS ($r = 0,368$ $p = 0,009$), указывающая на негативное влияние этих показателей друг на друга.

К визиту 3 отмечено достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На визите 1 медиана балла составила 16,0 балла, что соответствует клинически выраженной тревоге/депрессии, при этом обращает на себя внимание достаточно широкий диапазон разброса данного показателя от 11,0 до 19,0 балла. К визиту 3 показатель выраженности эмоциональных расстройств по шкале HADS статистически значимо уменьшается ($p < 0,0001$), медиана составляет 10,0 балла, что соответствует субкли-

Рисунок 3. Динамика общего балла по модифицированной шкале астении (MFI)

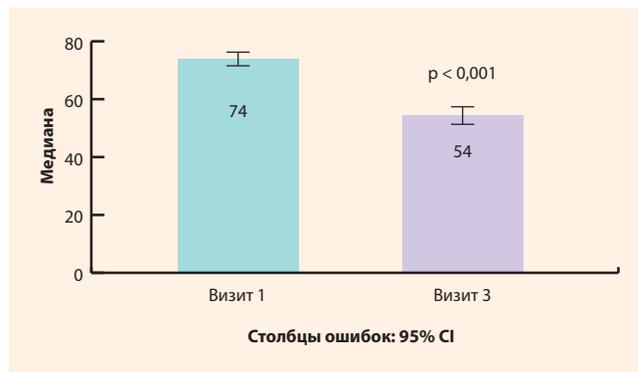


Рисунок 4. Динамика балла по шкале тревоги и депрессии (HADS)

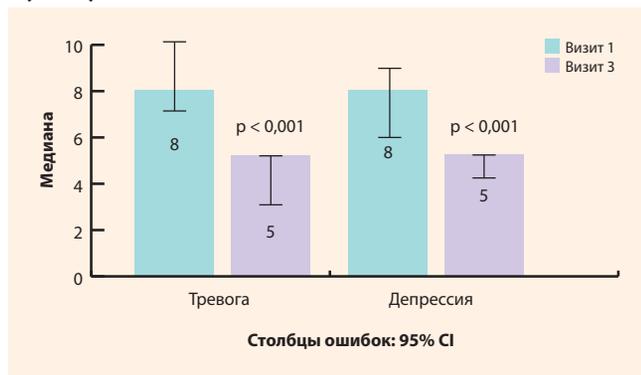
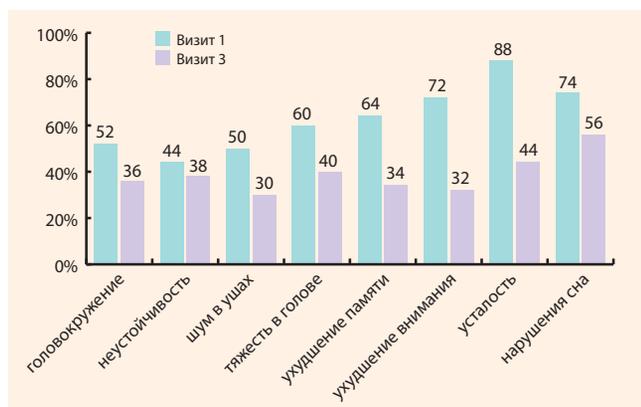


Рисунок 5. Динамика жалоб пациентов



нически выраженной тревоге/депрессии, а разброс от 7,0 балла – 25% до 13,0 балла – 75%. При детальном анализе эмоциональных нарушений выявлено, что на визите 1 в исследуемой популяции выраженность и тревоги и депрессии была приблизительно одинаковая – медиана балла для обоих состояний составила 8,0. К визиту 3 отмечается статистически значимое уменьшение как тревоги, так и депрессии, медиана балла для обоих состояний также составила 5,0 (рис. 4).

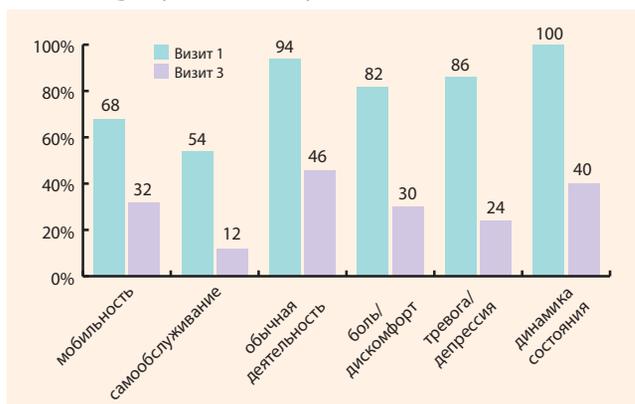
Субъективный опросник неврологических расстройств представляет из себя набор визуально-аналоговых шкал с градацией от 0 до 10, где 0 соответствует отсутствию жалоб, а 10 – максимально выраженным жалобам. Оценивались следующие субъективные клинические проявления: головокружение, неустойчивость при ходьбе, шум в ушах, тяжесть в голове, память, внимание, утомляемость и сон. Данные по динамике субъективных жалоб – процент пациентов, у которых интенсивность тех или иных жалоб по визуально-аналоговым шкалам была от 6 до 10, что соответствовало клинически значимым жалобам, представлены на рисунке 5. На фоне терапии Тиоцетамом отмечается существенное уменьшение количества пациентов с выраженными жалобами. В особенности благоприятное влияние препарата проявляется в отношении шума в ушах – одного из наиболее стойких и трудно курабельных симптомов,

тяжести в голове – жалобы, которую больные с хронической ишемией головного мозга предъявляют очень часто. Также пациенты реже стали жаловаться на выраженные нарушения памяти и внимания, кроме того, значительно уменьшилась усталость. Такие показатели, как головокружение, шаткость при ходьбе и сон, тоже имели тенденцию к регрессу и стабилизации, но статистически не значимо.

На фоне терапии Тиоцетамом отмечено отчетливое улучшение качества жизни пациентов (рис. 6). Достоверно нарастает количество пациентов, у которых увеличивается мобильность, самообслуживание, обычная деятельность, уменьшается выраженность болевого синдрома, тревоги и депрессии. Также общий уровень здоровья, оцениваемый по визуальной аналоговой шкале, входящей в состав европейского опросника качества жизни, статистически значимо нарастает к визиту 3, медиана на визите 1 составляет 40%, на визите 3 – 60% ($p < 0,001$). Выявленные корреляционные связи указывают на то, что астения негативно влияет на общий уровень здоровья, оцениваемый пациентами самостоятельно на визите 1 ($r = -0,49$ $p = 0,000$), на визите 3 эта связь утрачивается, что возможно свидетельствует в пользу благоприятного влияния терапии Тиоцетамом. В то же время появляется обратная корреляционная связь средней интенсивности между баллом по шкале HADS и общим качеством жизни по визуальной аналоговой шкале EQ5D ($r = -0,5$ $p = 0,000$), что, скорее всего, указывает на существенное влияние эмоционального состояния, на качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга и УКР.

Таким образом, на фоне терапии Тиоцетамом отмечается достоверное улучшение большинства показателей у пациентов с хронической ишемией головного мозга 1–2-й стадии, ведущими клиническими синдромами которой являлись умеренные когнитивные расстройства, астения и эмоциональные нарушения. На это указывает статистически значимое нарастание баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, модифицированной шкале астении и госпитальной шкале тревоги и депрессии. Косвенным указанием на эффективность Тиоцетама могут служить показатели качества жизни, улучшение которых

Рисунок 6. Динамика показателей качества жизни по шкале EQ5D (% пациентов)



также отмечено на фоне проводимой терапии. Похожие результаты были выявлены в исследовании Л.А. Дзяк и А.Г. Сирко (2007), авторы выявили улучшение нейропсихологического статуса и показателей биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии [34]. Однако в указанном исследовании применялась внутривенная форма Тиоцетама. Наши данные показывают, что таблетированная форма также обладает эффективным терапевтическим потенциалом в отношении ведущих клинических синдромов, входящих в структуру хронической ишемии головного мозга. Уменьшение астенических проявлений на фоне терапии Тиоцетамом, вероятно, обусловлено входящим в состав препарата пирацетамом. В одной из последних работ Н.А. Антоновой и коллег (2014) оценивалось влияние внутривенной формы Тиоцетама на астенические и эмоциональные расстройства у пациентов, перенесших ишемический каротидный инсульт в позднем восстановительном периоде. Авторы показали, что у больных, получавших Тиоцетам, отмечалось уменьшение уровня общей астении, общего балла по шкале астении, тревожности и депрессии.

Добавление Тиоцетама в дозе 20 мл в 100 мл физиологического раствора один раз в сутки внутривенно капельно курсом 14 дней повышает эффективность лечения пациентов с инфарктом головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии в позднем восстановительном периоде [35].

Резумируя все вышеизложенное, рекомендуем препарат Тиоцетам в комплексной терапии умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга, т. к. данный препарат достаточно эффективен, оказывает положительное влияние как на когнитивную, так и на эмоциональную сферы. Учитывая результаты нашей работы, а также данные предшествующих исследований, очевидно, что наибольшей эффективностью у пациентов с хронической ишемией головного мозга могла бы быть т. н. ступенчатая терапия, где назначению таблетированной формы предшествует внутривенное введение Тиоцетама. Кроме того, Тиоцетам обладает небольшим спектром побочных реакций и хорошо переносится пациентами.



ЛИТЕРАТУРА

- Сборник среднесекторских показателей деятельности медицинских организаций ДЗМ за 2013-2014 гг.
- Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. М.: «ГОЭТАР-Медиа», 2008, 24.
- Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*, 2009, 338.
- Peuvot J, Schank A, Deleers M, Brasseur R. Piracetam-induced changes to membrane physical properties. A combined approach by ³¹P nuclear magnetic resonance and conformational analysis. *Biochem Pharmacol*, 1995, 50: 1129-1134.
- Fassoulaki A, Kostopaniagiotou G, Kaniaris P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36: 47-51.
- Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53:135-140.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110-118.
- Eckert GP, Cairns NJ, Müller WE. Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 1999, 106: 757-761.
- Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32 (1): 2-9.
- Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. *Int Acad Biomed Drug Res. Basel: Karger* 1992, 2: 35-40.
- Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15: 150-156.
- Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*, 1981, 33: 249-251.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217-222.
- Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*, 1988, 94: 74-78.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217-222.
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol*, 1996, 13: 239-249.
- Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 1986, 74(Suppl 109): 113-116
- Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC, Andrade JP, Madeira MD, Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res*, 1991, 15: 834-838.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110-118.
- Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol*, 1979, 34: 35-36.
- Herrschaff H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin*, 1978, 73:195-202.
- Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung*, 1985, 35:790-792.
- Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 13:217-224.
- Салеган И.Д. Экспер. и клин. фармакол. 2002. 2. 35-37.
- Тиотриазолин И.А., Мазур Н.А., Волошин И.С. и др. Львов: Наутилус, 2005. 156 с.
- Беленічев ІФ, Стець ВЕ, Мазур ІА. *Експер. фізіол. та біохімія*, 2002, 1: 7-11.
- Беленічев ІФ, Кучеренко ЛІ, Мазур ІА. *Експер. фізіол. та біохімія*, 2002, 12: 24-29.
- Беленічев ІФ, Губський ЮІ, Левицький ЄЛ. *Совр. пробл. Токсикол*, 2002, 3: 24-31.
- Беленічев ІФ, Коваленко СІ, Дунаев ВВ. *Ліки*, 2002, 1: 25-30.
- Визир А.Д. и соавт. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. Запоріжжя, 2002. Вип. VIII. 3-11.
- Бибик В.В., Болгов Д.М. Тиотриазолин: фармакологія і фармакотерапія. *Укр. мед. Альманах*, 2000, 4: 226-229.
- Дунаев В.В. и соавт. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*: зб. наук. ст. Запоріжжя, 2002. Вип. VIII. 73-81.
- Болгов Д.М. Вплив тиотриазоліну на перебігівільно радикальних реакцій у структурах мозку шурів з компресійною травмою. *Ліки*, 2001, 5-6: 18-23.
- Дзяк Л.А., Сирко А.Г. Дозозависимая эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии вследствие атеросклероза сосудов головного мозга. *Международный неврологический журнал*, 5(15), 2007.
- Антонова Н.А., Чижова К.Е., Шоломов И.И., Применение препарата Тиоцетам у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. *Неврологический вестник*, 2014, XLVI, вып. 1: 86-88.

ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА

ПРИ БОЛЯХ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Боли в нижней части спины представляют одну из наиболее частых причин обращения пациентов к врачу и их временной нетрудоспособности. Ведущее значение при обследовании имеют выяснение жалоб, сбор анамнеза, краткое соматическое и неврологическое обследования, что позволяет исключить признаки специфического заболевания, при этом в большинстве случаев нет необходимости в инструментальных методах обследования. При острой неспецифической боли в спине эффективны информация пациента о доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, пользы сохранения активного образа жизни, использования для уменьшения боли нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов. При хронической неспецифической боли в спине наиболее эффективно мультидисциплинарное лечение, которое включает лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию, оптимизацию лекарственной терапии. При дискогенной радикулопатии также могут быть эффективны эпидуральные блокады кортикостероидов и анестетиков, только небольшой части пациентов необходимо хирургическое лечение. Представлены собственные данные об эффективности и безопасности НПВП, в частности мелоксикама (Мовалис), при болях в нижней части спины.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; острая неспецифическая боль в нижней части спины; хроническая неспецифическая боль в нижней части спины; дискогенная радикулопатия; мелоксикам.

V.A. PARFYONOV, MD, Prof., First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
TREATMENT APPROACH FOR MANAGING LOW BACK PAIN

Low back pain is one of the most frequent causes of seeking doctor's aid and temporary disability of patients. The leading role in the examination belongs to clarification of complaints, medical history, quick physical and neurological examination which help to exclude presence of a specific disease, and in most cases there is no need for instrumental examination. Information about benign nature of the disease, high probability of quick recovery, benefits of adhering to an active lifestyle, use of pain relieving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants could be of great value for patients with acute nonspecific back pain. To ensure efficacy, treatment for chronic non-specific back pain should be multidisciplinary and include physical therapy, cognitive-behavioral therapy, optimization of drug therapy. In case of discogenic radiculopathy, epidural corticosteroids and anesthetic could also be effective, and only a small proportion of patients need surgical treatment. The article provides the authors' findings on the efficacy and safety of NSAIDs, such as meloxicam (Movalis), for managing low back pain.

Keywords: low back pain; acute non-specific low back pain; chronic nonspecific low back pain; discogenic radiculopathy; meloxicam.

Боли в нижней части спины (пояснично-крестцовой области) представляют одно из наиболее распространенных страданий современного человека и одну из ведущих причин обращения к врачу, примерно 6–9% людей взрослого возраста обращаются с этой жалобой в течение года [1]. Согласно эпидемиологическим данным, 18,3% населения при опросе отмечают, что их беспокоит в настоящее время боль в спине, 30,8% населения сообщают, что испытывали боль в спине в течение последнего месяца, 38,9% населения отмечают, что боль в спине возникала у них в течение последнего года [2]. Боли в нижней части спины – одна из наиболее частых причин инвалидности населения, по длительности инвалидность, связанная с болью в спине, составляет 10% от всех годов инвалидности, вызванных различными заболеваниями [3].

У большинства пациентов боли в пояснично-крестцовой области регрессируют в течение 1–3 мес., однако среди пациентов, перенесших острую боль, 60–80% пациентов в течение года периодически испытывают боли или дискомфорт, а среди тех, кто имел в связи с болью нетрудоспособность, у 40% пациентов отмечаются повторные эпизоды боли с нетрудоспособностью [4].

К острым болям в спине относят все случаи, при которых длительность боли не превышает шести недель. Боли, которые сохраняются от 6 до 12 нед., расцениваются как подострые, а боли длительностью от 12 нед. и более – как хронические.

В большинстве случаев боли в нижней части не вызваны опасным для жизни заболеванием, однако исключение такого заболевания составляет основу диагностики, потому что при его наличии часто требуется экстренное лечение, задержка которого существенно ухудшает прогноз [5–9]. Неадекватное лечение даже благоприятных по прогнозу неспецифических болей в спине ухудшает прогноз, способствует их хроническому течению, существенно снижает качество жизни пациента.

Обследование и лечение пациента должно основываться на современных общепринятых рекомендациях, что позволяет избежать необоснованных обследований и неэффективных и тем более вредных методов лечения [5–9]. К сожалению, в нашей стране не столь широко известны и не используются в полной мере эффективные методы лечения и профилактики.

Таблица 1. Симптомы опасности («красные флажки») при болях в нижней части спины

Возраст	молоче 18 лет и старше 50 лет
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • наличие недавней травмы спины; • наличие злокачественного новообразования (даже в случае радикального удаления опухоли); • длительное использование кортикостероидов; • наркомания, ВИЧ-инфекция, иммунодепрессивное состояние; • периодически возникающее плохое самочувствие; • необъяснимая потеря веса
Характер и локализация боли	<ul style="list-style-type: none"> • постоянно прогрессирующая боль, которая не облегчается в покое («немеханическая» боль); • боль в грудной клетке; • необычная локализация болей: в промежность, прямую кишку, живот, влагалище; • связь болей с дефекацией, мочеиспусканием, половым сношением
Обследование	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка, симптомы интоксикации; • структурная деформация позвоночника; • неврологические симптомы, указывающие на поражение корешков конского хвоста или спинного мозга

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ДИАГНОЗ

При обследовании пациента следует установить наличие одной из трех возможных причин боли в нижней части спины: 1) неспецифические боли (скелетно-мышечные); 2) серьезная патология (опухоль, травма, инфекция и др.); 3) дискогенная радикулопатия [5–8]. Ведущее значение имеют выяснение жалоб, сбор анамнеза и краткое соматическое и неврологическое обследования, что позволяет исключить признаки специфического заболевания, для которого характерны симптомы «опасности», или «красные флаги» (табл. 1). В подавляющем числе случаев, если у пациента с болью в нижней части спины по данным клинического обследования устанавливаются неспецифические боли или радикулопатия, не следует проводить дополнительные инструментальные или лабораторные исследования.

Наиболее часто (80–90% случаев) встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль, которая может быть вызвана поражением мышц и связок, межпозвоночного диска, фасеточного сустава, крестцово-подвздошного сочленения [5–9]. Только в небольшой части случаев (1–5%) боль в нижней части спины вызвана компрессией спинномозгового корешка (и часто его сосудов) грыжей межпозвоночного диска. В патогенезе радикулопатии, помимо компрессионно-ишемического поражения спинномозгового корешка, важную роль играют местные воспалительные реакции.

Диагноз неспецифических болей в нижней части спины в значительной степени основывается на жалобах и анамнестических данных, позволяющих исключить специфическое заболевание. При неврологическом

обследовании отсутствуют признаки радикулопатии (парезы, расстройства чувствительности, утрата рефлексов). В тех случаях, когда у пациента не наблюдается облегчения боли в спине при адекватном лечении в течение 4–8 нед., необходимо повторное обследование для исключения специфической причины заболевания. Для уточнения прогноза заболевания и выработки эффективной тактики ведения у пациентов с частыми обострениями, хронической болью большое значение имеет оценка психосоциальных факторов или «желтых флажков».

Не рекомендуется проведение рентгена, КТ или МРТ позвоночника при первом обследовании пациента с болью в спине, за исключением тех редких случаев, когда имеются симптомы опасного заболевания («красные флаги») [5–8]. Проведение рентгена, КТ, МРТ у пациентов, которые не имеют явных показаний для обследования («красных флажков»), не улучшает прогноз заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличиваются стоимость лечения, беспокойство пациента и частота нейрохирургических вмешательств [8].

К сожалению, в нашей стране инструментальные обследования входят в медико-экономический стандарт обследования, поэтому проводятся большинству пациентов, обращающихся к врачу с жалобой на боли в спине. Значительная часть пациентов самостоятельно (без консультации с врачом) выполняет МРТ позвоночника, при этом полученные результаты (например, наличие нескольких грыж межпозвоночных дисков) утяжеляют болезнь в понимании пациента и часто ухудшают ее течение.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ

Краткие рекомендации экспертов различных стран, международных (европейских) объединений по лечению острых неспецифических болей в нижней части спины приведены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по лечению острых неспецифических болей в нижней части спины [8]

Информация для пациента	Доброкачественный характер заболевания, высокая вероятность быстрого выздоровления
Рекомендации пациенту	Избегание постельного режима, замедляющего выздоровление и отрицательно влияющего на процесс реабилитации, сохранение активного образа жизни и при возможности продолжение работы, социальной и бытовой деятельности
Лекарственная терапия	Для облегчения боли назначение НПВП и миорелаксантов (особенно при отсутствии эффекта от НПВП)
Нелекарственная терапия	Мануальная терапия, если нет эффекта от лекарственной терапии
Тактика при отсутствии эффекта в течение 4–8 нед.	Комплексное (мультидисциплинарное) лечение с использованием лечебной гимнастики, образовательной программы, когнитивно-поведенческой терапии, мануальной терапии, в части случаев с использованием рефлексотерапии, блокад фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения

При острой неспецифической боли в спине следует в доступной форме рассказать пациенту о хорошем прогнозе, доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, пользы сохранения активного образа жизни и при возможности – продолжении работы, социальной и бытовой деятельности. НПВП и миорелаксанты рекомендуются для уменьшения острой боли в спине.

По мнению большинства экспертов, вытяжение, массаж, иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапевтического лечения не имеют убедительных доказательств эффективности у пациентов с острой люмбагией и радикулопатией [5–9]. Мануальная терапия является одним из возможных методов терапии острой боли в спине (в дополнении к стандартной терапии) с небольшой степенью эффективности.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ

Краткие рекомендации экспертов различных стран, международных (европейских) объединений по лечению острых неспецифических болей в нижней части спины приведены в *таблице 3*.

Как видно из данных, представленных в *таблице 3*, при хронической неспецифической боли в спине наиболее эффективно мультидисциплинарное лечение, которое включает лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию и образовательную программу, оптимизацию лекарственной терапии. Мультидисциплинарное воздействие снижает интенсивность боли, улучшает функциональное состояние и увеличивает число пациентов, возвращающихся на работу.

Лечебная гимнастика (регулярные физические упражнения по рекомендации и под контролем специалиста) представляет наиболее эффективное направление лечения хронической боли в спине (метод первого выбора). Некоторое преимущество имеют физические упражнения на свежем воздухе (аэробная лечебная гимнастика), регулярные упражнения в домашних услови-

ях по рекомендации специалиста и пешие прогулки на свежем воздухе (не менее трех-четырёх раз в неделю по 30 мин).

Когнитивно-поведенческая терапия направлена на изменение представлений пациента о заболевании, хронической боли, ее течении и прогнозе (когнитивная часть) и на модификацию поведения пациента, страдающего хронической болью. Пациенту разъясняют, что постепенное увеличение физической активности очень полезно и не приведет к дополнительному повреждению, ему рекомендуют постепенное увеличение физической нагрузки под наблюдением врача, который постепенно повышает нагрузки.

В период мультидисциплинарного воздействия целесообразно использовать короткий курс НПВП и во многих случаях миорелаксантов, что способно повысить эффективность лечения. Одним из элементов оптимизации терапии служит назначение антидепрессантов, особенно в случае выявления депрессивного расстройства.

Введение лекарственных средств (блокады) в фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение, эпидуральное пространство широко используется во всем мире и в нашей стране у пациентов с острой и хронической неспецифической болью в спине, потому что «блокады» входят в перечень стандартной помощи пациентам. После проведения блокады многие пациенты отмечают существенное уменьшение боли, поэтому считают, что блокады представляют наиболее эффективное лечение боли. Учитывая кратковременный эффект от блокады, целесообразно проведение денервации фасеточных суставов или крестцово-подвздошного сочленения у тех пациентов, у которых выявлен положительный эффект (снижение боли на 90% и более).

Мануальная терапия остается одним из наиболее распространенных методов лечения пациентов с болью в нижней части спины во многих странах в тех случаях, когда боль сохраняется в течение 4 и более недель. Иглорефлексотерапия (акупунктура) широко используется во многих странах, но не доказана как эффективное средство для лечения хронической неспецифической боли в спине. Массаж мышц спины и конечностей, различные методы физиотерапевтического лечения (ультразвук, электролечение, тепловые процедуры, бальнеотерапия) продолжают широко использоваться в нашей стране как в поликлиниках, больницах, однако в настоящее время нет никаких доказательств их эффективности. Во многих случаях, особенно у пациентов с положительным отношением к иглорефлексотерапии, массажу, их включение в мультидисциплинарное воздействие может привести к дополнительному положительному эффекту.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСКОГЕННОЙ РАДИКУЛОПАТИИ

Рекомендации пациентам с дискогенной радикулопатией соответствуют рекомендациям пациентам с неспецифической болью в спине [10]. Пациентам рекомендуется ограничить активность (но не прекращать ее полностью),

Таблица 3. Краткие рекомендации по лечению пациентов с хронической неспецифической болью [8]

Рекомендации	Содержание
Комплексное (мультидисциплинарное) лечение	Лечебная гимнастика, образовательная программа, когнитивно-поведенческая терапия
Оптимизация лекарственной терапии	Применение НПВП или анальгетиков, при необходимости – антидепрессантов и миорелаксантов
Дополнительное лечение	Мануальная терапия, рефлексотерапия
Другие возможные методы лечения	Блокады с анестетиками и кортикостероидами 2 фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения; чрескожная электрическая стимуляция нервов; инъекции ботулинического токсина; массаж мышц спины

выполняя движения более внимательно и медленно, чем обычно, быть максимально осторожным с подъемом вещей и скручивающими движениями. Для уменьшения боли применяют местно холод или тепло, используют небольшие подушки для удобства сна – между колен при положении лежа на боку и под коленными сгибами в положении лежа на спине. Целесообразно возвращение к труду, не дожидаясь полного регресса болевого синдрома, однако адаптируя условия труда под особенности состояния. Следует объяснить пациенту, что возможно естественное (без хирургического вмешательства) выздоровление, которое наблюдается в большинстве случаев в течение 4–8 нед. Лекарственная терапия включает назначение НПВП или слабых опиоидов, трамадола при интенсивном болевом синдроме. Могут быть использованы противоэпилептические средства прегабалин или габапентин. При сохранении выраженного болевого синдрома и инвалидизации более 1–2 нед. могут быть проведены (в специализированных центрах) эпидуральные инъекции кортикостероидов и анестетиков, которые способны уменьшить боль и даже улучшить функциональное состояние пациентов. Эпидуральные инъекции кортикостероидов и анестетиков (блокады) проводятся трансфораминально, интраламинально или каудально, все эти доступы рассматриваются как наиболее эффективное консервативное лечение дискогенной радикулопатии [11]. Полный регресс симптомов и улучшение состояния связаны с обратным развитием грыжи диска и сопутствующего воспаления.

При хронической неспецифической боли в спине наиболее эффективно мультидисциплинарное лечение, которое включает лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию и образовательную программу, оптимизацию лекарственной терапии. Мультидисциплинарное воздействие снижает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние пациентов

Экстренное хирургическое лечение показано в относительно редких ситуациях, когда развивается синдром компрессии корешков конского хвоста (0,01% всех случаев боли в нижней части спины), вызванный обычно большой грыжей межпозвоночного диска. В случаях дискогенной радикулопатии хирургическое лечение рекомендуется при отсутствии эффекта от консервативной терапии, при нарастании неврологических (двигательных нарушений); хирургическое лечение в сравнении с консервативным обычно приводит к более быстрому снижению и улучшению функционального состояния [10]. Сравнение пациентов с дискогенной радикулопатией, которые лечились консервативным или хирургическими путем, показывает, что в ранние сроки (до 3 мес.) небольшое преимущество (в отношении снижения боли и функционального состояния) имеет хирургическое лечение, однако в более отдаленные сроки (через 1–2 года) уже не отмечается существенных различий [12].

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НПВП)

НПВП часто используются при болях в нижней части спины, потому что обладают хорошим обезболивающим эффектом и выраженным противовоспалительным действием. По данным Кохрановского метаанализа, проведенного в 2011 г., отмечена эффективность НПВП как при острой, так и при хронической боли в спине [13]. При дискогенной радикулопатии не доказана эффективность НПВП, хотя необходимо учитывать, что у большинства пациентов с радикулопатией имеется и неспецифический компонент боли (например, мышечное напряжение, патология фасеточных суставов), что обосновывает применение НПВП в этих случаях [9].

В настоящее время не установлено существенного преимущества какого-либо одного НПВП над другими в отношении облегчения боли в случае ее неспецифического характера [13]. Вместе с тем у 70–80% пациентов отмечают положительный эффект при приеме определенного НПВП, поэтому при отсутствии эффекта от одного НПВП целесообразно перейти к назначению другого [13].

Механизм действия НПВП заключается в подавлении ЦОГ, которая играет ведущую роль в синтезе метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и др.), усиливающих воспалительный процесс и непосредственно участвующих в формировании болевых ощущений. Противовоспалительный эффект НПВП во многом связан с блокированием ЦОГ-2 – фермента, образующегося в период различных воспалительных процессов. Ингибирование ЦОГ-1, которая присутствует в большинстве тканей и участвует в регуляции различных физиологических процессов, напротив, может быть причиной развития большинства побочных эффектов, среди которых преобладают желудочно-кишечные расстройства. Неселективные НПВП блокируют активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что может приводить к побочным эффектам, связанным с ингибированием ЦОГ-1. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 более безопасны в отношении желудочно-кишечного тракта, но повышают риск сердечно-сосудистых осложнений.

При болях в спине средняя суточная доза диклофенка составляет 50–100 мг в два или три приема внутрь, кетопрофена – 150–300 мг в два или три приема, напроксена – 500–1 000 мг в два или три приема, ибупрофена – 1 200–2 400 в три или четыре приема, индометацина – 50–100 мг в два или три приема, пироксикама – 20–40 мг в один или два приема, ацеклофенака – 200 мг в два приема. Среди преимущественно селективных ингибиторов ЦОГ-2 мелоксикам назначается по 7,5–15 мг/сут внутрь или в виде внутримышечных инъекций. Среди высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 средние суточные дозы цефекоксиба составляют 200 мг в один или два приема внутрь, эторикоксиба – 60–90 мг в один прием внутрь.

Среди НПВП при болях в спине широко используется мелоксикам (Мовалис), который реже вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, чем диклофенак, пироксикам и напроксен [14–19]. В недавнем систематическом обзоре по оценке безопас-

ности НПВП также было показано, что Мовалис безопаснее ибупрофена, напроксена, диклофенака, индометацина по риску развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений [19].

В недавнем систематическом обзоре по оценке безопасности НПВП также было показано, что мелоксикам безопаснее ибупрофена, напроксена, диклофенака, индометацина по риску развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений

Собственный клинический опыт демонстрирует эффективность мелоксикама (Мовалис) в комплексной терапии неспецифической боли в спине и дискогенной радикулопатии [20]. 280 пациентов (115 мужчин и 165 женщин) в возрасте от 18 до 82 лет (51 пациент с дискогенной радикулопатией, 229 пациентов с неспецифической болью в спине), получали Мовалис в виде внутримышечных инъекций и/или приема внутрь в дозе 15 мг. Для профилактики возможных осложнений пациенты, имеющие высокий риск развития желудочно-кишечных осложнений, использовали омепразол по 20 мг/сут. Длительность лечения колебалась от 2 до 42 дней, составив в среднем $12,1 \pm 5,2$ сут. В конце лечения хорошие результаты (боль прошла или уменьшилась до 1–2 баллов по визуальной аналоговой шкале) отмечены в большинстве (96,4%) случаев, удовлетворительные – у сравнительно небольшой части (3,6%) пациентов. У большинства (275 из 280) пациентов не наблюдалось нежелательных явлений во время лечения. Только 5 пациентов (1,8%) отметили неприятные ощущения в виде болей в животе и вздутия живота, при этом

только один пациент прекратил лечение. У всех пациентов в дальнейшем прошли эти ощущения, они не потребовали дополнительного лечения, боли в спине у них полностью регрессировали или стали минимальными. У всех пациентов при повторных консультациях проводилось измерение артериального давления, при этом ни в одном случае не отмечено его повышение. Важно отметить, что все пациенты, принимавшие антигипертензивные средства до начала лечения с использованием Мовалиса, продолжили прием этих средств, что способствовало поддержанию нормального уровня артериального давления. У части наблюдавшихся нами пациентов лечение боли в спине начиналось с применением диклофенака, но его прием сопровождался побочными эффектами, что приводило к отмене препарата и не позволяло быстро уменьшить боль и связанный с ней дискомфорт. В дальнейшем у этих пациентов нами был использован Мовалис, который в случае высокого риска желудочно-кишечных осложнений сочетался с приемом омепразола, что позволяло проводить лечение без каких-либо побочных эффектов и достигнуть положительного результата в виде снижения боли в спине, улучшения двигательной активности пациента.

Эффективные методы лечения неспецифической боли в спине и дискогенной радикулопатии, к сожалению, не в полной мере используются в клинической практике, что приводит к увеличению числа пациентов, длительно утративших трудоспособность в связи с болью. Использование современных эффективных методов ведения пациентов с болью в спине способно, с одной стороны, существенно снизить число пациентов с хронической болью, с другой стороны, уменьшить связанный с утратой трудоспособности экономический ущерб.



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.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010, 24: 769-781.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati 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): 2163-2196.
- Hestbaek L, Leboeuf YC, Manniche C. Low back pain: what is the longterm course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J*, 2003, 12: 149-165.
- van Tulder MW, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl. 2): 169-191.
- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl. 2): 192-300.
- Chou R, Qaseem A, Snow V et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 478-491.
- Koes BW, van Tulder M, Lin C-WC 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: 2075-2094.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М., 2010, 368 с.
- Chou R, Baisden J, Carragee EJ et al. Surgery for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *Spine*, 2009, 34: 1094-1109.
- Chou R, Hashimoto R, Friedly J et al. Pain Management Injection Therapies for Low Back Pain. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015 Mar 20.
- Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD et al. Surgical vs Nonoperative Treatment for Lumbar Disk Herniation: The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): A Randomized Trial. *JAMA*, 2006, 296: 2441-2450.
- Kuritzky L, Samraj G. P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain. Research*, 2012, 5: 579-590.
- Wojtulewsky JA, Schattenkirchner M, Barselo P et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 1996, 35(Suppl. 1): 22-28.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Brit J Rheumatol*, 1998, 37: 946-951.
- Hawkey C et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38: 793-798.
- Dreiser RL, Parc JM, Velicitat P, Leu PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomized, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflammation Res*, 2001, 50(Suppl 1): 17-23.
- Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*, 2004, 117: 100-106.
- Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*, 2015, 23(1): 1-16.
- Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 2: 68-72.

МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение к новой цели!

20 ЛЕТ
УСПЕХА
В РОССИИ



- 45 000 000 упаковок в России¹
- 75% врачей в России выбирают Мовалис²
- Более 300 000 пациентов в год в России¹
- 230 клинических исследований в мире¹
- Более 30 000 пациентов в исследованиях³



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам **Лекарственная форма:** таблетки (П N012978/01); суспензия для приема внутрь (ЛС-001185); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** Нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП. **Показания к применению:** Остеoarтирит (артроз; дегенеративные заболевания суставов); в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (суспензия для приема внутрь); **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 (р-р для в/м введения; таблетки) недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения введения); гиперкальциемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость фруктозы (суспензия для приема внутрь); галактозы (таблетки); не рекомендуется детям до 12 лет (при показаниях отличных от ЮРА); возраст до 18 лет (р-р для в/м введения); 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: антикоагулянтами; пероральными 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; бронхиальная 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 медуллярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. *Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.*



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А стр. 3
www.boehringer-ingelheim.ru

1. Внутренние данные компании «Берингер Ингельхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ» [Data on file Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG]; 2. 75% врачей РФ назначают Мовалис® (по данным IMS, см. Index, данные синдикативного исследования, Health Index, 1 волна, апрель 2014 года); 3. Degner F. et al. Inflammopharmacology 2001, Vol.9, №1, 2: 71-80.
RU/MOV-151044 от 16.12.2015 Реклама

И.С. ДЫДЫКИНА¹, к.м.н., П.С. КОВАЛЕНКО¹, А.А. КОВАЛЕНКО²

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

² Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва

ВКЛАД ВОЗРАСТА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

В ФОРМИРОВАНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ

В статье изложена информация относительно биологической роли витамина D и его метаболитов, причин развития его дефицита в популяции и значения в регуляции нормального функционирования опорно-двигательного аппарата. Отдельно рассматриваются аспекты применения нативного витамина D и его активных метаболитов на этапах возрастных изменений организма, когда возможно нарушение всасывания витамина D в кишечнике, изменение чувствительности рецепторов к витамину D или нарушение его метаболизма в почках.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, активные метаболиты витамина D, риск падений.

I.S. DYDYKINA¹, PhD in medicine, P.S. KOVALENKO¹, A.A. KOVALENKO²

¹ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

² Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

CONTRIBUTION OF AGE AND FUNCTIONAL DISORDERS INTO THE FORMATION OF VITAMIN D DEFICIENCY

The article tells about the biological role of vitamin D and its metabolites, causes of its deficit among the population and its role in the regulation of normal functioning of the musculoskeletal system. A special focus is on the application aspects of native vitamin D and its active metabolites in the period of age-related changes in the body associated with possible malabsorption of vitamin D in the intestine, changes in receptor sensitivity to vitamin D or abnormalities in vitamin D metabolism in kidneys.

Keywords: osteoporosis, osteoporotic fractures, active metabolites of vitamin D, risk of falls.

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов и является необходимым для формирования костно-мышечной системы и осуществления жизненно важных функций в организме. Так, активное всасывание в кишечнике поступающего с пищей кальция почти полностью зависит от витамина D. Он способствует поддержанию достаточной концентрации кальция и фосфатов в крови, повышает активность остеобластов и способствует минерализации костной ткани, формированию костных микрозолей и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани, необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования. Достаточный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у детей и остеопении у взрослых. Вместе с кальцием препараты витамина D применяются в терапии остеопороза и в составе комплексного лечения этого заболевания [1, 2]. Согласно современным данным, витамин D оказывает влияние на нервно-мышечную проводимость, иммунитет, воспаление, рост клеток, регулирует экспрессию большого количества генов, кодирующих белки, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток [2, 3]. Многие клетки организма имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1-альфа-гидроксилаза для образования активной формы (D-гормона), и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации 1,25(OH)₂D для осуществления своих функций [3].

Следует отметить, что витамин D присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания, преимущественно животного происхождения (рыбьем жире,

жирных сортах рыбы, сливочном масле, молоке, яичном желтке, злаковых растениях), а синтез в организме человека возможен только при попадании ультрафиолетовых лучей солнечного света на кожу. Всасывание витамина D происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника, обязательно в присутствии желчи и зависит от ее количества. В крови большая часть витамина D находится в связанном состоянии с гамма-глобулинами и альбуминами, витамин D депонируется главным образом в жировой ткани, метаболизируется с образованием производных, оказывающих сходное с витамином D действие [4–6].

Витамин D, поступающий в организм с продуктами питания или образующийся под воздействием солнечного света, биологически инертен. Для активации и превращения его в активную форму D-гормон [1,25(OH)₂D] необходимо гидроксилирование. Первый этап гидроксилирования происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], известный как кальцидол. Второй этап гидроксилирования происходит преимущественно в почках (с участием фермента CYP27B1 – альфагидроксилазы) с образованием физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D] [1]. Регуляция синтеза 1,25(OH)₂D в почках является непосредственной функцией циркулирующего в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого по механизму обратной связи оказывает влияние как уровень самого активного метаболита витамина D, так и концентрация ионизированного кальция в плазме крови. Образование 1,25(OH)₂D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфата сыворотки крови. В отличие от

25(OH)D, активная форма витамина D – 1,25(OH)₂D не является индикатором запасов витамина D, поскольку имеет короткий период полураспада (менее 4 ч) и жестко регулируется уровнями ПТГ в зависимости от содержания кальция и фосфора [7]. Концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [1, 8].

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня 1,25(OH)₂D, что может вызвать нарушение всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение 1,25(OH)₂D может, в свою очередь, вызвать пролиферацию клеток паразитовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Такой вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменения костной архитектуры, что, в свою очередь, приводит к остеопорозу и повышению риска развития переломов [9].

Уменьшение продукции витамина D ведет также к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, т. к. проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальций-зависимыми процессами. Рецепторы к 1,25(OH)₂D присутствуют в мембране мышечных клеток, где и регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать 25(OH)D в 1,25(OH)₂D. Дефицит витамина D вносит свой «вклад» в нарушение двигательной активности, координации движений и, как следствие, повышает риск падений, прежде всего у пожилых пациентов. На тканевом уровне влияние витамина D на мышцы реализуется за счет регуляции метаболизма кальция и контроля мышечных сокращений и расслаблений [10].

По мнению диетологов, уточненная физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут, а для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут. Однако среднее «потребление» в разных странах колеблется от 2,5 до 11,2 мкг/сут и не обеспечивает суточную потребность в витамине, создавая его дефицит [11, 12]. Дефицит витамина D определяется по уровню 25(OH)D в сыворотке крови при значениях менее 20 нг/мл; уровень 25(OH)D более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как «недостаточность» витамина D, а уровень более 30 нг/мл – как оптимальный уровень витамина D [13, 14]. При рахите и остеомалации уровни 25(OH)D чаще всего бывают менее 5–10 нг/мл, при этом, как правило, вторичный гиперпаратиреоз не развивается [5].

Примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно и около 20% поступает извне. Однако с возрастом происходят изменения в структуре питания: преобладает низкокалорийная пища, преимущественно растительного происхождения, исключаются из рациона жиры животного происхождения как способ борьбы с ожирением, гиперхолестеринемией и другими заболеваниями внутренних органов. Возможно нарушение переваривания и всасывания жиров при различных заболева-

ниях желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря, синдромах мальабсорбции, в т. ч. у пациентов после бариатрических операций, а также потеря витамина D с мочой при нефротическом синдроме, других заболеваниях почек [1, 5, 15–17]. Большое количество лекарственных препаратов также оказывают негативное влияние на метаболизм витамина D в организме [18].

Низкое содержание витамина D в большинстве продуктов питания, недостаточное его поступление с пищей в течение длительного времени, нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, гидроксигирования в печени или почках приводят к возникновению дефицитных состояний, особенно на фоне повышенной потребности в витамине D [1, 5]. Таким образом, основным источником витамина D становится солнечное облучение, которое также не рекомендуется пациентам второй половины жизни в связи с повышением риска возникновения злокачественных образований, рака кожи. Кроме того, с возрастом способность кожи производить витамин D уменьшается, а после 65 лет она может снижаться более чем в 4 раза [1, 5]. В свою очередь, использование солнцезащитных кремов снижает синтез витамина D в коже на 95–98% [19]. Следует отметить, что зимой в странах, расположенных в северных широтах, в т. ч. в России, большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина D практически отсутствует. В этих широтах отмечается большое число людей с дефицитом витамина D [4, 5, 20].

Ожирение является причиной не только сердечно-сосудистой, костно-мышечной и эндокринной патологии, но и дефицита витамина D, потому что витамин D депонируется преимущественно в подкожно-жировой клетчатке и после этого становится недоступным для центрального кровотока [1, 17]. В настоящее время недостаточность и по большей части дефицит 25(OH)D представляет собой пандемию, затрагивающую большую часть общей популяции, включая детей и подростков, беременных и кормящих женщин, взрослых, женщин в менопаузе. Среди пожилых людей при наличии остеопоротического перелома распространенность дефицита витамина D может достигать 100% [21, 22]. Высокая распространенность субоптимальных уровней 25(OH)D у пожилых мужчин и женщин во всем мире поднимает вопросы возможности предотвращения многих случаев падений и переломов с помощью насыщения витамином D.

Препараты нативного витамина D и его активные метаболиты относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных средств восполнения дефицита витамина D, лечения нарушений кальций-фосфорного обмена, заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как рахит, остеомалация, остеопороз. Побочными эффектами терапии препаратами витамина D являются: гиперкальциемия, повышение активности печеночных ферментов, уровней мочевины и креатинина, реже – зуд и сыпь, повышение артериального давления. При назначении этих средств необходим контроль содержания кальция, фосфора, креатинина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы. При возникновении побочных эффектов или увеличении

уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50% дозы, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови [23].

Важно понимать, что с возрастом в организме происходит ряд изменений, в силу которых затрудняется метаболизм нативного витамина D до D-гормона. Таким образом, назначая препараты нативного витамина D в возрасте 50 лет и старше или на фоне коморбидных состояний, следует учитывать, что возможно нарушение всасывания витамина D в кишечнике, его метаболизма в печени, в почках (вследствие снижения функции почек и уменьшения активности 1 α -гидроксилазы) или приема препаратов, нарушающих метаболизм витамина D. Это сопровождается затруднением превращения 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, что ведет к недостаточной продукции D-гормона и отсутствию возможности реализовать его биологические свойства. Помимо этого, старение организма связано со значительным уменьшением экспрессии рецепторов к D-гормону в органах-мишенях, в частности в мышечной ткани [29]. Таким образом, рациональным является использование активных метаболитов витамина D, например альфакальцидола (Альфа Д3-Тева®). Так, в сравнительном метаанализе (14 исследований с общим количеством пациентов 21 268) было показано, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) статистически значимо больше уменьшают риск падений – 0,79 (95% ДИ 0,64–0,96) по сравнению с нативным витамином D – 0,94 (95% ДИ 0,87–1,01) ($p = 0,049$) [24]. В других исследованиях активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D, особенно при компенсации дефицита D-гормона у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [25] и диабетической нефропатией [26].

Причина того, что активные метаболиты витамина D (например, альфакальцидол) сохраняют свои эффекты у возрастных пациентов и имеют преимущество по сравнению с нативными формами витамина D, заключается в

том, что для превращения в активную форму (D-гормон) они нуждаются только в одном этапе гидроксилирования в печени и не зависят от снижения скорости клубочковой фильтрации, а кальцитриол эффективен даже при тяжелых поражениях печени [27, 28]. Однако из-за особенностей фармакокинетики кальцитриол необходимо применять 2–3 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации, кроме того, он имеет достаточно узкое терапевтическое окно и нередко вызывает неблагоприятные реакции. Альфакальцидол является пролекарством, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии, в отличие от кальцитриола, он не оказывает прямого эффекта на всасывание кальция в кишечнике, действие осуществляется после его гидроксилирования в печени. При назначении активных метаболитов витамина D необходим мониторинг содержания общего и/или ионизированного кальция в крови и моче, паратгормона в крови, следует проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии. Дополнительное потребление кальция с пищей должно строго контролироваться. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с остеопорозом и нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мкг/сут, препарат может быть назначен один раз в сутки.

Таким образом, активные метаболиты витамина D (альфакальцидол – Альфа Д3-Тева®) позволяют расширить возможности терапии остеопороза даже в условиях выраженной гипокальциемии, псевдо- и гипопаратиреоза, хронической почечной недостаточности, в т. ч. ее терминальной формы, а также при хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин и высоким риском падений у пожилых пациентов. Активные метаболиты витамина D широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии остеопороза с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях и риск развития переломов [1, 2, 5].



ЛИТЕРАТУРА

- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- Родионова С.С. Принципы лечения переломов и эндопротезирования суставов на фоне остеопороза. Руководство по остеопорозу (под ред. проф. Л.И. Беневоленской). М.: БИНОМ, 2003: 304–319.
- Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. Volume 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. The Stationery Office. London. 2003.
- Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009, 176 с.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2011 Jul, 96(7): 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
- Казюлин А.Н. Витамин D. М.: ГОУ НТЦ АМТ, 2007. 106 с.
- Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88: 582S–6S.
- Cranney C, Horsely T, O'Donnell S, Weiler H, Ooi D, Atkinson S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D. Evidence Report/Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication No. 07-E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J. Bone Miner Res*, 2004, 19: 270–8.
- Boland R; Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev*, 1986, 7: 434–448.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8.
- Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. 240 с.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*, 2010, 21(7): 1151–4.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2011, 3(1): 53–64.
- Aasheim ET, Bjorkman S, Sovik TT, Engstrom M, Hanvold SE, Mala T, Olbers T, Bohmer T. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 90(1): 15–22.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Альфа D₃ Тева®

Реклама

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ



Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный метаболит витамина D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом¹ и избавлять от его последствий².

Торговое название: Альфа D₃-Тева®. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол. **Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** витамин - кальциево-фосфорного обмена регулятор. **Показания к применению:** Остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный); остеоидистрофия при хронической почечной недостаточности; гипопаратиреоз псевдогипопаратиреоз; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомаляция, псевдодефицитный (витамин-D-зависимый) рахит и остеомаляция; синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозгенитальной дистрофией); почечный ацидоз. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата; гиперкальциемия; гиперфосфатемия (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе); гипермагниемия; гипervитаминоз D; детский возраст до 3 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению):** Внутрь. Рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** анорексия, рвота, изжога, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта в области эпигастрия, запор, диарея, незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость, тахикардия, повышение артериального давления (АД), кожная сыпь, зуд, умеренная боль в мышцах, костях, суставах, гиперкальциемия, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии. **Срок годности:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Регистрационный номер:** П N012070/01 и ЛСР-007813/10. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. Информация предназначена для медицинских работников. Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией.

Альфа D₃-Тева® (альфакальцидол) капсулы имеет следующие формы выпуска: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30.
Reg. Номер: ЛСР-007813/10, П N012070/01, Претензии направлять: ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валуева д.35, тел.:(495) 644-22-34, факс: (495)644-22-35/36

*Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшение функционирования нервно-мышечного аппарата (Schacht E, Ringe J. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int. 2012;32:207–215).

1. Richey F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures—a comparative meta-analysis.// Calcif Tissue Int., 2005, Vol. 76, pp.176–186

2. Под последствием остеопороза понимаются падения и связанные с ними переломы. E. Schacht, F. Richey, J. et al., The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. J. Musculoskelet Neuronal Interact 2005; 5(3): 273-284

ALPD-RU-00048-DOK-PHARM-DISTR-INT-16052018

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми

TEVA

ДИАЦЕРЕИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

В статье обсуждаются возможности использования симптоматических препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита (ОА). Представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности диацереина при различных формах ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, симптоматические препараты замедленного действия, диацереин.

L.I. ALEKSEEVA, MD, Prof., N.G. KASHEVAROVA, PhD in medicine.
Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow
Diacerein the treatment of osteoarthritis

The article discusses the possibility of using symptomatic slow-acting drugs for the treatment of osteoarthritis (OA). There is a review of clinical studies evaluating the efficacy and safety of diacerein in different forms of OA.

Keywords: osteoarthritis, symptomatic slow-acting drugs, diacerein.

Остеоартрит (ОА), самая частая форма поражения суставов, представляет собой гетерогенное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава: хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы [1]. Полагают, что гетерогенность заболевания обусловлена различными этиологическими причинами, включая механические, биохимические, генетические факторы, а также молекулярными и ферментными изменениями, вызывающими развитие и прогрессирование болезни. Первоначальные изменения при ОА, по-видимому, возникают вследствие нарушения процессов ремоделирования в тканях сустава, приводящих к неспособности клеток поддерживать гомеостаз, т. е. баланс между процессами синтеза и деградации в тканях сустава, постепенно процессы деградации начинают превалировать, приводя к прогрессии ОА.

Основной фармакологический эффект симптоматических препаратов замедленного действия связан с воздействием на рецепторы сигнальных молекул и синтез провоспалительных медиаторов. Снижая интенсивность воспаления, они не только уменьшают боль, но и замедляют прогрессирование ОА

Медикаментозное лечение ОА включает ряд препаратов, которые подразделяются по механизмам действия. Большинство средств, используемых при ОА, направлены на симптомы болезни: уменьшение боли и улучшение функции сустава. К ним относятся, прежде всего, анальгетики, например парацетамол, и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако их применение, особенно для лечения хронической боли, вызывает частые нежелательные явления. Изучение механизмов развития ОА показало, что хрящ и субхондральная кость метаболически активны. Это привело к созданию хондропротективных субстанций, способных

влиять на симптомы болезни через воздействие на определенные патологические механизмы ОА и имеющих хороший профиль безопасности, которые были определены как симптоматические медленно действующие препараты, такие как глюкозамин, хондроитин, цитокиновый модулятор – диацереин, гиалуронат, бисфосфонаты и др. [2]. Основной фармакологический эффект этих препаратов связан с «медленным» противовоспалительным эффектом через воздействие на рецепторы сигнальных молекул и синтез провоспалительных медиаторов. Снижая интенсивность воспаления, они не только уменьшают боль, но и замедляют прогрессирование ОА. Кроме того, обладая хорошей переносимостью, эти препараты могут с успехом применяться у больных ОА и коморбидностью. Но, несмотря на большое количество рекомендаций по ведению больных ОА, созданных различными медицинскими обществами, единого мнения относительно симптоматических препаратов замедленного действия нет. Однако Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза (ОП) и ОА (ESCEO) на основании заключения рабочей группы, состоящей из 11 экспертов по лечению заболеваний опорно-двигательного аппарата, рекомендует применять препараты этой группы в качестве базисной фармакологической терапии для длительного лечения ОА [3].

Диацереин (Д) является одним из представителей данной группы препаратов. Основное патогенетическое действие Д заключается в ингибировании системы интерлейкина-1 β (IL-1 β) и связанных с ним нисходящих сигнальных путей [4]. Показано, что Д влияет на активацию IL-1 β посредством уменьшения продукции IL-1 конвертирующего фермента [5], уменьшает экспрессию рецепторов IL-1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина [6]. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора IL-1, что приводит к блокаде «нисходящих сигнальных путей» [7, 8]. Внутриклеточно Д блокирует индуцируемую IL-1 актива-

Таблица 1. Действие Д на ткани сустава

Хрящ/синовия	
Антикатаболическое	Снижение уровней MMP-1, MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4, ADAMTS-5, индуцированных IL-1 β
	Снижение уровней iNOS, NO, индуцированных IL-1 β
	Повышение уровней PGE-2, COX-2, индуцированных IL-1 β
Проанаболическое	Повышение уровней коллагена, протеогликанов, гиалуронана
Субхондральная кость	
Остеобласты	Повышение уровней PGE-2, COX-2
	Снижение уровней остеокальцина, индуцированного витамином Д ₃ , uPA
	Снижение уровней DKK-1, DKK-2
Остеокласты	Снижение уровней MMP-13, катепсина К
	Снижение выживаемости остеокластов, дифференциации преостеокластов

Примечание. ADAMTS – дисинтегрин-металлопротеиназный домен с тромбоспондиновым свойством, COX-2 – циклооксигеназа-2, DKK – диккопф, iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота, MMP – металлопротеиназа, NO – оксид азота, PGE-2 – простагландин E₂, uPA – урокиназный активатор плазминогена.

цию транскрипционного фактора NF κ B, снижая этим экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО- α , IL-1, IL-6, оксида азота и металлопротеиназ (ММП), способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса [9].

Кроме противовоспалительного эффекта, Д обладает антикатаболическими [10, 11] и проанаболическими действиями на хрящ и синовию [10, 12–14], а также протективным влиянием на процессы ремоделирования субхондральной кости (табл. 1) [15].

Исследование Д на различных животных моделях показало снижение потери хрящевой ткани по сравнению с контрольными группами без лечения, повышение минеральной плотности костной ткани и уменьшение толщины субхондральной пластины, а также замедление развития изменений в суставе после менискэктомии (табл. 2).

К настоящему времени проведено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность Д. При приеме per os Д деацетируется и превращается в активный метаболит – реин, который практически полностью (>90%) связывается с белками плазмы, достигая пиковой концентрации через 15–30 мин. Период полувыведения реина у здоровых людей составляет 4,2 ч после приема первых 50 мг препарата. Оптимальная доза препарата для взрослых составляет 100 мг в день, которую рекомендуется принимать во время еды, поскольку такой прием препарата повышает его абсорбцию на 24%. Выводится реин из организма преимущественно почками: 20% в неизменном виде, 60% – в виде глюкуронида и 20% – в сульфатированной форме. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функ-

ции почек (при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин). Оптимальная терапевтическая доза препарата была определена в многоцентровом исследовании 484 больных гонартрозом, которые получали препарат в трех дозах: 50, 100, 150 мг/день в течение 16 недель. Клинический эффект указанных доз был практически сходен, но нежелательные реакции значительно чаще регистрировались при использовании 150 мг/день [16].

Симптоматическое действие Д в дозе 100 мг/день оценено в четырех метаанализах. В систематическом обзоре (19 рандомизированных контролируемых исследований при участии 2 637 пациентов) было показано, что препарат значительно улучшает симптомы болезни по сравнению с плацебо, имеет практически равное действие с НПВП, но в отличие от них обладает выраженным последствием и не вызывает тяжелых побочных явлений [17]. Т. Fidelix et al. в метаанализах 2006 и 2014 гг. показали, что Д оказывал статистически значимое влияние на выраженность боли через 3–36 месяцев лечения. Было подчеркнуто выраженное последствие препарата по влиянию на боль и функцию сустава по сравнению с плацебо и НПВП [18]. Еще в одном метаанализе (6 рандомизированных клинических исследований при участии 1 533 пациентов) также был продемонстрирован аналгетический эффект Д, кроме того, авторы подтвердили улучшение функционального статуса больных на фоне приема препарата ($p < 0,01$). Исследователи сделали вывод, что Д является альтернативной терапией ОА у больных, которые не могут принимать парацетамол и НПВП [19].

Помимо обезболивающего эффекта, в ряде исследований показано действие Д на синовит. Так, в открытом сравнительном 3-месячном исследовании приняли участие 133 пациента с гонартрозом 1–3-й ст. и с вторичным синовитом. Первая группа (68 больных) получали монотерапию препаратом Д по 100 мг/день, вторая группа (65 больных) – ХС 1000 мг/день + ГС 1000 мг/день + мелоксикам 7,5 мг/день. Группы до начала терапии были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, показателям индекса Лекена, боли по ВАШ, рентгенологическим стадиям, толщине синовиальной оболочки (СО) и количеству синовиального выпота в коленном суставе (по дан-

Таблица 2. Структурно-модифицирующие свойства Д (in vivo)

Модели	Авторы
Гранулема мышей	Moore et al., 1998
ОА у собак	Brandt et al. 1997
Хронический ОА у собак	Smith et al., 1999
ОА у овец	Ghosh et al., 1998
ОА у морских свинок	Bendele et al., 1996
Посттравматический ОА у кроликов	Mazieres et al., 1994
ОА у кроликов	De Rezende et al., 2006

ным УЗИ). Стойкий обезболивающий эффект в первой группе был отмечен на 6-й неделе терапии, во второй группе – на 7-й неделе. Более выраженное статистически значимое уменьшение толщины СО наблюдалось у больных, получавших Д, с $6,2 \pm 2,4$ до $2,8 \pm 1,2$ мм ($p = 0,001$) против с $5,7 \pm 2,8$ до $3,6 \pm 2,8$ мм ($p = 0,05$). Вместе с тем отмечено снижение объема синовиального выпота в полости сустава с $36,88 \pm 8,73$ до $5,86 \pm 3,10$ мл ($p = 0,00006$) против с $37,66 \pm 8,21$ до $21,70 \pm 6,12$ мл – в контрольной группе ($p = 0,001$). Эффект от проводимой терапии достиг 100% у пациентов при лечении Д, во второй группе только 43%. У остальных больных контрольной группы эффект терапии был удовлетворительным. Через 3 месяца после окончания терапии выраженное увеличение выпота в суставе отмечено во второй группе и незначительное в первой группе, что говорит о стойком эффекте последствия Д [20]. Положительное влияние препарата на синовит подтверждено и в другом исследовании у 40 больных с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ): 20 больных (1-я группа) принимали Д и НПВП при необходимости и 20 (2-я группа) – только НПВП. При МРТ-исследовании коленных суставов синовит был обнаружен у каждого третьего больного. К концу 6-месячного наблюдения отмечено статистически значимое уменьшение выраженности синовита в 1-й группе ($p < 0,0002$), в то время как во 2-й группе число случаев синовита достоверно не изменилось [21].

Метаанализ 19 РКИ показал, что диацереин значительно улучшает симптомы ОА по сравнению с плацебо, обладает обезболивающим эффектом, сопоставимым с НПВП, но в отличие от них обладает выраженным последствием и не вызывает серьезных побочных эффектов

В 2016 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) на основании обзора публикаций о клинических исследованиях и данных метаанализов подтвердило, что эффективность Д после первого месяца лечения аналогична эффективности НПВП и выше действия парацетамола. Кроме того, установлено, что препарат обладает пролонгированным действием на симптомы болезни в течение нескольких месяцев даже после прекращения лечения [22].

Структурно-модифицирующий эффект Д был изучен в 3-летнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 507 больных первичным коксартрозом. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Результаты показали, что рентгенологическое прогрессирование статистически значимо реже выявлялось у больных, получавших Д, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно, $p = 0,007$). Замедление прогрессирования ОА в течение 3-летнего приема препарата: в среднем $0,18 \pm 0,25$ мм в год против $0,23 \pm 0,23$ мм в год в группе плацебо свидетельствует о структурно-модифицирующем

действии Д [23]. В литературе есть отдельные описания длительной терапии Д. Например, приводятся данные наблюдения за больной 60 лет с диагнозом *ОА коленных и тазобедренных суставов*, которая на протяжении 7 лет принимает Д в дозе 100 мг/день. При повторных рентгенологических исследованиях отрицательной динамики в коленных суставах не выявлено, в тазобедренных суставах – отмечалось небольшое сужение суставной щели, структура головок не изменена, появление маленьких остеофитов крыш вертлужных впадин. Результаты наблюдения свидетельствуют о клиническом и структурно-модифицирующем эффекте препарата при хорошей переносимости [24].

Применение Д в ряде случаев сопровождается нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): размягчение стула и диарея. По данным Bartels с соавт. [19], относительный риск развития диареи на фоне Д по сравнению с плацебо составляет 3,51 (95% CI 2,55–4,83). Данные остальных метаанализов говорят о том, что на фоне Д как минимум один эпизод диареи или жидкого стула отмечается у 39% больных по сравнению с 12% на плацебо. Как правило, диарея носила легкий или умеренный характер, развивалась в течение первых двух недель лечения, и в большинстве случаев симптомы диареи исчезали при продолжении лечения Д. Со стороны печени на фоне приема Д отмечено редкое повышение печеночных ферментов без повышения уровня билирубина [25]. В связи с относительно высокой частотой таких осложнений в декабре 2013 г. орган медицинского контроля Евросоюза European Medicines Agency (EMA) начал процедуру пересмотра показаний и противопоказаний к назначению препарата. Прежде всего, речь шла о диарее [26]. В дальнейшем Комитет по фармаконадзору и оценке рисков EMA (PRAC) признал, что преимущества Д превышают его недостатки, однако были рекомендованы определенные ограничения при его назначении [25]. С целью минимизации рисков со стороны ЖКТ и других нежелательных реакций (НР) рекомендовано начинать лечение препаратом с половины рекомендуемой дозы (50 мг/сут) в течение 2–4 недель, избегать одновременного назначения слабительных средств [16]. Кроме того, Д не рекомендуется назначать пациентам в возрасте старше 65 лет, у которых есть указания на возникновение диареи [27]. Помимо НР со стороны ЖКТ в литературе описаны редкие случаи поражения кожных покровов на прием Д, такие как сыпь, зуд, экзема.

В России проведено собственное крупное исследование по оценке переносимости Д в реальной клинической практике РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе). В исследовании приняли участие 3 479 больных (60,4% женщин и 39,6% мужчин, средний возраст $57,6 \pm 12,6$ года) с ОА и неспецифической болью в спине. Препарат назначался в дозе 100 мг/сут, оценка результатов лечения проводилась через 30 дней. 62,6% пациентов, помимо Д, принимали НПВП, миорелаксанты. Оценивалась эффективность терапии (динамика боли по визуальной аналого-

вой шкале – ВАШ и удовлетворенность лечением), а также частота и характер НР. Результаты исследования показали, что комплексная терапия с использованием Д была эффективна у большинства больных: интенсивность боли снизилась с $71,2 \pm 17,5$ до $22,6 \pm 16,3$ мм по ВАШ, т. е. на 68,3% по сравнению с исходным уровнем. 76% пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный». Основные НР были связаны с ЖКТ. Отмечалось учащение стула: исходно $5,91 \pm 1,9$ эпизода дефекации в неделю, через 30 дней приема препарата – $7,3 \pm 2,8$ эпизода в неделю ($p < 0,001$). Выраженная диарея развилась только у 30 больных (0,86%). При этом частота запоров существенно снизилась – если исходно они были отмечены у 15,4% больных, то через месяц приема ДР – лишь у 3,8% ($p < 0,001$). Существенное (более чем в 2 раза в сравнении с верхним значением нормы) повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) было отмечено лишь у 20 больных (0,57%). У двух больных за период наблюдения были выявлены язвы желудка, подтвержденные при проведении эндоскопического исследования, однако данные пациенты помимо Д принимали и НПВП; еще у одной пациентки – обострение желчнокаменной болезни. Кроме того, были отмечены такие НР, как кожные аллергические реакции ($n = 2$), головная боль ($n = 1$), головокружение ($n = 2$), общая слабость ($n = 1$), сонливость ($n = 1$), частое мочеиспускание ($n = 1$) и острая задержка мочи ($n = 1$). Однако связь этих НР с приемом Д во всех случаях была сомнительной; наиболее вероятной причиной их развития является прием НПВП [28]. При оценке влияния препарата на ССС достоверных результатов отрицательного воздействия получено не было. Достаточно значимым в данном случае представляется факт, что на протяжении более чем 20 лет применения Д ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда не зарегистрировано. Кроме того, поскольку Д не оказывает отрицательного влияния на ССС, предполагается его применение у больных ОА с сосудистой коморбидностью, особенно при наличии противопоказаний для НПВП [22].

Так, в исследование, проведенное профессором А.В. Наумовым, было включено 60 больных с ОА и разными формами ИБС и с противопоказаниями к назначению НПВП (прием оральных антикоагулянтов, аорто-коронарное шунтирование, прием 2-й антиагрегантной терапии). Больные были рандомизированы на две группы. Первая группа (30 больных, средний возраст – $72,3 \pm 8,5$ года) получала препарат Диафлекс 100 мг/день. При недостаточном обезболивании больным рекомендовался дополнительный прием парацетамола в титруемой дозе от 1–4 г/сут. Вторая группа (30 больных, средний возраст $71,6 \pm 9,3$ года) – только парацетамол в титруемой дозе от 1–4 г/сут. Длительность наблюдения – 90 дней. Результаты исследования показали, что назначение Д в комплексной терапии ОА позволяет снизить интенсивность боли на 80% за 90 дней ($p = 0,03$), уменьшить дозу и сроки приема парацетамола на 71,5%

ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

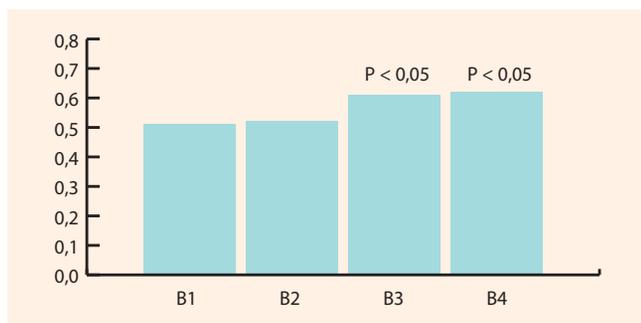
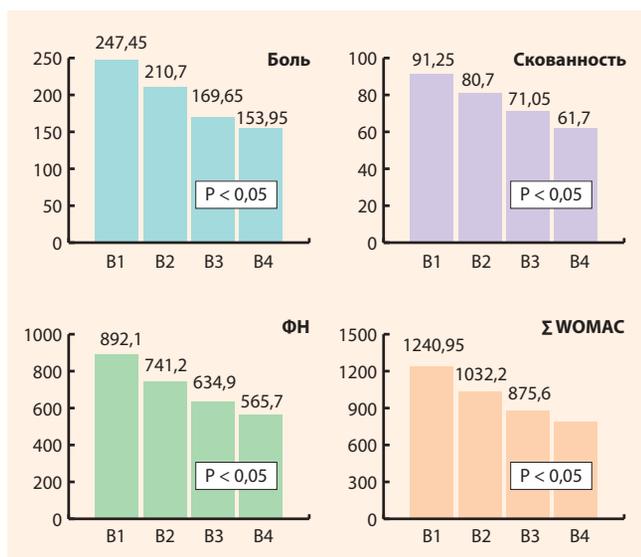
НПВП НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

*Курс на эффективность
и безопасность!*



- ✓ Препарат первой линии для длительного контроля боли и воспаления при заболеваниях костно-мышечной системы – остеоартроза, остеохондроза (ESCEO, 2016)
- ✓ Показан пациентам с высоким кардиоваскулярным риском (ИБС, инфаркт, инсульт) и принимающим антиагреганты



Рисунок 1. Оценка качества жизни по анкете EQ 5D**Рисунок 2. Динамика показателей индекса WOMAC**

($p = 0,04$) за тот же период. Прием препарата привел к снижению маркеров системного воспаления (СРБ на 76,7%, $p = 0,04$, IL-1 β на 30%, $p = 0,04$), в то время как в группе контроля данных изменений не наблюдалось. Кроме того, трехмесячная терапия Д сопровождалась лучшим контролем гликемии у пациентов с сопутствующим СД2 [29].

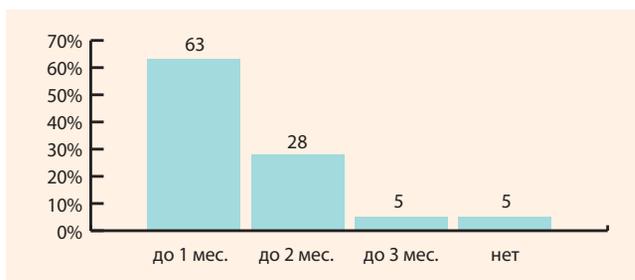
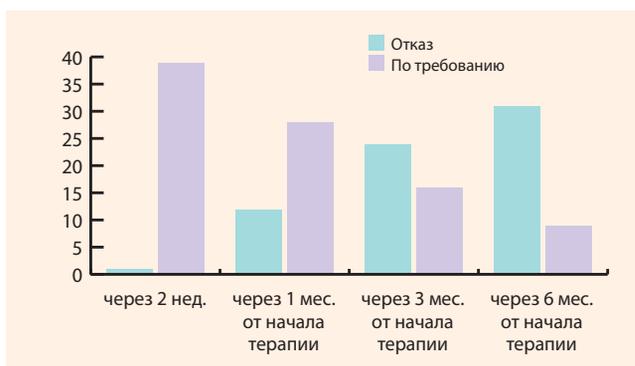
В настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» проводится открытое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Диафлекс у пациентов с ОА коленных суставов, в т. ч. и с коморбидностью. В исследование включено 80 больных обоих полов с ОА коленных суставов 2–3-й стадии по Келлгрону и Лоуренсу в возрасте 45–70 лет. Длительность исследования – 9 месяцев (6 месяцев терапии и 3 месяца наблюдения). В настоящее время 40 пациентов закончили терапию. Средний возраст больных составил $61,6 \pm 6,94$ (от 47 до 75 лет), средняя длительность заболевания – $10,75 \pm 5,91$ (от 3 до 30 лет), средний ИМТ – $31 \pm 5,02$ кг/м² (16 пациентов – избыточная масса тела, 17 – ожирение 1-й степени, 2 – ожирение 2-й степени, 5 – ожирение 3-й степени). Предварительные результаты продемонстрировали статистически значимое снижение боли при ходьбе

уже на втором визите, т. е. через 1 месяц терапии. При оценке боли, скованности, функциональной недостаточности и суммарного индекса WOMac достоверное снижение показателей отмечено на третьем визите, т. е. через 3 месяца терапии. При оценке качества жизни по EQ 5D тоже отмечалось статистически значимое улучшение показателей через 3 месяца терапии (рис. 1, 2).

При оценке эффективности лечения по мнению врача и пациента уже через 1 месяц терапии 73% больных отметили улучшение состояния, а через 3 месяца – 93% больных оценили свое состояние как улучшение и значительное улучшение. Подавляющее число пациентов (63%) через 1 месяц терапии отметили наступление эффекта, еще 28% больных – через 2 месяца лечения. При оценке потребности в приеме НПВП уже через 2 недели от начала терапии все больные стали принимать НПВП «по требованию», через 1 месяц 30% больных смогли отменить прием НПВП, а через 3 месяца от приема НПВП отказались уже более 77% больных (рис. 3, 4).

Переносимость терапии в целом была хорошая. Серьезных НР отмечено не было. У одной пациентки отмечалась изжога через 5 дней терапии, длилась в течение 4 дней, купирована самостоятельно, связь с препаратом сомнительная. У двух пациенток отмечалась диарея до 4 раз в день, возникшая сразу после начала терапии (длительность: у одной пациентки 1 неделя, у другой – 2 недели). НЯ не явились причиной прерывания терапии и отклонений от протокола.

Таким образом, данные предварительных результатов демонстрируют статистически значимое положительное влияние препарата на боль, скованность, функциональ-

Рисунок 3. Время наступления эффекта**Рисунок 4. Потребность в НПВП**

ное состояние суставов. Более подробные результаты, в т. ч. и влияние Д на коморбидный фон пациентов, будут представлены после окончания исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д включен в ряд рекомендаций по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, в июле 2014 г. PRAC/EMA подтвердили профиль безопасности Д, который за 20 лет не претерпел изменений, и пришли к заключению о благоприятном соотношении пользы и риска от приме-

нения препарата для симптоматического лечения ОА коленных и тазобедренных суставов. Рабочая группа ESCEO тоже пришла к выводу, что польза от применения Д перевешивает связанные с ним риски и определила Д как один из препаратов первой линии для медикаментозной терапии ОА. Вместе с тем требуется дальнейшее изучение эффективности препарата при других локализациях ОА, для подтверждения его структурно-модифицирующих свойств и использования при различных фенотипах ОА, например при сочетании ОА с заболеваниями ССС, СД2, метаболическим синдромом. 

ЛИТЕРАТУРА

- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis – a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 1697-707.
- Qvist P, Bay-Jensen AC, Christiansen C, Dam EB, Pastoureaux P, Karsdal MA. The disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD): Is it in the horizon? *Pharmacol Res*, 2008, 58(1): 1-7.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, 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): 253-65.
- Martel-Pelletier J and Pelletier J-P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.*, 2010, 2(2): 95-104.
- Moldovan F, Pelletier JP, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthr Cartil*, 2000, 8: 186-96.
- Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol*, 1998, 25(4): 753-62.
- Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Tardif G, Martel-Pelletier J. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1 rasyntesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthr Cartil*, 1996, 4(1): 77-84.
- Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthr Cartil*, 1999, 7(3): 272-80.
- Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP et al. Diacerein and Rhein prevent IL-1b-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B alfa. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91: 22-8.
- Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, Ficheux H, Pujol JP. Rhein inhibits interleukin-1beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappaB and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*, 2003, 27(4): 233-46.
- Ferreira Mendes A, Caramona MM, de Carvalho AP, Lopes MC. Diacerein and rhein prevent interleukin-1 beta-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B-alpha. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91(1): 22-8.
- Felisz N, Boumediene K, Ghayor C, Herrouin JF, Bogdanowicz P, Galerra P et al. Stimulating effect of diacerein on TGF beta 1 and beta 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthr Cartil*, 1999, 7(3): 255-64.
- Sanchez C, Mathy-Hartert M, Deberg MA, Ficheux H, Reginster JY, Henrotin YE. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(3): 377-88.
- Schoonen RN, Giannetti BM, Van de Leur E, Reinards R, Greiling H. Effect of diacetylrhein on the phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells. *Arzneimittelforschun*, 1988, 38(1)(5): 744-8.
- Pelletier JP, Lajeunesse D, Reboul P, Mineau F, Fernandes JC, Sabouret P et al. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol*, 2001, 28(4): 814-24.
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(10): 2339-48.
- Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006, 166(17): 1899-906. (Erratum in: *ArchIntern Med*. 2007;167(5):444).
- Fidelix TSA, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 Jan 25, 1: CD005117.
- Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthri-
- tis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthr Cartil*, 2010, 18(3): 289-96.
- Удовика М.И. Диациреин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(6): 614-618.
- Заиграева Н.К. Оценка эффективности препарата Артрокер при остеоартрозе коленных суставов. *Современная ревматология*, 2013, 7(4): 23-5.
- Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, Kanis JA, Burkhart FL, Maheu E, Martel-Pelletier J, Monfort J, Pelletier J-P, Rene R, Reginster J-Y. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*, 2016, 33: 75-85. DOI 10.1007/s40266-016-0347-4
- Dougades M, Nguen M, Berdah L et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthr Rheum*, 2001, 44(11): 2539-47.
- Балабанова Р.М. Применение диациреина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт). *Современная ревматология*, 2015, 9(3): 30-32.
- Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014.
- PRAC recommends suspension of diacerein-containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2.
- Ratnaik RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhea in the elderly. *Drugs Aging*, 1998, 13(3): 245-53.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диациреина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(2): 169-174.
- Наумов А.В. Эффективность и безопасность диациреина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП. *Поликлиника*, 2015, 5(1): 33-37.

А.Р. БАБАЕВА¹, д.м.н., профессор, Е.В. КАЛИНИНА¹, к.м.н., Д.Е. КАРАТЕЕВ², д.м.н.

¹ Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

² Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

ТОФАЦИТИНИБ В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА:

СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

В статье проведен анализ эффективности тофацитиниба у больных с резистентным ревматоидным артритом. Тофацитиниб был применен у 15 пациентов с активным РА в развернутой стадии с неэффективностью предшествующей терапии базисными противоревматическими препаратами, в т. ч. при их применении в комбинации. Результат оценивали через 3 и 6 мес. Снижение активности заболевания, соответствующее ACR 20, наблюдалось у 93,33% пациентов уже через 3 мес. терапии, что свидетельствует о высокой эффективности препарата для лечения рефрактерного РА. Было также отмечено снижение сыровоточного уровня РФ. У 7 (63%) из 11 серопозитивных больных произошло значимое снижение РФ, причем более чем у трети серопозитивных больных наблюдалось 50%-ное снижение уровня РФ, а у 2 (18%) пациентов была достигнута отрицательная сероконверсия.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, анализ эффективности лечения, генно-инженерные биологические препараты.

A.R. BABAEVA¹, MD, Prof., E.V. KALININA¹, PhD in Medicine, D.E. KARATEEV², MD

¹ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, intermediate course of internal medicine, Volgograd,

² Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

TOFACITINIB IN BASELINE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: OWN CLINICAL EXPERIENCE

This article presents the clinical data regarding the use of the novel drug tofacitinib (TOFA) in the treatment of rheumatoid arthritis, resistant to conventional disease-modifying therapy. It was shown, that TOFA in total dose 10 mg t/d has a high efficacy and safety. After 6 month course of TOFA treatment as monotherapy in 7 pts and as combination with methotrexate or leflunomide in 8 pts significant decrease of RA activity according to DAS28, CDAI, SDAI and RAPID scores was revealed. Positive dynamics of clinical data was associated with decreased levels of immune markers: C-reactive protein and rheumatoid factor, two persons became seronegative. No one serious side-effect was registered. On the basis of clinical data we can recommend using TOFA in RA in cases of insufficient efficacy of conventional DMARDs or if they are contraindicated.

Keywords: rheumatoid arthritis, tofacitinib, treatment effectiveness analysis, genetically engineered biological agents.

Ревматоидный артрит (РА) в настоящее время остается одной из наиболее значительных медицинских и социальных проблем. Количество заболевших велико в разных популяциях, в т. ч. и среди трудоспособного населения. Это заболевание характеризуется тяжестью суставного процесса, приводящего к стойкой потере трудоспособности, а также множественными системными проявлениями. Ключевым элементом патологического процесса является синовиальная оболочка сустава, воспаление и пролиферация которой с формированием паннуса рассматриваются как важнейшие механизмы разрушения суставного хряща и подлежащей кости. Неконтролируемая пролиферация синовиоцитов говорит об определенной аналогии между РА и онкопроцессом и является одним из оснований для применения цитотоксических иммунодепрессантов, таких как метотрексат, в качестве базисной терапии РА. Тем не менее, несмотря на достаточно агрессивную терапию с применением комбинированной иммунодепрессивной терапии, достижение значимого эффекта возможно лишь у части пациентов. Так, по данным зарубежных специали-

стов, краткие эпизоды ремиссии на протяжении 2 лет зарегистрированы только у 45% пациентов, тогда как длительная ремиссия достижима не более чем у 14% пациентов, получающих адекватную терапию РА [1].

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat to target – T2T) предусматривает достижение ремиссии, если это возможно, или низкой активности заболевания с обязательным применением синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и при необходимости биологических агентов. «Золотым стандартом» начала терапии РА является метотрексат. При неэффективности монотерапии метотрексатом либо его комбинации с другими базисными препаратами показано применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) антицитокинового действия (ингибиторы ФНО-альфа, ингибиторы ИЛ-6 и др.) или модуляторов активности иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов) [2]. Следует подчеркнуть, что в начальной терапии РА предпочтение отдается синтетическим БПВП не только из-за более низкой

стоимости, но и в связи с другими их особенностями, такими как низкий антигенный потенциал, т. к. они не являются белковыми молекулами. Несмотря на достаточный большой спектр препаратов, применяемых для лечения РА, в повседневной клинической практике возникают серьезные трудности при реализации стратегии «Т2Т», что в значительной степени связано с плохой переносимостью рекомендованных доз стандартных БПВП, противопоказаниями к их применению, а также развитием серьезных побочных явлений.

Наиболее частыми причинами, ограничивающими длительное применение ГИБП, являются вторичная неэффективность, в т. ч. связанная с иммуногенностью препаратов, и серьезные нежелательные явления.

Биологические препараты, особенно имеющие строение моноклональных антител (МАТ), способны индуцировать продукцию специфических антилекарственных антител, не только снижающих эффективность ГИБП, но и приводящих к развитию вторичных иммунопатологических феноменов, включая развитие анафилактических реакций [3].

Раскрытие ключевых механизмов иммунопатогенеза РА дает основание для новых подходов к фармакотерапии этого заболевания [4]. В настоящее время доказана роль внутриклеточных сигнальных систем, в частности системы JAK-STAT, в активации иммунокомпетентных клеток в ответ на различные внеклеточные агенты. Как известно, система JAK-STAT обеспечивает передачу информации от рецепторов к ядру клетки и тем самым влияет на транскрипцию ДНК. JAK-STAT – это сигнальный комплекс, состоящий из янус-киназ (они получили такое название благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны – подобно изображению древнеримского бога Януса) и сигнального белка – трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Семейство JAK относится к группе тирозинкиназ и состоит из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, обладающих ферментативной активностью и ассоциированных с рецепторами цитокинов. Основная функция JAK заключается в передаче сигналов от различных медиаторов, в частности от интерферона и цитокинов (IL6), и в обеспечении ответа на эти сигналы соответствующих клеток-мишеней. При взаимодействии цитокина и рецептора к данному цитокину янус-киназы фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Процесс фосфорилирования приводит к активации белков STAT, которые проникают в ядро клетки и индуцируют транскрипцию тех генов, экспрессия которых регулируется данным цитокином. Таким образом, система JAK-STAT передает стимулирующий сигнал через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки, тем самым обеспечивая функциональную активацию клетки-эффектора.

Следует подчеркнуть, что роль системы JAK-STAT в патогенезе целого ряда патологических процессов, в т. ч. при ревматических и онкологических заболеваниях, вполне доказана. В связи с этим перспективным направ-

лением коррекции иммунопатологических нарушений и неконтролируемой клеточной пролиферации стало применение ингибиторов тирозинкиназы в онкологии, а также поиск новых антиревматических препаратов среди ингибиторов JAK.

К таким препаратам относится тофацитиниб (торговое наименование – Яквинус™). Тофацитиниб (ТОФА) обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и тем самым обеспечивает прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы: сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки, и биологические эффекты цитокина не реализуются [5, 6]. В марте 2013 г. ТОФА стал первым ингибитором JAK, получившим разрешение Минздрава России для применения у пациентов с РА умеренной и тяжелой степенью активности после неэффективности или при непереносимости стандартных базисных средств, включая метотрексат, который может применяться как в комбинированной, так и в качестве монотерапии.

По данным международных рандомизированных клинических исследований получены убедительные доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости ТОФА у больных РА [7–9]. Эти результаты послужили основанием для включения ТОФА в международные и национальные клинические рекомендации в качестве препарата 2–3-й линии [2, 3, 5]. При этом нет единого мнения по вопросу, следует ли рассматривать его как альтернативу ГИБП и как его лучше применять: до лечения ГИБП (во 2-й линии) или только после того, как ГИБП оказались недостаточно эффективными (в 3-й линии).

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat to target) предусматривает достижение ремиссии, если это возможно, или низкой активности заболевания с обязательным применением синтетических базисных противовоспалительных препаратов и при необходимости биологических агентов

Наши собственные данные, полученные в результате клинического наблюдения по применению тофацитиниба у 5 пациентов РА с неудовлетворительным ответом на стандартную терапию БПВП, подтверждают эффективность этого препарата [10].

В настоящее время в России закончено 6-месячное многоцентровое клиническое открытое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении больных РА с недостаточным ответом на метотрексат и другие БПВП, а также ГИБП. В рамках этого исследования в клинике факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета получен клинический опыт по применению ТОФА в лечении еще 10 пациентов РА, резистентных к стандартной терапии.

Целью нашего анализа явилась оценка эффективности и безопасности ТОФА у пациентов с РА, не достигших низкой активности либо ремиссии по критериям EULAR

под воздействием синтетических болезнь-модифицирующих препаратов либо биологических агентов.

Под наблюдением находилось всего 15 пациентов с достоверным диагнозом РА (критерии ACR-1987, EULAR-2010). Из них 5 больных получали ТОФА в клинической практике и 10 пациентов входили в многоцентровое открытое клиническое исследование IV фазы. Среди включенных в настоящий ретроспективный анализ пациентов было 12 женщин и трое мужчин в возрасте от 31 до 64 лет (средний возраст 51,67 года). У пациентов имела место развернутая (у 3 пациентов) либо поздняя (у 12 пациентов) клиническая стадия эрозивного артрита с преимущественным поражением мелких суставов кистей, рентгенологическая стадия не ниже 3-й. Серопозитивный вариант РА диагностирован у 11 пациентов, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) вариант РА имел место у 4 пациентов. Все пациенты были серопозитивны по АЦЦП – антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Степень активности заболевания по индексу DAS28 варьировала от 4,71 до 6,65 балла (среднее значение $5,74 \pm 2,1$ балла), причем у 13 пациентов она соответствовала уровню высокой активности (индекс DAS28 > 5,1) и лишь у 2 человек индекс DAS28 был менее 5,1 балла (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика пациентов	N = 15
Женщины, n (%)	12 (80%)
Средний возраст (годы)	51,67
РА развернутый	3 (20%)
РА поздний	12 (80%)
РФ (+)	11 (73,3%)
АЦЦП (+)	15 (100%)
DAS28-4 (COЭ)	$5,74 \pm 2,1$
DAS28-4 (COЭ) > 5,1	13 (86,67%)

Все пациенты до назначения ТОФА получали стандартную противоревматическую терапию, которая не была достаточно эффективной. Основная часть больных (13 человек) получала метотрексат в дозе от 10 до 15 мг в неделю, при этом у троих пациентов в анамнезе были курсы комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином либо метотрексатом и лефлуномидом. Двое пациентов получали базисную терапию лефлуномидом в дозе 20 мг/сут. Одна пациентка, наряду со стандартной терапией, получала ранее лечение ритуксимабом (2 г на курс). Следует отметить, что 6 пациентов, наряду с эпизодическим применением НПВП, получали плановую терапию метилпреднизолоном в суточной дозе 4–8 мг в связи с высокой активностью заболевания и недостаточным эффектом базисных средств (табл. 2).

Таблица 2. Предшествующая терапия

Предшествующая терапия	Пациенты (N = 15)
ГИБП (ритуксимаб)	1 (6,6%)
Комбинация БПВП (в анамнезе)	3 (20%)
Лефлуномид	2 (13,3%)
Метотрексат	13 (86,6%)
ГКС	6 (40%)

В связи с сохраняющейся активностью заболевания всем пациентам был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день (суточная доза 10 мг). Сопутствующая базисная терапия была следующей: 7 пациентов получали ТОФА без других болезнь-модифицирующих средств (в режиме монотерапии), 7 пациентов получали комбинацию ТОФА и метотрексата в дозе 12,5–15 мг/нед., 1 пациентка получала комбинацию ТОФА и лефлуномида 20 мг/сут. Что касается других противовоспалительных средств, то у 5 пациентов имел место прием НПВП «по требованию», а 5 пациентов продолжили прием метилпреднизолона – от 4 до 8 мг/сут (табл. 3).

Анализ проводился с учетом терапии ТОФА в течение 6 мес: ежемесячный мониторинг эффективности и безопасности использованной схемы лечения.

Перед назначением тофацитиниба всем пациентам было проведено стандартное обследование для исключения туберкулеза и латентной вирусной инфекции (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту, Диаскинтест, маркеры вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции).

Эффективность терапии ТОФА оценивали на основании динамики клинических и лабораторных показателей, отражающих активность РА: динамику индекса DAS28-4 (COЭ), критерии ACR 20/50/70. Кроме того, для более точного анализа динамики суставного синдрома и признаков активности мы использовали индексы CDAI, SDAI, RAPID3, которые в последнее время рекомендованы как наиболее простые и адекватные способы оценки эффективности лечения. Наряду с этим, мы учитывали динамику общепринятых иммунологических показателей – С-реактивного белка (СРБ) и РФ, которые являются основными

Таблица 3. Сопутствующая терапия при назначении тофацитиниба

Сопутствующая терапия	Тофацитиниб в дозе 5 мг, 2 раза в сутки (N = 15)
Монотерапия ТОФА	7 (46,6%)
Комбинация с МТХ	7 (46,6%)
Комбинация с ЛФ	1 (6,6%)
НПВП по требованию	5 (33,3%)
ГКС	5 (33,3%)

маркерами клинко-иммунологической активности ревматоидного процесса.

Оценку безопасности терапии с включением ТОФА проводили путем регистрации возможных нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, а также на основании динамики стандартных лабораторных тестов (развернутого общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей крови – уровень билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, холестерина).

В настоящее время в России закончено 6-месячное многоцентровое клиническое открытое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении больных РА с недостаточным ответом на метотрексат и другие БВП, а также ГИБП

Мониторинг клинических и лабораторных показателей проводился с анализом исходных параметров и их динамики через 3 и 6 мес. На каждого пациента была заполнена индивидуальная регистрационная карта, отражающая повизитный учет всех анализируемых показателей. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием параметрических методов для показателей, соответствующих нормальному распределению. В отсутствие нормального распределения мы применяли методы непараметрического анализа. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента либо критерия Вилкоксона. Наряду с анализом динамики средних величин, мы учитывали процент пациентов, у которых наблюдалось снижение исследованных показателей клинической и иммунологической активности РА, т. е. проводили анализ 20-, 50-, 70%-ного улучшения в соответствии с критериями ACR 20/50/70.

Результаты сравнительного анализа исходных клинко-лабораторных показателей и их динамики под влиянием терапии с применением ТОФА представлены в *таблицах 4 и 5*. Как уже отмечалось ранее, исходные показатели, прежде всего индекс DAS28, у подавляющего большинства пациентов (86,67%) соответствовали уровню высокой активности заболевания. При этом следует подчеркнуть, что под влиянием лечения ТОФА уже через 1 мес по целому ряду клинических и лабораторных показателей наблюдалась положительная динамика: имело место уменьшение индексов DAS28, CDAI, SDAI, RAPID, сочетающееся у ряда пациентов со снижением СОЭ, СРБ и РФ.

Через 3 мес. лечения ТОФА наблюдалось дальнейшее уменьшение клинических признаков активности РА, при этом произошло существенное снижение индекса DAS28 по сравнению с исходным значением у всех 15 пациентов: от 1,09 до 2,50 балла (в среднем на 1,61 балла). При этом количество пациентов, у которых имела место высокая активность РА, через 3 месяца лечения уменьшилось с 13 человек до 2 и составило всего 13,3%. Как следует из

представленных в *таблице 4* данных, положительная динамика всех использованных индексов была достоверной уже на этапе 3-месячного курса терапии, причем снижение упрощенных индексов активности (SDAI и CDAI) произошло более чем на 50%. Более наглядно эти результаты представлены на *рисунке 1*.

Через 6 мес. лечения все суммарные показатели активности РА оставались на достигнутом уровне 3 мес и также были достоверно ниже соответствующих индексов на момент включения в исследование. Более того, через 6 мес. лечения только у одной пациентки оставалась высокая активность РА по индексу DAS28, хотя по сравнению с исходным значением этот показатель снизился на 1 балл. Что касается упрощенных индексов активности, то их динамика была более значительной, чем DAS28, в т. ч. у данной пациентки. Следует подчеркнуть, что анализируемый случай характеризуется резистентным течением заболевания и неудовлетворительным ответом не только на синтетические базисные препараты, но и на ГИБП (ритуксимаб в адекватной дозе в течение 1 года терапии).

Дополнительным подтверждением обнаруженных закономерностей является сравнительный анализ отдельных клинических показателей, характеризующих выраженность суставного синдрома (число болезненных суставов – ЧБС, число припухших суставов – ЧПС), общего состояния здоровья (оценка общего здоровья больным – ООЗБ), а также лабораторных данных – СРБ, СОЭ, РФ (*табл. 5*).

Таблица 4. Динамика индексов активности РА на фоне терапии тофацитинибом

Показатель	Исходный (M ± m)	3 мес (M ± m)	p1
DAS28	5,736 ± 0,17	4,13 ± 0,25	P < 0,001
SDAI	45,48 ± 6,24	17,60 ± 2,32	P < 0,001
CDAI	30,52 ± 1,93	13,83 ± 2,10	P < 0,001
RAPID	18,28 ± 1,41	11,15 ± 2,28	P < 0,05

p1 – вероятность ошибки (оценка достоверности различий через 3 мес. лечения).

Таблица 5. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения тофацитинибом

Показатель	Исходный	3 мес.	6 мес.	P
ЧПС (M ± m)	7,1 ± 0,95	2 ± 0,73	1,77 ± 1,02	<0,05
ЧБС (M ± m)	11,6 ± 1,02	5,4 ± 1,26	4,6 ± 0,96	<0,05
СРБ (Ме, межквартильный интервал)	21,0 (4,0; 31,0)		6,0 (5,0; 10,0)	
РФ (Ме, межквартильный интервал)	279,0 (101,0; 391,0)		187,0 (4,5; 335,0)	
СОЭ (M ± m)	38,6 ± 8,21	34,5 ± 4,97	31,3 ± 4,26	
ООЗБ (M ± m)	66,4 ± 3,97	36,6 ± 7,87	32,2 ± 4,2	<0,05

Рисунок 1. Динамика суммарных индексов активности РА под влиянием терапии с включением ТОФА

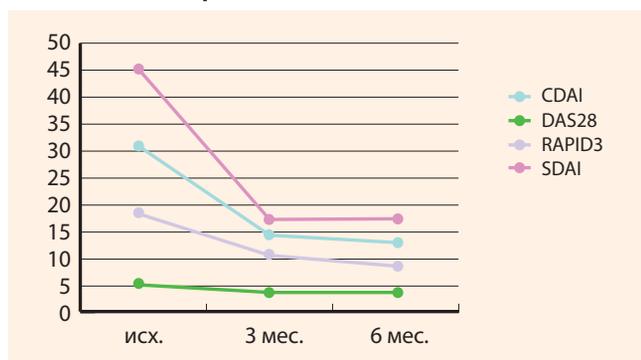
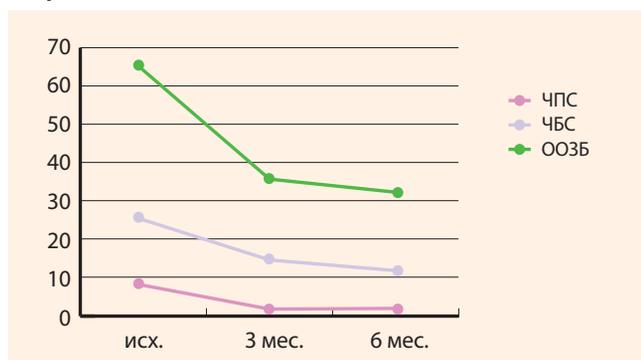


Рисунок 2. Динамика показателей суставного синдрома и общей оценки здоровья у больных РА под влиянием терапии с включением ТОФА



Как следует из представленных результатов, среднее число болезненных суставов уменьшилось с 11,6 до 5,4 через 3 мес. и до 4,6 через 6 мес. лечения, а среднее число припухших суставов – с 7,1 до 2 и 1,7 соответственно. При этом всеми пациентами было отмечено улучшение общего состояния здоровья как через 3, так и через 6 мес. лечения, что отразилось и на средних значениях этого показателя, который снизился практически вдвое (рис. 2).

Что касается лабораторных показателей, то их динамика оказалась менее выраженной. Тем не менее при анализе изменений со стороны СРБ и РФ методами непараметрической статистики мы обнаружили достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

Уже на этапе 3-месячного курса лечения 20%-ное улучшение по показателям ЧБС, ЧПС и ООЗБ имело место у 14 пациентов из 15, что составило 93,33% от общего количества больных. При этом у подавляющего большинства пациентов число болезненных и припухших суставов уменьшилось наполовину (у 12 и 13 человек соответственно) и даже на 70% (у 8 и 9 пациентов соответственно). Что касается одной пациентки, у которой не произошло существенного уменьшения выраженности суставного синдрома, то необходимо учесть особенности течения заболевания в данном клиническом случае, а именно длительный анамнез, позднюю клиническую стадию РА,

многолетний прием кортикостероидов, резистентность к стандартной терапии, в т. ч. к ГИБП.

При анализе влияния терапии ТОФА на маркеры воспаления установлено, что из лабораторных показателей наиболее информативным оказался уровень СРБ, 20%-ное снижение которого отмечено у 12 человек, 50%-ное снижение – у 10, а 70%-ное снижение почти у половины пациентов (у 7 человек из 15). Менее выраженным оказалось снижение СОЭ, однако у 8 пациентов имело место как минимум 20%-ное уменьшение этого показателя. Интересной оказалась динамика РФ, т. к. этот показатель является важным прогностическим маркером неблагоприятного течения РА. Из полученных нами результатов следует, что у 7 из 11 серопозитивных больных произошло значимое снижение РФ, причем более чем у трети серопозитивных больных наблюдалось 50%-ное снижение уровня РФ, а у двух пациентов была достигнута отрицательная сероконверсия.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что под влиянием терапии ТОФА уже через месяц от начала лечения подавляющее большинство пациентов отметило улучшение, заключающееся в уменьшении выраженности суставной боли, скованности, уменьшении экссудации в пораженных суставах. При этом у части пациентов, наряду с улучшением общего состояния здоровья, наблюдалась тенденция к снижению маркеров воспаления. Через 3 мес. терапии с включением ТОФА получена достоверная положительная динамика по всем показателям, отражающим активность ревматоидного воспаления. Важным клиническим результатом является снижение маркеров системного воспаления, в т. ч. уровня РФ у всех серопозитивных пациентов, и даже достижение сероконверсии по этому показателю у двух больных, что косвенно подтверждает влияние ТОФА на ключевые иммунопатологические механизмы РА.

Для более точного анализа динамики суставного синдрома и признаков активности мы использовали индексы CDAI, SDAI, RAPID3, которые в последнее время рекомендованы как наиболее простые и адекватные способы оценки эффективности лечения

Особый интерес представлял анализ нежелательных явлений в наблюдаемой нами группе пациентов в связи с возможным влиянием ТОФА на систему кроветворения, функцию печени, липидный профиль крови [11]. Что касается серьезных нежелательных явлений, то они не были зарегистрированы ни у одного из 15 пациентов, все контролируемые общепринятые лабораторные показатели оставались в пределах нормальных значений, за исключением одной пациентки, у которой наблюдалось преходящее повышение уровня аминотрансфераз не более чем на 20% от исходного нормального уровня. Приверженность к лечению ТОФА у пациентов была удовлетворительной. Наряду с этим, в отдельных случаях пациенты указывали на небольшую тошноту сразу после

Яквинус® – первый пероральный ингибитор JAK киназы для лечения ревматоидного артрита^{1,2}



МАЛАЯ МОЛЕКУЛА



БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

- Яквинус® – препарат нового класса для терапии РА^{1,2}
- Устойчивая эффективность как в комбинации с БПВП, включая МТ, так и в режиме монотерапии⁴
- Управляемый профиль безопасности¹

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус® (тофацитиниб)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.
Фармакологические свойства: тофацитиниб представляет собой мощный селективный ингибитор семейства янус-киназа, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН- α .
Показания к применению: для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).
Противопоказания: повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусами гепатита В и/или С; клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения с биологическими препаратами, а также мощными иммунодепрессантами; тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.
Меры предосторожности: препарат Яквинус® следует применять с осторожностью при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. Перед применением препарата Яквинус® следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции.

Способ применения и дозы: внутрь, вне зависимости от приема пищи. Яквинус® можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небактериальными БПВП. Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. Подробно по дозированию у отдельных категорий пациентов см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом, были серьезные инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию. Подробно о побочном действии см. полную информацию в инструкции по применению.

Срок годности: 2 года. Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистер из алюминиевой фольги, 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению препарата Яквинус® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утверждена МЗиСР РФ 16.03.2013 г., рег. уд. ЛП 002026.

Список литературы

1. Яквинус®, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ЛП 002026-160313.
2. Zerhini CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331.
3. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526.
4. Lesley J, Scott. Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs: (2013); 73:857-874.

Реклама



ООО «Файзер Инновации»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Яквинус
тофацитиниб
5 и 10 мг, таблетки

WFRUQAAD15057

приема препарата, которая проходила самостоятельно и не требовала назначения дополнительного лечения или отмены ТОФА.

На основании проведенных нами клинических наблюдений по применению ТОФА при РА получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с недостаточным ответом на стандартную базисную терапию РА

В заключение следует отметить, что на основании проведенных нами клинических наблюдений по применению ТОФА при РА получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с недостаточным ответом на стандартную базисную терапию РА. Полученные нами данные согласуются с публикациями последних лет, в которых дан анализ влияния этого препарата на клинические и лабораторные признаки РА в больших популяционных исследованиях, выполненных, в частности, в США и Японии. Так, Srend V, Kremer J и соавт. [7] была продемонстрирована высокая эффективность монотерапии ТОФА в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовало 611 пациентов с неэффективностью предшествующей болезнью-модифицирующей терапии. По данным Yamanaka H.

и соавт., применение ТОФА как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом у 486 пациентов из 56 центров Японии на протяжении 3 и более лет позволило добиться стойкого терапевтического эффекта, который не имел тенденции к снижению на протяжении всего периода наблюдения. При этом наиболее частыми побочными эффектами лечения в японской популяции оказались рецидивирующая назофарингеальная инфекция и *Herpes zoster* [9]. Что касается наших собственных наблюдений, то случаев инфекции *Herpes zoster* мы не регистрировали, а острая респираторная инфекция наблюдалась у одной пациентки в эпидемический период, что трудно связать с проводимым лечением и прямым негативным влиянием ТОФА на противоинфекционный иммунитет.

ВЫВОДЫ

1. Применение тофацитиниба во второй и третьей линии фармакотерапии РА как в виде монотерапии, так и в комбинации со стандартными базисными препаратами позволяет достоверно улучшить результаты лечения больных, резистентных к метотрексату, лефлуномиду либо их комбинации.
2. Высокий терапевтический эффект тофацитиниба, в т. ч. его комбинации с метотрексатом или лефлуномидом, у пациентов РА дает основание для более широкого использования этого препарата у пациентов с неадекватным ответом на стандартную терапию.



ЛИТЕРАТУРА

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. ACR/EULAR provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 404-13.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 3(73): 492-509.
3. Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. *Современная ревматология*, 2015, 1: 84-92.
4. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология*, 2012, 51(2): 66-75.
5. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(2): 209-221.
6. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор янус-киназы тофацитиниб. *Современная ревматология*, 2014, 1: 39-44.
7. Strand V, Kremer J, Wallenstein G et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patients-reported outcomes in randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17: 307.
8. van der Hejde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a 24-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.*, 2013, 65(3): 559-70.
9. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18: 34.
10. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Д.Е. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. *Современная ревматология*, 2015, 2: 28-32.
11. McInnes IB et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 73: 124-131.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В статье представлена современная концепция патогенетической терапии системной красной волчанки. Дана характеристика основных лекарственных препаратов, перечислены показания к их применению, стандартно используемые дозы. Обсуждается концепция «лечения до достижения цели» при СКВ. Рассмотрены проблемы разработки унифицированного алгоритма лечения больных.

Ключевые слова: системная красная волчанка, патогенетическая терапия, алгоритм лечения, концепция «лечение до достижения цели»

KLYUKVINA N.G., MD, Prof., First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. CURRENT STATUS

The article shares the current concept of pathogenetic treatment of systemic lupus erythematosus. The commonly used drugs are characterized, as well as their indications for their use and standard doses. The treat to target concept for SLE is discussed. Challenges in the development of a single treatment algorithm are considered.

Keywords: systemic lupus erythematosus, pathogenetic therapy, treatment algorithm, treat to target.

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое воспалительное заболевание, патогенез которого заключается в неконтролируемой выработке аутоантител к собственным тканям с последующим развитием иммунокомплексного воспаления. Распространенность СКВ, по современным данным, варьирует от 50 до 250 случаев на 100 тыс. населения [1, 2].

Волнообразное течение с чередованием ремиссий и обострений, наряду с разнообразием клинической картины, делает СКВ одним из наиболее трудных заболеваний не только для диагностики, но и для лечения и оценки эффективности терапии. Новая симптоматика, затрагивая интактные ранее органы и системы, может присоединиться на любой стадии СКВ, даже на фоне иммуносупрессивного лечения. По мере увеличения продолжительности болезни накапливается необратимое органное повреждение, обусловленное самим заболеванием, медикаментозным воздействием и коморбидными состояниями [3]. Подавляющему большинству больных требуется длительный (а зачастую и пожизненный) прием иммуносупрессивных препаратов. Крайне неблагоприятное влияние на прогноз могут оказывать поздняя диагностика и отсроченное начало патогенетической терапии, отсутствие адекватного мониторинга течения болезни, низкая комплаентность пациентов. Разработка унифицированных подходов к терапии затруднена за счет различий больных СКВ, связанных с модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска, такими как социально-экономический статус, раса и этническая принадлежность, уровень образования, материального дохода и пр. Все вышеперечисленные компоненты представляют собой важные мишени воздействия с целью совершенствования методов лечения заболевания, ранее считавшегося фатальным [4, 5].

Терапевтические схемы при СКВ должны подбираться индивидуально и базироваться на совокупности факторов: достоверности диагноза, активности заболевания и преобладающего органного поражения; наличия прогностически неблагоприятных симптомов; сопутствующей патологии (*рис.*). Необходим анализ предшествующей терапии с оценкой эффективности, переносимости, лекарственных взаимодействий – и что также реально имеет значение – доступности лекарственных средств и предпочтений пациента. Особое внимание следует уделять риску развития осложнений, профилактике и раннему выявлению сопутствующих состояний. Залогом успеха лечения является контакт пациента и врача, способность пациента к самоконтролю. Грамотная тактика также подразумевает командный подход с привлечением специалистов разного профиля при необходимости (гематологов, неврологов, психологов и пр.), а также преемственность амбулаторного и стационарного звена [6–8].

Существующие в настоящее время подходы к лечению СКВ направлены на восстановление нарушенного баланса иммунной системы. Основным терапевтическим средством у больных СКВ остаются глюкокортикоиды (ГК), эффект которых наступает практически сразу после назначения. ГК считаются препаратами выбора при всех вариантах течения болезни, независимо от давности и активности. Именно ГК изменили течение наиболее тяжелых ревматических заболеваний и способствовали постепенному улучшению контроля болезни и качества жизни пациентов СКВ. Большинство ревматологов считают, что терапия ГК должна сохраняться в течение многих лет, постепенно переходя с высоких доз в фазу высокой активности до поддерживающих при стабильном состоянии, при этом минимальные дозы препаратов необходимы даже в период стойкой клинической ремиссии [1, 9].

Больным СКВ с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГК (преднизолон < 10 мг/сут), с умеренной активностью – средние дозы (20–40 мг/сут). В случае развития тяжелой органной патологии – диффузном поражении центральной нервной системы (ЦНС), волчаночном нефрите (ВН), гематологических нарушениях (тромбоцитопении, гемолитической анемии), генерализованном поражении кожи – необходимы более высокие дозы ГК – > 40 мг/сут. Длительность инициирующей ГК-терапии в зависимости от активности и скорости достижения клинического эффекта колеблется от 4 до 12 недель. Снижение дозы проводится постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5–10 мг/сут) следует принимать длительно [1, 10, 11].

Сверхвысокие дозы ГК внутривенно (15–20 мг/кг веса) – «пульс-терапия» (от англ. *pulse* – толчок, удар) – оказались весьма эффективны при развитии угрожающих для жизни проявлений СКВ. Доказано, что внутривенное введение ГК значительно превосходит по мощи воздействия пероральное назначение в аналогичных дозировках. У больных с быстро прогрессирующим течением и наличием прогностически неблагоприятных факторов (молодой возраст, активные формы ВН, диффузное поражение ЦНС, высокая иммунологическая активность) данный метод лечения должен использоваться с дебюта заболевания или незамедлительно при обострении. Наряду с быстрым достижением клинического эффекта отмечено и дополнительное положительное свойство «пульс-терапии», а именно стероид-сберегающее дей-

ствие, что впоследствии позволяет назначать меньшие дозы пероральных ГК [12–14].

Эра применения ГК в ревматологии, стартовавшая в середине 50-х гг. прошлого века, коренным образом повлияла на ситуацию при СКВ, однако не решила всех проблем. Монотерапия ГК не всегда приводила к достижению ремиссии при отдельных вариантах заболевания и не улучшала отдаленные результаты. В связи с этим уже буквально в течение последующих десяти лет была выработана стратегия комплексного лечения СКВ с одновременным назначением цитостатических иммунодепрессантов, аминохинолиновых производных (АП) и других лекарственных препаратов [15].

До настоящего времени наиболее часто используемыми больным СКВ цитостатическими препаратами являются циклофосфамид (ЦФ) и азатиоприн (АЗА); в ряде случаев назначаются хлорбутин, метотрексат, циклоспорин А и лефлуномид. Введение цитостатиков в лечебные схемы позволило увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов, а также подавить активность болезни на фоне более низких доз ГК. Показаниями к назначению цитостатиков являются активный ВН и генерализованный васкулит; поражение ЦНС, высокая активность болезни и резистентность к ГК; развитие побочных реакций ГК уже на первых этапах лечения; необходимость уменьшения поддерживающей дозы преднизолона [1, 6, 10, 16].

Циклофосфамид (ЦФ) длительное время выступал как препарат выбора в составе индукционных схем лечения

Рисунок. Алгоритм выбора тактики лечения больных СКВ



при активном ВН и тяжелом поражении ЦНС. Препарат вводится ежемесячно по 0,5–1 г/м² внутривенно капельно в течение 6 мес., затем ежеквартально в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и приемом ГК внутрь. Назначение ЦФ может использоваться при проявлениях СКВ, рефрактерных к монотерапии высокими дозами ГК (таких как тромбоцитопения, нейролюпус, легочные геморрагии, системный васкулит и пр.) [17].

Около 20 лет назад появились первые сообщения о применении при СКВ производных микофенольной кислоты, препаратов с селективной иммуносупрессивной активностью, в частности микофенолата мофетила (ММФ). Впоследствии на основании результатов нескольких больших рандомизированных клинических исследований (РКИ) был сделан вывод об одинаковой (а по ряду показателей и более высокой) эффективности ММФ в дозе 2–3 г/сут по сравнению с ЦФ у больных ВН в качестве индукционной и поддерживающей терапии. Отмечен лучший профиль переносимости препарата. Доказано положительное действие на экстраренальные проявления – анемию, тромбоцитопению, поражение кожи, альвеолит. Получены данные об эффективности при стойко персистирующей активности болезни и при резистентности к предшествующей иммуносупрессивной терапии. Показано протективное действие ММФ в отношении развития обострений СКВ у больных с «продромальными» лабораторными отклонениями. Несомненные преимущества ММФ (селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного и гонадотоксического действия и пр.) позволяют рассматривать препарат в качестве одного из наиболее перспективных средств у больных СКВ [18–21].

Азатиоприн (АЗА) используют для поддержания ремиссии ВН, при аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражениях кожи. Стандартная терапевтическая доза составляет 2–3 мг/кг массы тела в сутки, максимальный эффект на фоне лечения развивается не ранее 6–9 мес. [22].

Метотрексат (МТХ) иногда назначают при артрите и кожных изменениях, рефрактерных к монотерапии ГК. МТХ также продемонстрировал эффективность при алопеции, плеврите и слабости; у половины больных удалось уменьшить суточную дозу ГК [23]. Циклоспорин А (ЦсА) (в дозах < 5 мг/кг/сут) – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным ВН, и тромбоцитопенией. В ряде исследований показано положительное действие невысоких доз препарата при анемии, лейкопении, кожных проявлениях СКВ, полисерозите и артрите [24].

Имеются положительные результаты использования внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при тромбоцитопении, поражении ЦНС (судорожный синдром, кома, поперечный миелит), антифосфолипидном синдроме и нефрите. Препарат главным образом применяется в случае развития угрожающих для жизни состояний, эффект наступает достаточно быстро, в течение нескольких дней, однако бывает, как правило, непродолжительным. Схемы назначения препарата в настоящее время не стандарти-

зированы; обычная доза ВВИГ варьирует от 0,4 до 2 г/кг веса в течение 4–5 дней [13, 25, 26].

Особое место в лечении больных СКВ занимают аминохинолиновые производные (АП) (хлорохин, гидроксихлорохин). Гидроксихлорохин сульфат (ГКХ) в течение многих лет широко применялся главным образом при невысокой и умеренной активности болезни и для профилактики развития обострений [27].

Детальное изучение механизмов действия АП обнаружилось противовоспалительный, антиагрегантный, гиполипидемический, фотопротективный, антиоксидантный, антимикробный, гипогликемический и анальгетический эффекты, что позволило по-новому взглянуть на возможности использования ГКХ при СКВ. Доказано, что прием АП достоверно снижает частоту обострений СКВ (как умеренных, так и тяжелых) и способствует уменьшению дозы принимаемых внутрь ГК. Многочисленные ретроспективные и проспективные исследования подтвердили антитромботическую роль АП у больных антифосфолипидным синдромом при назначении их в профилактических целях. Получены данные о протективном действии АП в отношении поражения жизненно важных органов: применение ГКХ снижало риск возникновения почечной патологии на 70% и поддерживало ремиссию волчаночного нефрита. Раннее назначение АП сопровождалось снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов. Имеются данные о протективном действии АП в отношении развития злокачественных новообразований у больных СКВ. Продемонстрировано статистически достоверное снижение частоты развития неблагоприятных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Получены сведения о положительном влиянии на костный метаболизм, уменьшении риска развития сахарного диабета 2-го типа. Доказана эффективность и безопасность АП в период гестации и при грудном вскармливании. Недавно продемонстрирована ассоциация терапии АП с более чем десятикратным снижением частоты инфекционных осложнений [28–31]. Напомним, что ГКХ является одним из немногих препаратов, одобренных Управлением по контролю за продуктами питания и медикаментами (Food and Drug Administration, FDA) для лечения СКВ [32].

Таким образом, современная стратегия использования АП у больных СКВ предполагает необходимость включения в схему лечения больных с дебюта заболевания, без отмены даже при наступлении ремиссии. Хороший профиль переносимости позволяет использовать АП, в первую очередь ГКХ (обладающий меньшей токсичностью по сравнению с хлорохином), сколь угодно долго в течение болезни [6, 10, 33]. Полученные результаты позволяют с успехом применять ГКХ у больных с СКВ.

Очевидный прогресс в понимании патогенеза повлек за собой разработку и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при СКВ [4, 7, 34, 35]. В-лимфоциты играют ключевую роль в патогенезе заболевания, преимущественно за счет синтеза аутоантител, но также и за счет выработки цитокинов и презентации антигенов Т-лимфоцитам. Лидирующая роль В-клеток в патогене-

незе СКВ обуславливает применение антиВ-клеточных ГИБП [36]. Наибольший клинический опыт получен при назначении ритуксимаба (химерного моноклонального антитела к Cd20) и белимумаба (полностью гуманизованного моноклонального антитела, блокирующего связывание В-лимфоцитарного стимулятора (BLyS) и специфических рецепторов на поверхности В-клеток) [37, 38].

Ритуксимаб (РТХ) вызывает быструю и длительную деплецию В-клеток, что сопровождается выраженным снижением активности заболевания уже на ранних сроках лечения. Результаты подтверждают целесообразность назначения РТХ у больных с высокой активностью заболевания, при поражении жизненно важных органов и угрожающих состояний, однако до сих пор РТХ применяется при СКВ без разрешения регуляторных органов (off label) [39–42]. В отличие от РТХ, БЛМ был одобрен FDA в 2011 г. для применения у больных СКВ, однако эффективность препарата пока убедительно доказана при поражении кожи, суставов или при наличии высоких иммунологических параметров. Недостаточно данных об эффективности БЛМ у больных с поражением почек и ЦНС [43, 45].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СКВ в 5–6 раз превышает таковой в популяции. Для профилактики сосудистых осложнений необходима коррекция модифицируемых факторов риска, контроль активности СКВ (которая в немалой степени способствует развитию раннего атеросклеротического поражения), в ряде случаев – назначение статинов

Существуют и другие перспективные варианты биологической терапии. Ряд мишеней включают ко-стимулирующие молекулы и цитокины, например участвующие в сигнальном пути интерферона. Проходят клинические испытания такие ГИБП, как эспратумаб (моноклональные антитела к CD22), окрелизумаб (гуманизованные антитела к CD20), тоцилизумаб (гуманизованные моноклональные антитела с мембранной и растворимой формой рецепторов к ИЛ-6), абатацепт (блокатор CD-28-опосредованной костимуляции Т-лимфоцитов) и др. [4, 35, 46].

Неотъемлемым компонентом современных схем ведения больных СКВ является ранняя диагностика, профилактика и коррекция сопутствующей патологии. Инфекции остаются одной из ведущих причин смерти больных СКВ как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Бактериальные инфекции, главным образом пневмонии, – основная причина госпитализации больных. Наиболее частой вирусной инфекцией является *herpes zoster*. Нельзя забывать о развитии оппортунистических инфекций (особенно атипичных форм туберкулеза, цитомегаловирусной инфекции и пр.). Снизить риск развития инфекционных осложнений позволяет адекватный контроль активности заболевания и минимизация (по возможности) иммуносупрессивной терапии. Рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, однако данная процедура должна проводиться вне признаков активности

заболевания, противопоказана при активном иммуносупрессивном лечении и недостаточно эффективна в случае приема больными высоких доз глюкокортикоидов (в дозе более 20 мг преднизолона в сутки) [47–49].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СКВ в 5–6 раз превышает таковой в популяции. Для профилактики сосудистых осложнений необходима коррекция модифицируемых факторов риска, контроль активности СКВ (которая в немалой степени способствует развитию раннего атеросклеротического поражения), в ряде случаев – назначение статинов [50–52].

Больные СКВ имеют повышенный риск тромбозов, особенно при высокой активности заболевания, наличия волчаночного нефрита и гипертензии. У 15–20% больных развивается вторичный антифосфолипидный синдром, характеризующийся тенденцией к повторным тромбозам на фоне повышенных уровней антифосфолипидных антител (аФЛ). Профилактика тромбозов заключается в обязательном определении исходно и мониторинге уровня аФЛ, назначении – при наличии показаний – антикоагулянтов и антиагрегантов [54–56].

Доказан высокий риск развития остеопороза по сравнению с популяцией. Наряду с традиционными факторами риска остеопороза у больных СКВ, негативное влияние на минеральную плотность костной ткани оказывает хроническое воспаление, терапия глюкокортикоидами, отказ от инсоляции. Даются общепринятые рекомендации по коррекции модифицируемых факторов риска (отказ от курения, лечебная физкультура), рекомендуется оптимизация уровня витамина Д, добавки кальция и – при наличии показаний – бисфосфонаты [57].

Высокая коморбидность при СКВ в целом определяет широкое использование современных гипотензивных, гиполипидемических, антиостеопоретических и антимикробных препаратов. Некоторые из них, например статины и бисфосфонаты, обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, что потенциально может повысить эффективность патогенетического лечения [1, 10, 11, 16].

Как уже упоминалось, лечение больных много лет подбиралось эмпирически. Несмотря на огромный арсенал лекарственных средств, использующийся в рутинной клинической практике, официальное одобрение получили только 4 препарата: ГК, ацетилсалициловая кислота, ГКХ и БЛМ. Основной задачей, стоящей перед клиницистами, было спасение жизни больного. В то же время в XXI в. философия лечения хронических заболеваний начинает коренным образом меняться: терапевтическая стратегия пересматривается с позиций симптоматического лечения в сторону достижения оптимального конечного результата.

Значительные успехи достигнуты за последнее десятилетие при таком хроническом заболевании, как ревматоидный артрит (РА). Многочисленные исследования убедительно доказали, что наиболее благоприятные результаты достигаются при постоянном анализе и мониторинге специфических показателей (таких как ремиссия или низкая активность заболевания, определяемые количественно на основании различных индексов) и коррекции

терапевтических схем в случае отсутствия достижения указанных целей. Данная концепция получила название Treat-to-Target и представляет собой набор рекомендаций в отношении тактики лечения [58, 59].

Было решено использовать аналогичный подход и при СКВ. Первым шагом в этом направлении стал выпуск рекомендаций EULAR (European League Against Rheumatism) по ведению больных СКВ в целом и при наличии нейropsychиатрических проявлений в частности в 2008 и 2010 гг. соответственно [60, 61].

В 2012 г. экспертами EULAR, ERA-EDTA (the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) и ACR (the American College of Rheumatology) созданы и опубликованы рекомендации по лечению больных волчаночным нефритом [62].

По инициативе ведущих мировых ревматологов в 2013 г. стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) при СКВ, а год спустя – в 2014 г. – было опубликовано подготовленное международной группой заключение, включающее 4 основополагающих принципа и 11 рекомендаций, представленных в *таблице 1* [63].

Цели четко сформулированы, однако главная проблема – отсутствие единой концепции лечения – сохраняется. Стандарты терапии СКВ до настоящего времени не разработаны. Многие эксперты имеют свое видение проблемы, которое определяется их клиническим опытом и кругом научных интересов [64]. Существует широкий спектр различных подходов к лечению одних и тех же состояний. Как уже упоминалось, «пионерским» достиже-

нием явилось создание рекомендаций по лечению больных волчаночным нефритом. Такая избирательность обусловлена рядом факторов: в первую очередь поражение почек – один из наиболее частых и прогностических неблагоприятных вариантов СКВ. Во-вторых, оценке эффективности и безопасности лекарственных средств у больных с поражением почек посвящено подавляющее большинство РКИ, поскольку существует реальная возможность оценивать динамику активности почечной патологии и результатов лечения с применением доступных методик (лабораторные показатели, морфологическая картина и пр.) [65]. Подобный анализ не всегда возможен при преобладании в клинической картине поражения других органов и систем (например, трудность количественной оценки степени выраженности нейropsychиатрических нарушений в реальной клинической практике).

Вариабельность органного поражения при СКВ диктует необходимость создания основанных на доказательствах рекомендаций для всех вариантов органного вовлечения при СКВ, особенно инструкций, касающихся неэффективности стандартной терапии. Высказана точка зрения, что в случае недостаточности полученных в РКИ данных с особым вниманием следует относиться к мнению высококвалифицированных экспертов [66].

В сентябре 2015 г. опубликован проект терапевтического алгоритма, созданный на основании изучения доказательной базы с последующим достижением консенсуса 69 экспер-

Таблица 1. Лечение СКВ «до достижения цели»: основополагающие принципы и основные рекомендации

ОСНОВОПОЛАГАЮЩИЕ ПРИНЦИПЫ	
1.	Лечение СКВ базируется на совместном решении пациента и лечащего врача
2.	Лечение СКВ должно быть направлено на достижение длительной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений, улучшение качества жизни за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих состояний и лекарственной токсичности
3.	Лечение СКВ требует понимания многочисленных аспектов и проявлений заболевания и применения мультидисциплинарного подхода с привлечением врачей других специальностей
4.	Больные СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии, а также персонализированном подходе к выбору лечения
ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
1.	Целью лечения должно быть достижение ремиссии заболевания или минимальной активности, оцениваемой на основании утвержденных индексов активности СКВ и/или органо-специфических маркеров
2.	Целью терапии должно быть предупреждение обострения заболевания (особенно тяжелых)
3.	Не рекомендуется усиление терапии только на основании стойкой или персистирующей серологической активности при отсутствии клинических симптомов активности
4.	Важной целью лечения должно быть предупреждение развития необратимого органного повреждения
5.	Лечение должно включать устранение факторов, отрицательно влияющих на качество жизни (устоляемость, боль, депрессия)
6.	Необходимы ранняя диагностика и адекватное лечение почечной патологии
7.	Для улучшения исхода люпус-нефрита поддерживающая иммуносупрессивная терапия должна проводиться на протяжении как минимум 3 лет после достижения эффекта после индукционной терапии
8.	Поддерживающая терапия СКВ должна проводиться с использованием минимальных доз глюкокортикоидов, необходимых для контроля заболевания
9.	Целью лечения должны быть профилактика и лечение нарушений, обусловленных антифосфолипидным синдромом
10.	Серьезное внимание следует уделить применению аминоксинолиновых производных, независимо от применения других методов лечения
11.	Следует рассматривать возможность и необходимость назначения симптоматических препаратов в дополнение к патогенетической терапии для достижения контроля за сопутствующими заболеваниями

тов по СКВ из ведущих клиник мира. Был проведен анализ РКИ, сведения о которых найдены в PubMed за период с 2002 по 2012 г., и создан специальный опросник, содержащий 16 пунктов по вопросам выбора тактики терапии отдельных волчаночных поражений, с оценкой длительности, безопасности и эффективности схем терапии (иницирующей и поддерживающей), а также выбора перво-степенных и альтернативных схем лечения. Предлагалось

отдать свой голос в пользу тех или иных препаратов первой и второй линии (т. е. назначаемых в случае неэффективности первых при достаточной длительности приема, переносимости и комплаентности пациента).

В дальнейшем мнения экспертов преобразовались в некий окончательный вариант, при этом по большинству пунктов (14 из 16) была достигнута высокая степень согласия (>70% совпадений мнений) (табл. 2) [67].

Таблица 2. Алгоритм лечебной тактики при СКВ в зависимости от органного поражения

Топика поражения	Предлагаемая схема терапия				
	Индукция, препараты первого ряда	Препараты второго ряда, неэффективность индукции	Препараты третьего ряда	Поддерживающая терапия	Вспомогательные методы лечения
Конституциональные симптомы	ГК, АП, иммуномодуляторы или комбинация препаратов	ММФ	Переход на РТХ или БЛМ	Нет данных	Нет данных
Генерализованное дискоидное поражение кожи	АП ± ГК	АЗА	Замена АЗА на ММФ или МТХ	Нет данных	Солнцезащитные кремы, топические стероиды, топический такролимус
Неосложненный кожный васкулит	ГК ± АП ± МТХ	АЗА или ММФ	Замена на ВВИГ	Нет данных	Неизвестно
Гангренозный кожный васкулит	ГК + ЦФ в/в	Присоединение РТХ или плазмаферез	Нет данных	АЗА или ММФ	Простаноиды/аналоги простагландин
Неэрозивный артрит	АП ± ГК	Добавление МТХ	Добавление РТХ	Нет данных	НПВП
Волчаночный перикардит	ГК ± АП	Добавление ММФ, или АЗА, или МТХ	Добавление РТМХ или БЛМ	Нет данных	Перикардиоцентез
Волчаночный миокардит	ГК + ЦФ в/в + АП	Добавление РТХ или БЛМ	Нет данных	ММФ	Нет данных
Интерстициальное поражение легких	ГК + ММФ или ВВИГ	Назначение РТХ или ВВИГ	Нет данных	АЗА или ММФ	Нет данных
Легочная гипертензия	ГК + ЦФ в/в или ММФ + АЭР	РТХ и ИФДЭР	Назначение аналогов простациклина	ММФ	Нет данных
Тромбоцитопения	ГК ± АП	Добавление АЗА или ММФ	Добавление РТХ или ЦФ в/в или ВВИГ	Нет данных	Спленэктомия
СКВ + АФС (венозные тромбозы)	Антикоагулянты (варфарин или низкомолекулярный гепарин) ± АП	Прямые ингибиторы тромбина	Нет данных	Нет данных	Нет данных
СКВ + АФС (артериальный тромбоз)	Антикоагулянты (варфарин или низкомолекулярный гепарин) ± АП	Добавление аспирина или дипиридемол или аналогов простациклина	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Множественный мононеврит	ГК + ЦФ в/в	Добавление РТХ, или ВВИГ, или плазмафереза	Нет данных	АЗА или ММФ	Нет данных
Поражение ЦНС	ГК + ЦФ в/в	Добавление РТХ, или ВВИГ, или плазмафереза	Нет данных	АЗА или ММФ	Нет данных
Пролиферативный волчаночный нефрит	ГК + ММФ	ЦФ в/в	Добавить РТХ	ММФ	АП, ингибиторы АПФ
Мембранозный волчаночный нефрит	ГК + ММФ	Заменить на АЗА, или ЦФ в/в, или РТХ	Нет данных	ММФ	АП, ингибиторы АПФ

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, АП – аминохинолиновые препараты, ММФ – микофенолата мофетил, РТХ – ритуксимаб, БЛМ – белимуаб, МТХ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ЦФ в/в – циклофосфамид внутривенно, АЭР – антагонисты эндотелиновых рецепторов, ИФДЭР ингибиторы 5-фосфодиэстеразы

Алгоритм не может рассматриваться как окончательный, его некоторые положения представляются достаточно спорными. Во-первых, при опросе учитывался только факт выбора лекарственного препарата, при этом не было четких дефиниций в отношении доз, длительности, критериев неэффективности терапии и о показаниях к «переключению» на другую схему (исключая развитие побочных эффектов). Каждый пункт касается только одного органического поражения, связанного непосредственно с СКВ, тогда как хорошо известно, что обострения могут протекать с поражением нескольких органов и систем. Следует напомнить, что в отношении большинства рекомендуемых препаратов до сих пор нет достаточного количества РКИ, подтверждающих эффективность и переносимость терапии при длительном наблюдении [64, 66, 68].

Очевидность дальнейшей работы в этом направлении не вызывает сомнения. Крайне актуальна разработка стратегии применения лекарственных препаратов у больных СКВ на основании многофакторного анализа (с учетом социальных, клинических и экономических факторов) с целью реального снижения смертности, инвалидности и улучшения качества жизни, с одной стороны, и оптимизации фармакоэкономических затрат – с другой.

В процессе дальнейших исследований необходимо решить ряд проблем, и в первую очередь дать четкие определения ремиссий и «минимально допустимой активности» заболевания. Необходимы разработка эффективных и даже превентивных методов оценки обострений, а также проспективные исследования по возможности минимизации или отмены терапии с целью оценки воз-

можности предупреждения рецидивов. Необходимы исследования по изучению невоспалительных факторов, влияющих на качество жизни больных СКВ, связанных со здоровьем. Существует потребность в проведении долгосрочных проспективных РКИ для оценки отдаленных результатов индукционной и поддерживающей терапии, а также исследований, направленных на разработку «безопасных схем» иммуносупрессивной терапии, и дополнительных медицинских мероприятий при СКВ [68].

Лечение СКВ продолжает оставаться одной из наиболее важных и нерешенных проблем современной клинической медицины. В настоящий момент имеется возможность достаточно эффективно воздействовать на патологический процесс. При умелом применении даже сильнодействующих препаратов можно не только значительно улучшить выживаемость больных СКВ, но и избежать серьезных осложнений проводимой терапии. Успехи, достигнутые в последние годы в изучении иммунопатологии заболевания, и применение новых препаратов обнадеживают и создают реальные предпосылки для разработки более рациональных схем лечения больных.

С этой целью в международных центрах проводится анализ когорт больных СКВ; аналогичный проект стартовал в 2010 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России – регистр РЕНЕССАНС, цель которого изучить течение, исходы, эффективность терапии, клинические, лабораторные, демографические и социальные особенности когорты больных СКВ в Российской Федерации, Киргизии и Казахстане.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 429-481.
2. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002, 16 (5): 847-858.
3. Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки. *Современная ревматология*, 2012, 4: 40-48.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН*, 2015, 2: 169-182.
5. Gillis J, Yazdany J, Trupin I, Julian L. Et al. Medicaid and access to care among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2007, 57: 601-607.
6. Bertias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1603-1611.
7. Haubitz M. Exploring new territory: the move towards individualized treatment. *Lupus*, 2007, 16: 227-231.
8. Mehmedbasic A. Algorithms in the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Interna Med*, 2010, 18(3): 157-161.
9. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*, 2001, 10: 140-147.
10. Bertias GK, Ioannidis JPA, Bombardieri S et al. EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67: 195-205.
11. Соловьев С.К., Асеева Е.А. Системная красная волчанка. Современные критерии диагноза, мониторинг активности и рекомендации по терапии. Пособие для врачей. Под ред. Е.Л. Насонова. Киев: Морин, 2013. 47 с.
12. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, 16: 387-393.
13. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Торгашина А.В. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. *PMЖ*, 2010, 11(375), 18: 748-751.
14. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона. Пособие для врачей. Под ред. акад. РАМН, проф. В.А. Насоновой. Киев, 2006.
15. Иванова М.М. Эволюция методов лечения системной красной волчанки. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001: 91-100.
16. Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. Фармакотерапия системной красной волчанки: современные рекомендации. *PMЖ*, 2010, 18(382): 1108-1113.
17. Houssiau F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus*, 2007, 16: 212-216.
18. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. *Arthr. Rheum.*, 2010, 62(1): 211-221.
19. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomized trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthr. Res. & Ther.*, 2006, 8: 182.
20. Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil versus Cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20: 1103-1112.
21. Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis - should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8: 147-53.
22. Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39: 969.
23. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис, 2005: 154-179.
24. Sugiyama M, Ogasawara H, Kaneko H et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1999, 7(1): 53-56.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

А.С. ЗЕНКЕВИЧ, Е.Г. ФИЛАТОВА, д.м.н., профессор, Н.В. ЛАТЫШЕВА, к.м.н.
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

МИГРЕНЬ

И КОМОРБИДНЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Проведено исследование с целью изучения распространенности разных болевых синдромов (БС) у пациентов с хронической и эпизодической мигренью и их возможной патогенетической взаимосвязи.

В исследовании приняли участие 61 пациент с хронической мигренью (ХМ) и 42 пациента с эпизодической мигренью (ЭМ) в соответствии с МКГБ 3-го пересмотра. У пациентов с ХМ выявлена более высокая распространенность различных болевых синдромов по сравнению с ЭМ. Среди болевых синдромов преобладали дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) и боль в шее. Показана взаимосвязь между снижением повседневной активности пациентов и числом БС: при увеличении числа коморбидных БС степень нарушения трудоспособности при мигрени нарастает.

Сделан вывод о том, что дисфункциональные изменения в болевой системе пациентов в связи с хронизацией мигрени создают условия для возникновения коморбидных болевых синдромов, которые локализованы преимущественно в зоне иннервации тригемино-цервикальной системы. Нарушение повседневной активности пациентов с мигренью обусловлено как основным заболеванием – мигренью, так и коморбидными БС, что необходимо учитывать при их лечении.

Ключевые слова: мигрень, болевые синдромы, боль в шее, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, миофасциальный болевой синдром, центральная сенситизация.

A.S. ZENKEVICH, E.G. FILATOVA, MD, Prof., N.V. LATYSHEVA, PhD in medicine
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
MIGRAINE AND COMORBID PAIN

A study to evaluate the prevalence of various pain syndromes (PS) in patients with chronic and episodic migraine and their potential pathogenetic relationship was carried out.

The study involved 61 patients with chronic migraine (CM) and 42 patients with episodic migraine (EM) according to ICD revision 3. Patients with CM demonstrated a higher incidence of various pain syndromes compared with EM patients. The pain syndromes were dominated by temporomandibular joint dysfunction (TMJD) and neck pain. The correlation between the decrease in the daily activity of patients and the number of PS is demonstrated: working disability in migraine patients grows along with the increase in the number of comorbid pain syndromes.

The authors concluded that dysfunctional changes in pain experienced by patients due to migraine chronicity create the conditions for occurrence of comorbid pain syndromes which are located primarily in the area of innervation of the trigemino-cervical complex. The fact that problems in everyday activity of patients with migraine are caused by migraine as the primary disease and by comorbid PS should be considered in the process of treatment.

Keywords: migraine, pain syndromes, neck pain, temporomandibular joint dysfunction, myofascial pain syndrome, central sensitization.

ВСТУПЛЕНИЕ

Мигрень – это хроническое заболевание нервной системы, проявляющееся приступами головной боли, чаще в одной половине головы. В 90-е гг. были проведены генетические исследования, подтвердившие наследственную природу заболевания [1, 2]. Мигрень является первичной формой головной боли, однако может быть тяжелым заболеванием, характеризующимся быстрым развитием выраженной дезадаптации и снижением качества жизни пациентов вследствие высокой частоты, длительности и тяжести приступов головной боли [3, 4]. Согласно данным ВОЗ, для женщин мигрень занимает 12-е, а для мужчин 19-е место в списке заболеваний, оказывающих наиболее важное влияние на здоровье человека [5]. Распространенность в популяции – 12–15%, в России – 14%, т.е. около 20 млн человек в нашей стране страдают мигренью [6, 7].

Наибольшее влияние на здоровье и качество жизни оказывает хроническая мигрень [8]. Впервые этот термин появился в МКГБ 2-го пересмотра (МКГБ-II) в 2004 г.

и заменил такие термины, как «ХЕГБ, развившаяся из мигрени», «смешанная ГБ», «комбинированная ГБ», «прогрессирующая М», а также «трансформированная мигрень» [9]. В МКГБ-III ХМ рассматривается как отдельная форма мигрени [10]. Помимо быстрого прогрессирования нарушения трудоспособности и повседневного функционирования [11], для ХМ характерен высокий риск злоупотребления симптоматическими лекарственными препаратами для купирования головной боли (до 75% взрослых людей с ХМ) [12]. Распространенность ХМ в общей популяции составляет от 1,4 до 2,2%, при этом в России этот показатель достигает 6,8% [13]. Женщины страдают чаще, а также с возрастом заболеваемость ХМ увеличивается, достигая максимальных значений к 40–49 годам [14]. Известно, что у 2,5% человек ежегодно эпизодическая мигрень (ЭМ) переходит в хроническую форму [15]. Стандартные профилактические схемы лечения мигрени зачастую оказываются малоэффективными для ХМ, и требуется длительная комплексная реабилитация пациентов с индивидуальным подбором терапевтических методов [16].

Патогенез ХМ до сих пор не ясен до конца [17]. Считается, что играют роль следующие механизмы: центральная сенситизация, патологическое возбуждение периферических ноцицептивных афферентных волокон тригеминальной системы, понижение модулирующих антиноцицептивных церебральных влияний – околосинаптического серого вещества, развитие спонтанной центральной боли в результате активации «оп-клеток» в продолговатом мозге, кортикальная гипервозбудимость [18–20].

По данным многих исследований известно, что для мигрени характерна коморбидность многим психическим и соматическим расстройствам [21, 22]. Среди них описаны: большая депрессия (80%), генерализованное тревожное расстройство (64%), нарколепсия (44%), синдром раздраженного кишечника (25–50%), гиперхолестеринемия (33%), аллергия/поллиноз (55%), артериальная гипертензия (17,6%), бронхиальная астма (19,9%), эпилепсия (до 17%), сахарный диабет (5,6%), фибромиалгия (22–40%), ожирение (24%), хроническая боль (39,5%) и мн. др. [23]. Термин коморбидность, предложенный А.Р. Feinstein (1970), используется для обозначения взаимосвязи между заболеваниями у одного человека. Случайное сочетание заболеваний, ввиду частой распространенности в популяции, не расценивается как коморбидная связь. При наличии коморбидной связи заболевания могут иметь общие механизмы патогенеза или факторы риска, модифицировать клинические проявления друг друга, наконец, одно заболевание может обуславливать возникновение другого [24]. Изучение коморбидности мигрени играет важную роль в связи с тем, что мигрень – это часто встречающееся в популяции заболевание, и при определении тактики ведения пациентов необходимо учитывать сопутствующие состояния, и наоборот [25, 26]. Вместе с тем изучение коморбидных мигрени расстройств может пролить свет на патогенетические механизмы развития этих расстройств и самой мигрени (в частности, ХМ) [27].

Высокая коморбидность мигрени и хронической боли (до 39,5%) указывает на патогенетическую связь мигрени и болевых расстройств [28].

В литературе чаще всего встречается описание при мигрени и таких болевых синдромов, как боль в шее, фибромиалгия, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС), боль в пояснице.

Так, в исследовании Gonçalves с соавт. было показано, что у женщин с мигренью (как с хронической, так и с эпизодической) распространенность дисфункции ВНЧС практически в 3 раза выше: 91,3% ХМ и 86,8% ЭМ, к 33,3% – у женщин без мигрени [29]. Боль в шее у пациентов с первичной формой головной боли, в т.ч. с мигренью, встречается чаще, чем в популяции: 85,7% vs 56,7%, а при мигрени – это 76,2% [30].

На настоящий момент недостаточно изучены заболевания и болевые синдромы, которые встречаются вместе с мигренью, и в силу предполагаемых общих патогенетических механизмов могут считаться коморбидными ей.

Более того, при изучении болевых синдромов различной локализации в основном рассматриваются эпидемиологические аспекты. Проводятся популяционные исследова-

ния, изучающие один или несколько наиболее часто встречающихся болевых синдромов. Также зачастую в этих исследованиях используются упрощенные скрининговые методы, такие как телефонные опросы, анкетирование, базы данных многопрофильных медицинских центров, исключающие контакт с пациентами и более детальный анализ сопутствующих мигрени синдромов и их влияние на общую клиническую картину [26].

Целью нашей работы было описать структуру болевых расстройств, коморбидных мигрени, а также проанализировать их возможную патогенетическую взаимосвязь.

Выявление коморбидных болевых синдромов и риска их развития при мигрени может оказать влияние на прогноз и управление мигренью. Кроме того, это важно для определения новых терапевтических подходов, в частности у резистентных к лечению пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 63 пациента с хронической мигренью (ХМ) и 40 пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ) в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст составил 36,5 года. Диагноз мигрени устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра, бета-версия [10]. Всем пациентам было проведено клиническое интервью и неврологический осмотр для исключения вторичного характера головной боли. Для анализа структуры коморбидных болевых синдромов использовалась подробная анамнестическая анкета. Для диагностики фибромиалгии (ФМ) мы использовали последние критерии ФМ, разработанные Американской коллегией ревматологов (ACR) [31].

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) определялась в соответствии с последней версией диагностических критериев ДВНЧС для клинического применения от 2014 г. [32]. Болезненность перикраниальных мышц, мышц области краниовертебрального перехода и мышц шеи оценивалась пальпаторно по методу Джинсена [33]. Аффективная сфера оценивалась при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [34].

Качество жизни оценивалось по шкале Headache Impact Test (HIT-6) [35].

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 10.0.228.2.

Все участники исследования подписали протокол информированного согласия в соответствии с требованиями Хельсинской декларации. Исследование было одобрено Локальным комитетом по этике при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России».

РЕЗУЛЬТАТЫ

По клиничко-демографическим характеристикам, за исключением ИМТ, пациенты с ЭМ и ХМ не различались между собой (табл. 1). Средняя частота ГБ в группе ХМ составила $24,9 \pm 4,8$ дней в месяц, в группе ЭМ – $5,3 \pm 3,5$.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

	N	Пол	Возраст (лет)	Частота ГБ (дней в месяц)	Длительность ГБ (лет)	Возраст начала ГБ (лет)	Индекс массы тела (ИМТ)
ЭМ	42	М – 2 Ж – 38	36 ± 13	5,3 ± 3,5	17 ± 13	18 ± 6	21 ± 3
ХМ	61	М – 7 Ж – 56	36 ± 10	24,9 ± 4,8	19 ± 12	17 ± 7	24 ± 5
p			0,49	<0,01*	0,28	0,5	0,05*

Структура коморбидных БС среди всех пациентов с мигренью представлена на *рисунке 1*.

Как минимум 1 БС встретился у 36,8% пациентов, 2 и более БС – у 33,009%. При этом 30,09% наших пациентов не отмечали никаких других БС.

Наиболее распространенными БС были ДВНЧС, боль в шее, боль в спине (в пояснице). При этом ни у одного из пациентов мы не выявили фибромиалии.

Распространенность различных коморбидных БС в 2 группах пациентов: с ХМ (N = 61) и с ЭМ (N = 42) – выглядела следующим образом (*рис. 2*).

При ХМ частота встречаемости БС и их количество были значительно выше, чем при ЭМ. Кроме того, мы оценили риск развития БС при ХМ по сравнению с ЭМ, рассчитав отношение шансов ОШ (OR – Odds Ratio) [37]. Наличие 2 и более БС было более вероятно при ХМ, чем при ЭМ: ОШ = 10,636; 95% доверительный интервал (ДИ) = 3,874–29,203. Для развития 3 и более БС ОШ было равно 7,727; ДИ = 1,674–35,560. С другой стороны, отсутствие БС было более вероятно при ЭМ по сравнению с ХМ: ОШ 3,929 (ДИ = 1,537–1,041). Это подтверждает высокую корреляцию ХМ с риском развития БС.

Затем мы раздели наших пациентов из группы ЭМ на группу с редкой ЭМ (до 4 дней головной боли в месяц) и с частой ЭМ (от 10 дней головной боли в месяц). Это связано с тем, что, по данным крупного эпидемиологического исследования AMPP, у пациентов с частотой мигрени

выше 10 дней в месяц наблюдался значительно более высокий уровень инвалидизации [38]. Также, по данным Katsarava et al [39], вероятность хронизации мигрени в течение одного года в 10 раз выше при исходной частоте мигрени 10–14 дней в месяц, по сравнению с пациентами с более низкой частотой мигрени. Более того, известно, что функция противоболевых систем при частой ЭМ нарушена в той же мере, что и при ХМ [40].

Анализ 3 групп пациентов (ХМ, ЧЭМ и РЭМ) по клинико-демографическим характеристикам (возраст, частота ГБ, длительность ГБ, возраст начала ГБ, ИМТ) и по таким показателям, как уровень тревоги, депрессии, инвалидизации (по HADS, HIT-6), не выявил статистически достоверных различий в группах ХМ и ЧЭМ. Однако с нарастанием частоты мигренозных приступов у пациентов был выше ИМТ: 21,5 ± 3,6 при РЭМ, 21,9 ± 3,4 при ЧЭМ, 24,9 ± 5,3 при ХМ (p < 0,05). Это также подтверждается данными литературы [41].

Наконец, мы объединили пациентов с ЧЭМ и ХМ в одну группу, в связи с тем, что известно о патофизиологической схожести нарушения функционирования у них противоболевых систем [39]. Мы изучили структуру и распространенность БС, оценили аффективную сферу и качество жизни в двух группах: ХМ+ЧЭМ и РЭМ (*табл. 2*).

Прежде всего, количество БС в группе ХМ+ЧЭМ было выше по сравнению с группой РЭМ, причем 2 и более БС отмечались достоверно чаще при большей частоте приступов мигрени (ХМ + ЧЭМ). Кроме того, выраженность мышечно-тонических нарушений по методу Дженсена была ярче в группе РЭМ по сравнению с ЧЭМ+ХМ: 2,57 баллов vs 9,07 баллов (p = 0,000000).

Также у пациентов с ХМ и ЧЭМ был несколько выше уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS, и была выше степень инвалидизации по шкале HIT-6. И наконец, у пациентов с ХМ и ЧЭМ была больше выражена болезненность мышц по Дженсену. Таким образом,

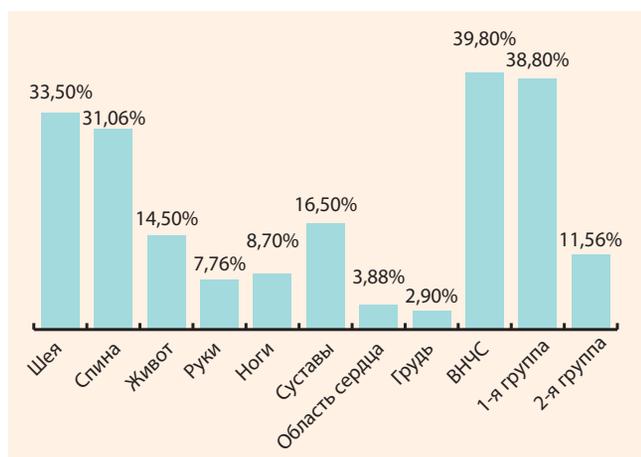
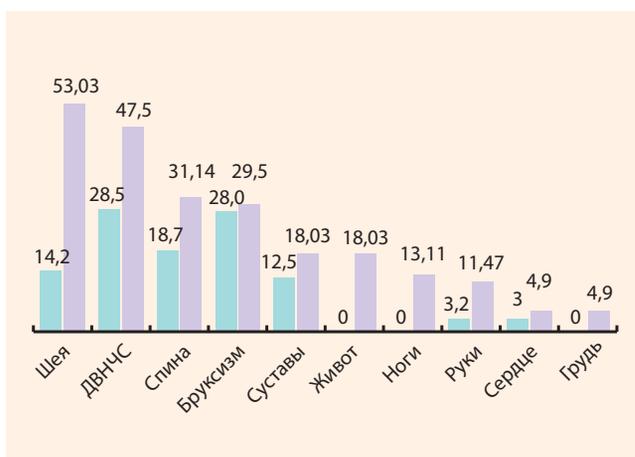
Рисунок 1. Структура коморбидных БС**Рисунок 2. Распространенность различных коморбидных БС**

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп РЭМ и ЧЭМ+ХМ

	РЭМ (n=22)	ХМ+ЧЭМ (n=81)	P
HADS тревога	6,30 ± 2,89	8,90 ± 4,86	0,012
HADS депрессия	3,40 ± 3,39	6,17 ± 3,58	0,007
НИТ-6	55,78 ± 7,43	61,56 ± 6,73	0,005
Болезненность по Дженсену	4,26 ± 3,21	15,98 ± 7,74	0,000000
Нет КБС	70,5%	27,16%	0,0005
1 БС	11,76%	30,86%	0,72
≥ 2БС	17,46%	41,97%	0,0005

с частотой мигренозных приступов увеличивается количество БС и выраженность психических и мышечно-тонических расстройств.

С целью оценки влияния длительности анамнеза мигрени на представленность коморбидных болевых синдромов мы объединили пациентов с эпизодической и хронической мигренью и рассчитали отношение шансов (ОШ) в полярных группах: у 14 пациентов с коротким анамнезом болезни (до 5 лет) и у 22 пациентов с продолжительным заболеванием (более 25 лет). Было получено, что отсутствие БС вероятнее при меньшей длительности заболевания: ОШ 6,0; ДИ = 1,319–27,288. С другой стороны, развитие 2 и более КБС в 3,668 раза более вероятно у пациентов с длительным анамнезом заболевания (ОШ 3,668; ДИ = 1,097–16,863). Таким образом, можно заключить, что при увеличении длительности заболевания нарастает число КБС, однако эта взаимосвязь была менее выражена, чем с частотой приступов.

При сравнении влияния длительности заболевания на представленность коморбидных болевых синдромов у пациентов с ЭМ и ХМ мы получили заметные отличия. Так, при ЭМ с короткой длительностью болезни (менее 5 лет – 8 человек) ни у одного пациента не было 2 и более БС. Вероятность развития хотя бы одного БС при большей длительности составляет 1,80 (ОШ 1,8; ДИ = 0,271–11,957). С другой стороны, при меньшей длительности болезни в несколько раз более вероятно будут отсутствовать БС, чем при длительном заболевании (ОШ = 2,33; ДИ = 0,356–11,301). Это говорит о том, что фактор длительности при ЭМ важен для развития КБС.

Расчет отношения шансов (ОШ) в зависимости от длительности анамнеза мигрени после ее хронизации, наоборот, продемонстрировал минимальное влияние длительность ХМ на развитие КБС. В группе с длительностью ХМ более 15 лет (7 человек) по сравнению с длительностью заболевания до 5 лет (35 человек) расчет показал, что при большей длительности вероятность развития 2-х и более 2 БС только 1,35 (ДИ = 0,275–7,257). Для развития 1 БС шансы равны при любой длительности (ОШ = 1; ДИ = 0,166–6,028). Обращает внимание также, что вероят-

ность отсутствия БС при ХМ болезни много ниже, чем при ЭМ: ОШ = 0,167; ДИ = 0,037–0,758.

Таким образом, для мигрени в целом длительность заболевания имеет определенное значение для развития коморбидных болевых синдромов: чем дольше длится мигрень, тем больше число коморбидных болевых синдромов. Однако после хронизации мигрени длительность не имеет значения, т. к. в ЦНС уже произошли изменения, способствующие развитию КБС.

В то же время отмечена корреляция длительности анамнеза мигрени и возраста пациентов. Так, пациенты в группе с длительностью заболевания более 25 лет были старше пациентов в группе с длительностью заболевания до 5 лет (48,07±9,32 vs 25,38±8,23, p = 0,00(0)). В связи с этим мы проанализировали, насколько влияет возраст пациентов на распространенность и структуру БС, выделив 2 группы: возраст моложе 25 лет (14 чел.) и старше 45 лет (21 чел.). При разделении на крайние группы по возрасту наиболее вероятно развитие 2, 3 и более БС у лиц старшего возраста: 2 БС ОШ = 4,063; ДИ = 0,420–39,259, 3 и более БС ОШ = 3,33; ДИ=0,717–15,506. При этом отсутствие БС и 1 БС наиболее вероятно будут у более молодых пациентов (для 0 БС ОШ = 2,667; ДИ = 0,661–10,751, для 1 БС = 1,159; ДИ = 0,216–6,208).

Тяжесть мигрени мы оценивали по шкале инвалидизации (НИТ-6), которая показывает влияние головной боли на ежедневную активность и на ограничение повседневной деятельности. Средний балл для всех пациентов был равен 60,59 ± 7,14 (мин – 42, макс. – 74). Статистически достоверные различия мы получили только при разделении на крайние группы (до 50 баллов и более 65 баллов по НИТ-6). При большей степени инвалидизации представленность КБС была выше (табл. 3).

Таблица 3. Число БС в зависимости от тяжести мигрени (по НИТ-6)

	<50 баллов по НИТ-6 n = 9	>65 баллов по НИТ-6 n = 26	P
0 БС	44,44%	30,76%	0,73
1 БС	33,33%	19,23%	0,68
≥ 2 БС	22,22%	50%	0,0005

Наконец, мы оценили влияние уровня тревоги и депрессии по шкалам HADS на распространенность БС у пациентов с мигренью, разделив всех на 2 группы: до 7 баллов (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии) и от 8 баллов и больше (субклинически/клинически выраженная тревога/депрессия) (табл. 4).

У пациентов с более высоким уровнем депрессии и тревоги по шкале HADS отмечалось большее количество БС. При этом депрессивное расстройство статистически достоверно оказывало влияние на представленность БС в отличие от тревожного.

Таблица 4. Число и структура БС в зависимости от уровня тревоги и депрессии по шкале HADS

	Уровень тревоги < 76 (n = 38)	Уровень тревоги > 86 (n = 44)	p	Уровень депрессии < 76 (n = 52)	Уровень депрессии > 86 (n = 30)	p
0 БС	44,7%	31,81%	0,33	48,07%	20%	0,02
1 БС	31,5%	22,72%	0,51	28,8%	20%	0,53
≥ 2 БС	23,6%	45,45%	0,06	23,07%	60%	0,028

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе мы рассмотрели мигрень и различные болевые синдромы, а также возможные патогенетические механизмы. Нами было показано, что коморбидные БС (КБС) встречаются у 2/3 пациентов с мигренью. Наиболее частыми БС являются: боль в шее, в спине, ДВНЧС. Это характерно как для пациентов с ЭМ, так и с ХМ.

Количество коморбидных болевых синдромов нарастает с частотой дней головной боли: вероятность возникновения 2 и более болевых синдромов при ХМ более чем в 10 раз выше, чем при ЭМ (ОШ = 10,636; 95% ДИ = 3,874–29,203). Это также подтверждается и процентной представленностью БС, особенно когда мы объединили пациентов с ЧЭМ и ХМ в одну группу против пациентов с РЭМ.

Сходство функционального состояния у пациентов с мигренью при частоте приступов более 4 в месяц в виде одинакового снижения порогов боли, склонности к учащению приступов и выраженной инвалидизации из-за мигрени было показано ранее [38]. В настоящее время известно, что одним из патогенетических механизмов формирования хронических болевых синдромов, в частности ХМ, является феномен центральной сенситизации (ЦС). Периферическая сенситизация, возникающая в приступе головной боли у пациентов с мигренью, приводит к формированию ЦС тригеминальных нейронов второго порядка, увеличивается их чувствительность к периферическим стимулам. Кроме того, системой тройничного нерва иннервируются жевательные мышцы и некоторые мышцы шеи. А также уже доказано существование общей тригемино-цервикальной системы, которая включает в себя афференты тройничного нерва и три верхних шейных сегмента спинного мозга. Формирование ЦС у пациентов с ХМ и вовлечение тригемино-цервикальной системы могут служить анатомо-физиологической базой для развития цервикалгии и ДВНЧС у этих пациентов, что соответствует полученным нами данным: именно при ХМ наиболее часто встречались различные БС, особенно связанные с тригемино-цервикальной системой: боль в шее и ДВНЧС. Нами было показано, что у пациентов с большей частотой ГБ (ЧЭ мигрень и ХМ) напряжение и болезненность мышц шеи по Дженсен были выражены почти в 4 раза больше, чем у пациентов с низкой частотой ГБ (РЭМ), что подтверждает патогенетическое значение мышечно-тонических расстройств в увеличении представленности

цервикалгии с увеличением частоты ГБ. Кроме того, высокая тоническая активность перикраниальных мышц при ХМ, скорее всего, является вторичной, т. к. напряжение этих мышц не является частью патогенеза мигрени. Этот феномен наиболее вероятно связан с дисфункцией антиноцицептивных систем и тригемино-цервикальной системы, что приводит к активации моторных нейронов и формированию МТС и МФБС в области головы, ВНЧС и шеи.

Число КБС в большей степени зависит от формы мигрени (хроническая или эпизодическая). Если число дней мигрени в месяц увеличивается, то это приводит к функциональным изменениям в болевых системах: снижается активность антиноцицептивных систем, развивается центральная сенситизация, что создает условия для формирования различных болевых расстройств.

Поскольку ХМ развивается из ЭМ, являясь ее осложнением, увеличение частоты мигренозных приступов несомненно связана с длительностью заболевания и возрастом пациентов. Длительность заболевания и возраст могут являться самостоятельными факторами, оказывающими влияние на представленность БС.

Проведенный нами анализ частоты и структуры БС, в зависимости от длительности заболевания среди всех пациентов с мигренью как с хронической, так и с эпизодической формой показал, что длительность мигрени влияет на число БС среди всех пациентов с мигренью. Однако в когорте пациентов с ХМ анализ частоты и структуры БС, в зависимости от длительности заболевания, не выявил значительной, достоверной разницы в представленности БС у этих больных. Из чего следует, что, как только мигрень принимает хроническую форму, длительность болезни перестает оказывать существенное влияние на представленность БС. Это может быть связано с процессом ЦС, которая формируется у пациентов с ХМ, что приводит к развитию и поддержанию БС другой локализации.

Традиционно боль в шее, поясничной области суставах рассматривают как воздействие ноцицептивных дегенеративно-воспалительных механизмов, обусловленных, прежде всего, возрастными изменениями. Большинство пациентов с мигренью, предъявляющих жалобы на боль в шее, имеют диагноз остеохондроз шейного отдела позвоночника, несмотря на молодой возраст. Кроме того, хорошо известен факт отсутствия корреляции между степенью дегенеративных изменений, выявляемых при параклиническом обследовании, с выраженностью болевого синдрома [42–44]. В связи с этим важное значение имел сравнительный анализ степени влияния возраста пациентов на частоту КБС в сопоставлении с числом дней с головной болью. При сравнении двух полярных групп – наиболее молодых и старших – была показана связь числа БС с возрастом, однако она была менее сильной, чем с числом дней с ГБ. Таким образом, на

основании полученных нами данных можно сделать вывод, что наиболее значимо на распространенность БС при мигрени влияет частота головной боли: чем выше частота приступов, тем более выражены дисфункциональные изменения в болевой системе пациентов, что создает условия для возникновения коморбидных болевых синдромов, которые локализованы преимущественно в тригемино-цервикальной зоне. Длительность заболевания и возраст коррелируют друг с другом, а также с числом дней с головной болью, однако их влияние на представленность коморбидных БС у пациентов с мигренью несомненно менее выражено по сравнению с частотой приступов головной боли. Так, трансформация редкой эпизодической мигрени сначала в частую, а затем в хроническую форму обуславливает условия для возникновения коморбидных болевых синдромов другой локализации за счет дисфункциональных изменений в болевых системах. Механизмы обратного влияния БС на частоту мигренозных приступов требуют уточнения.

Нами также показана взаимосвязь между влиянием мигрени на повседневную активность пациентов и числом БС: при увеличении тяжести мигрени у пациентов больше число КБС. Это свидетельствует о том, что качество жизни пациентов зависит не только от основного заболевания мигрени, но и от коморбидных болевых синдромов, что следует учитывать при назначении терапии.

Лечение коморбидных болевых синдромов у пациентов с мигренью может улучшить результаты лечения ХМ – заболевания, традиционно представляющего сложности для терапии. Кроме того, важно уделять особое внимание профилактике у пациентов с редкой и особенно частой эпизодической мигренью. Нужно избегать ее учащения и перехода в хроническую форму, сокращая количество мигренозных дней. Необходимо использовать комплексный подход к таким пациентам, а исследование механизмов коморбидности БС и мигрени открывает новые возможности механизм-ориентированной терапии в лечении этих состояний.

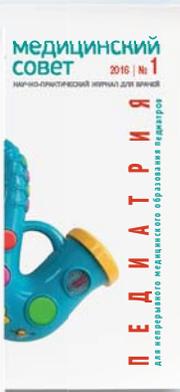
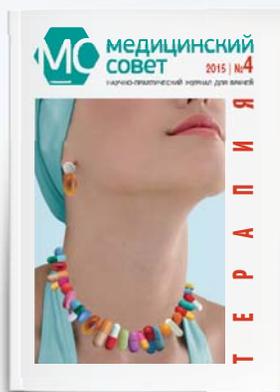


ЛИТЕРАТУРА

- Schürks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *The Journal of Headache and Pain*, 2011, 13(1): 1-9. doi:10.1007/s10194-011-0399-0.
- Колосова О.А., Осипова В.В. Современные аспекты клиники и патогенеза мигрени. *Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 1991, 5: 104-106.
- Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C & Lipton R. Headache Impact of Chronic and Episodic Migraine: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *The Journal of Head and Face Pain*, 2011, 52(1): 3-17. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.02046.x.
- Филатова Е.Г. Современные подходы к лечению мигрени. *РМЖ*, 2009, 4: 256-260.
- Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>, свободный.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population. A prevalence study. *J. Clin. Epidemiol.*, 1991, 11: 1147-1157.
- Филатова Е.Г., Климов М.В. Антиконвульсанты в профилактической терапии мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2003, 10: 65-67.
- Bigal ME, Serrano D, Reed M & Lipton RB. Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*, 2008, 71(8): 559-566. doi:10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004, 24(Suppl 1): 9-160.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629-808. doi:10.1177/0333102413485658
- Lipton RB. Chronic Migraine, Classification, Differential Diagnosis, and Epidemiology. *The Journal of Head and Face Pain*, 2011, 51: 77-83. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01954.x
- Katsarava Z, Manack A, Yoon M-S, Obermann M, Becker H, Dommes P, Diener H. Chronic migraine: Classification and comparisons. *Cephalalgia*, 2011, 31(5): 520-529. doi:10.1177/0333102410383590.
- Осипова В.В. Головные боли. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с.
- Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J & Silberstein SD. Chronic migraine -- classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(3): 162-171. doi:10.1038/nrneurol.2012.13.
- 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. *The Journal of Head and Face Pain*, 2008, 48(8): 1157-1168. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x.
- Амелин А., Игнатю Ю., Скоромец А., Соколов А. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 256 с.
- Aurora SK. Spectrum of illness: Understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. *Neurology*, 2009, 72(Issue 5, Supplement 1): S8-S13. doi:10.1212/wnl.0b013e31819749fd.
- Goadsby P. Neurovascular headache and a mid-brain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*, 2002, 22(2): 107-111. doi:10.1046/j.1468-2982.
- Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL & Khodavirdi A. (2007). Brainstem Dysfunction in Chronic Migraine as Evidenced by Neurophysiological and Positron Emission Tomography Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(7), 996-1003. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00853.x.
- Welch KM. Iron in the migraine brain; a resilient hypothesis. (2009). *Cephalalgia*, 29(3), 283-285. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01725.x.
- Вейн А.М., Осипова В.В., Колосова О.А., Вершинина С.В., Соловьева А.Д., Данилов А.Б., Фокина Н.М. Клинико-психологический анализ большой когорты больных мигренью. *Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2002: 7-12.
- Manack AN, Buse DC & Lipton RB. (2010). Chronic Migraine: Epidemiology and Disease Burden. *Current Pain and Headache Reports*, 15(1), 70-78. doi:10.1007/s11916-010-0157-z.
- Schoenen J, Dodick DW & Sándor PS. (Eds.). (2011). *Comorbidity in Migraine*. doi:10.1002/9781444394047.
- Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C & Roland M. (2009). Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *The Annals of Family Medicine*, 7(4), 357-363. doi:10.1370/afm.983.
- Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper S & Lipton R. (2004). Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre - clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*, 24(6), 483-490. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00691.x.
- Осипова В.В. Мигрень: клинико-психологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы. Автореферат и диссертация докт. мед. наук, 2003, 250.
- Bigal ME & Lipton RB. (2009). What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Current Opinion in Neurology*, 22(3), 269-276. doi:10.1097/wco.0b013e32832b2387.
- Anttila P, Metsähonkala L, Mikkelsen M, Helenius H & Sillanpää M. (2001). Comorbidity of other pains in schoolchildren with migraine or nonmigrainous headache. *The Journal of Pediatrics*, 138(2), 176-180. doi:10.1067/mpd.2001.112159.
- Gonçalves Maria C, Lidiane L Florencio, Thaís C Chaves, José G Speciali, Marcelo E Bigal, and Débora Bevilacqua-Grossi. "Do Women with Migraine Have Higher Prevalence of Temporomandibular Disorders?" *Brazilian Journal of Physical Therapy* 17, no. 1 (2013): 64-68. doi:10.1590/s1413-35552012005000054.
- Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N & Jensen R. (2014). Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study. *Cephalalgia*, 35(3), 211-219. doi:10.1177/0333102414535110.
- Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles MA, Goldenberg D, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2016 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2016 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**
 «Пресса России» индекс **27871**
 «Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
 тел. в г. Санкт-Петербурге:
 (812) 971-72-13,

РМВС-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 «Деловые издания»,
 тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
 Киров, тел. (8332) 37-72-03

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

ЗАО «Руспресса»,
 тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
 651-82-19

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/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	–
			Сумма к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
		Руководитель предприятия		(Косарева Т.В.)



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO